

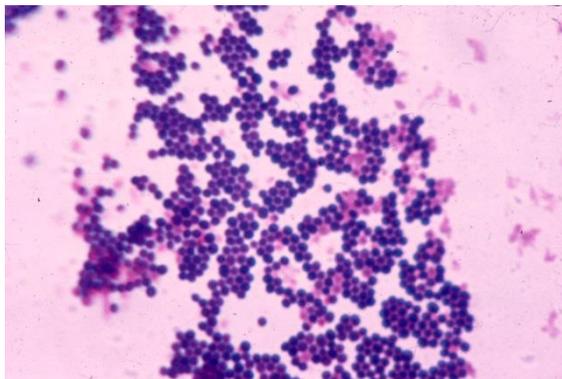
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Staphylococcus aureus*

2.1.1 Sifat *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus merupakan suatu kuman berbentuk sferis yang tumbuh bergerombol seperti buah anggur dengan ukuran diameter sekitar 0,5-1,5 μ m. *Staphylococcus aureus* memiliki warna keemasan ketika dibiakkan pada media solid, sesuai dengan namanya “aureus” yang berasal dari bahasa Latin. Merupakan salah satu kuman flora normal yang ditemukan pada kulit dan hidung manusia. Sama seperti *species* *Staphylococcus* yang lain, *Staphylococcus aureus* bersifat non motil, non spora, anaerob fakultatif yang tumbuh melalui respirasi aerob atau fermentasi, dan termasuk bakteri kokus gram positif. Kuman ini juga dapat menghemolisis agar darah.^{18,19}



Gambar 1. Mikroskopis *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus mampu menghasilkan enzim katalase yang berperan dalam proses pengubahan hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi hidrogen (H_2) dan oksigen (O_2), karena hal tersebut *Staphylococcus aureus* dikatakan bersifat katalase positif dimana hal ini dapat membedakannya dari genus *Streptococcus*. *Staphylococcus aureus* juga menunjukkan kemampuan untuk menghasilkan enzim koagulase yang dapat membedakannya dari *Staphylococcus* jenis lainnya, seperti *Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan untuk memfermentasikan manitol menjadi asam, hal ini dapat dibuktikan bila *Staphylococcus aureus* dibiakkan dalam agar Manitol, dimana terjadi perubahan pH dan juga perubahan warna dari merah ke kuning.^{18,20}



Gambar 2. *Staphylococcus aureus* pada agar Manitol

2.1.2 Patogenitas *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan salah satu kuman patogen yang berbahaya. Infeksi oleh *Staphylococcus aureus* dapat menyebar melalui kontak dengan nanah dari luka yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*, kontak dengan kulit orang yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*, kontak dengan karier *Staphylococcus aureus*, serta kontak dengan barang-barang, seperti handuk,

seprei, pakaian, dan alat pencukur jenggot orang yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.¹⁸

Staphylococcus aureus dapat menimbulkan penyakit melalui kemampuannya tersebar luas dalam jaringan dan melalui pembentukan berbagai zat ekstraseluler. Berbagai zat yang berperan sebagai faktor virulensi dapat berupa protein, termasuk enzim dan toksin, contohnya:²¹

1. Katalase

Katalase adalah enzim yang berperan pada daya tahan bakteri terhadap proses fagositosis. Tes adanya aktivitas katalase menjadi pembeda genus *Staphylococcus* dari *Streptococcus*.

2. Koagulase

Enzim ini dapat menggumpalkan plasma oksalat atau plasma sitrat, karena adanya faktor koagulase reaktif dalam serum yang bereaksi dengan enzim tersebut. Esterase yang dihasilkan dapat meningkatkan aktivitas penggumpalan, sehingga terbentuk deposit fibrin pada permukaan sel bakteri yang dapat menghambat fagositosis.

3. Hemolisin

Hemolisin merupakan toksin yang dapat membentuk suatu zona hemolisis disekitar koloni bakteri. Hemolisin pada *Staphylococcus aureus* terdiri dari alfa hemolisin, beta hemolisin, dan delta hemolisin. Alfa hemolisin adalah toksin yang bertanggung jawab terhadap pembentukan zona hemolisis

disekitar koloni *Staphylococcus aureus* pada medium agar darah. Toksin ini dapat menyebabkan nekrosis pada kulit hewan dan manusia. Beta hemolisin adalah toksin yang terutama dihasilkan *Staphylococcus* yang diisolasi dari hewan, yang menyebabkan lisis pada sel darah merah domba dan sapi. Sedangkan delta hemolisin adalah toksin yang dapat melisis sel darah merah manusia dan kelinci, tetapi efek lisisnya kurang terhadap sel darah merah domba.

4. Leukosidin

Toksin ini dapat mematikan sel darah putih pada beberapa hewan. Tetapi perannya dalam patogenesis pada manusia tidak jelas, karena *Staphylococcus* patogen tidak dapat mematikan sel-sel darah putih manusia dan dapat difagositosis.

5. Toksin eksfoliatif

Toksin ini mempunyai aktivitas proteolitik dan dapat melarutkan matriks mukopolisakarida epidermis, sehingga menyebabkan pemisahan intraepitelial pada ikatan sel di stratum granulosum. Toksin eksfoliatif merupakan penyebab *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS), yang ditandai dengan melepuhnya kulit.

6. Toksin Sindrom Syok Toksik (TSST)

Sebagian besar galur *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari penderita sindrom syok toksik menghasilkan eksotoksin pirogenik. Pada manusia,

toksin ini menyebabkan demam, syok, ruam kulit, dan gangguan multisistem organ dalam tubuh

7. Enterotoksin

Enterotoksin adalah enzim yang tahan panas dan tahan terhadap suasana basa di dalam usus. Enzim ini merupakan penyebab utama dalam keracunan makanan, terutama pada makanan yang mengandung karbohidrat dan protein.

2.1.3 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah bentuk dari infeksi bakteri yang tahan terhadap berbagai antibiotik, termasuk methicillin, amoxicillin, penicillin, dan oxacillin, sehingga menyulitkan dalam pengobatannya.²² Pada awalnya MRSA hanya resisten terhadap antimikroba bercincin β -laktam, namun dalam perkembangannya muncul kekebalan juga terhadap golongan quinolone, aminoglikosida, tetracycline, bahkan vancomycin.²³

MRSA mengalami resistensi karena adanya perubahan genetik yang disebabkan paparan terapi antibiotik yang tidak rasional. MRSA yang sesungguhnya (true MRSA) dapat didiagnosis dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau kultur dengan CHROMagar MRSA.²³

Meskipun sebagian besar infeksi MRSA tidak serius, tetapi beberapa dapat mengancam jiwa. Dan karena sulitnya mengobati infeksi MRSA dikarenakan resistensi terhadap beberapa antibiotik, MRSA kadang disebut sebagai “*super bug*”.²⁴

2.2 Faktor Risiko Infeksi MRSA

2.2.1 Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR)

Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) adalah bayi dengan berat lahir kurang dari 2500 gram tanpa melihat masa gestasi sedangkan berat lahir adalah berat bayi yang ditimbang dalam 1 (satu) jam setelah lahir.²⁵

Bayi berat lahir rendah bisa merupakan bayi yang lahir *aterm* (masa gestasi antara 37-42 minggu) maupun *preterm* atau prematur (masa gestasi \leq 37 minggu). Untuk bayi berat lahir rendah yang lahir *aterm* bisa disebut dengan bayi kecil untuk masa kehamilan (KMK), yaitu bayi yang dilahirkan dengan berat lahir $<$ 10 persentil menurut grafik Lubchenco.²⁶

Berat lahir yang rendah merupakan faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya infeksi. Berat badan lahir rendah menjadi faktor yang berpengaruh dengan menurunkan sistem imun bayi. Fungsi imun pada bayi dengan berat badan lahir rendah masih belum berfungsi dengan baik. Gangguan fungsi imun dapat terjadi secara sendiri ataupun merupakan bagian dari kekurangan nutrisi semasa bayi, seperti besi, zink, dan tembaga.²⁷

Pada BBLR zat anti kekebalan kurang sempurna sehingga lebih mudah terkena penyakit terutama penyakit infeksi.²⁸

2.2.2 Ketuban Pecah Dini

Ketuban pecah dini adalah pecahnya kulit ketuban sebelum persalinan, sedangkan pecahnya kulit ketuban pada usia kehamilan \leq 37 minggu disebut ketuban pecah dini kehamilan prematur.²⁹ Pecahnya selaput ketuban berkaitan

dengan perubahan proses biokimia yang terjadi dalam kolagen matriks ekstraseluler amnion korion, dan apoptosis membran janin. Membran janin dan desidua bereaksi terhadap stimulasi seperti infeksi dan peregangan selaput ketuban dengan produksi mediator seperti prostaglandin, sitokin, dan protein hormon yang merangsang aktivitas “*matrix degrading enzym*”.³⁰

Ketuban pecah selama persalinan secara umum disebabkan oleh kontraksi uterus dan peregangan berulang, keseimbangan antara sintesis dan degradasi ekstraseluler matriks, perubahan struktur, jumlah sel, dan katabolisme kolagen menyebabkan aktivitas kolagen berubah. Degradasi kolagen dimediasi oleh matriks metaloproteinase (MMP) yang dihambat oleh inhibitor jaringan spesifik dan inhibitor protease. Mendekati waktu persalinan, keseimbangan antar MMP dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP-1) mengarah pada degradasi proteolitik dari matriks ekstraseluler dan membran janin.²⁹

Pecahnya selaput ketuban yang berfungsi melindungi atau menjadi pembatas dunia luar dan ruangan dalam rahim pecah dan mengeluarkan air ketuban menyebabkan hubungan langsung antara dunia luar dan ruangan dalam rahim yang memudahkan terjadinya infeksi asenden. Semakin lama periode laten maka semakin besar kemungkinan infeksi dalam rahim, persalinan prematur dan selanjutnya meningkatkan kejadian kesakitan dan kematian ibu dan bayi atau janin dalam rahim.²⁹

Komplikasi yang timbul akibat ketuban pecah dini bergantung pada usia kehamilan. Dapat terjadi infeksi maternal atau neonatal, persalinan prematur,

hipoksia karena kompresi tali pusat, deformitas janin, meningkatnya insiden seksio sesarea, atau gagalnya persalinan normal.³⁰

Sejak masa kehamilan sampai ketuban pecah, janin relatif terlindungi dari flora mikroba ibu oleh membran/dinding korioamniotik, plasenta, dan faktor antibakteria dalam air ketuban. Beberapa tindakan medis yang mengganggu integritas isi rahim, dapat memudahkan organisme normal kulit atau vagina masuk sehingga menyebabkan korioamnionitis dan infeksi sekunder pada janin termasuk dapat berkembang menjadi hiperbilirubinemia.³⁰

2.2.3 Metode Persalinan

Persalinan adalah rangkaian proses yang berakhir dengan pengeluaran hasil konsepsi oleh ibu. Proses ini dimulai dengan kontraksi persalinan yang ditandai dengan perubahan progresif pada serviks dan diakhiri dengan kelahiran plasenta.³¹

Secara umum, metode persalinan dikenal dengan dua macam, yaitu persalinan pervaginam dan persalinan seksio sesarea. Persalinan pervaginam, biasa disebut oleh orang awam dengan persalinan normal, adalah proses keluarnya janin dari dalam rahim melalui jalan lahir/vagina. Sedangkan persalinan seksio sesarea adalah proses keluarnya janin dalam rahim ibu melalui dinding perut ibu melalui suatu operasi pembedahan yang dikenal dengan istilah bedah sesar.¹⁸

Menurut penelitian yang dilakukan di Denmark, proses persalinan dengan seksio sesarea lebih sering terjadi pada neonatal yang terkolonisasi MRSA dibandingkan dengan yang tidak terkolonisasi (53% : 30%; P = 0,03). Dan dari

hasil penelitian tersebut, hanya pengobatan dengan nCPAP dan persalinan melalui seksio sesarea yang termasuk faktor risiko independen untuk kolonisasi MRSA ($P = 0,006$ dan $P = 0,016$).³²

Bayi yang dilahirkan secara normal (melalui pervaginam) akan terkolonisasi sejak awal oleh bakteri yang berasal dari vagina dan fekal ibunya. Sedangkan bayi yang dilahirkan dengan metode persalinan seksio sesarea umumnya akan terkolonisasi bakteri dari lingkungan rumah sakit atau tenaga medis sehingga memiliki jumlah koloni bakteri alami lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelahiran normal.³³

Pada bayi yang dilahirkan dengan metode persalinan seksio sesarea memiliki risiko terkena penyakit yang lebih tinggi dibandingkan bayi yang dilahirkan normal, karena pada saat lahir, sistem daya tahan tubuh masih belum dapat berfungsi dengan baik atau belum sempurna.³⁴

2.2.4 Usia Kehamilan saat Bayi Dilahirkan

Normalnya usia kehamilan bagi manusia adalah 40 minggu. Menurut *World Health Organization* (WHO), usia kehamilan pada bayi yang baru lahir dikategorikan menjadi prematur, normal, dan lebih bulan. Kelahiran prematur terjadi sebelum 37 minggu usia kehamilan. Usia kehamilan ini dihitung dari hari pertama setelah siklus menstruasi terakhir.³⁵

Bayi prematur rentan mengalami infeksi. Umumnya imunitas bayi kurang bulan lebih rendah dari pada bayi cukup bulan. Transpor imunoglobulin melalui plasenta terutama terjadi pada paruh terakhir trimester ketiga. Setelah lahir,

konsentrasi imunoglobulin serum terus menurun, menyebabkan hipigamaglobulinemia berat. Imaturitas kulit juga melemahkan pertahanan kulit.³⁶

2.2.5 Pemberian Air Susu Ibu (ASI)

Air Susu Ibu (ASI) adalah minuman alamiah untuk semua bayi cukup bulan selama usia bulan-bulan pertama, yang berisi antibodi bakteri dan virus, termasuk kadar antibodi IgA sekretori yang relatif tinggi, yang mencegah mikroorganisme melekat pada mukosa usus.³⁷

Kolostrum (sering disebut ASI jolong) adalah ASI pertama yang diproduksi payudara ibu selama hamil. Komposisi kolostrum berbeda dengan ASI yang keluar pada hari ke 4-7 sampai hari ke-10 – 14 kelahiran (ASI transisi) dan juga berbeda dengan ASI yang keluar setelah hari ke-14 (ASI matang). Kolostrum berisi full antibodi dan imunoglobulin. Kolostrum mengandung sejumlah besar sel-sel hidup sehingga kolostrum bisa dianggap sebagai vaksin alami pertama yang aman. Kolostrum mengandung zat kekebalan tubuh 10-17 kali lebih banyak dibandingkan susu matang yang berfungsi melindungi bayi dari diare dan infeksi.³⁸

Penggunaan Air Susu Ibu (ASI) sudah dibuktikan dapat mencegah terjadinya infeksi pada bayi. Bayi yang mendapat ASI mempunyai risiko lebih kecil untuk memperoleh infeksi daripada bayi yang mendapat susu formula. Efektifitas ASI tergantung dari jumlah yang diberikan, semakin banyak ASI yang diberikan semakin sedikit risiko untuk terkena infeksi. Insidensi infeksi

nosokomial pada bayi prematur yang mendapat ASI (29,3%) lebih kecil dibandingkan dengan bayi prematur yang mendapat susu formula (47,2%).³⁶

2.3 Faktor yang Mempengaruhi Keluaran infeksi MRSA

2.3.1 Resistensi terhadap Antibiotik

Resistensi terhadap antibiotik dibagi menjadi dua macam, yaitu kromosomal dan non kromosomal. Resistensi kromosomal terjadi karena mutasi spontan lokus *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) yang mengontrol kepekaan terhadap obat tertentu. Dan resistensi non kromosomal terjadi karena perolehan plasmid pembawa sifat resistensi (R). adanya plasmid R ini memungkinkan sifat resistensi ditularkan antarbakteri karena plasmid dapat melakukan replikasi sendiri dan dapat dipindahkan antarbakteri.^{23,39}

Resistensi kromosomal MRSA disebabkan paparan antimikroba/antibiotik yang tidak tepat dosis (dosis tinggi), sehingga bakteri akan memproduksi protein pengikat penisilin atau *Penicillin Binding Proteins* (PBP 2a) yang mengganggu afinitas antibiotik terhadap PBP sebenarnya. Reaksi antibiotik dengan PBP yang sebenarnya dapat menghambat sintesis peptidoglikan dan formasi dinding sel bakteri, sehingga bakteri lisis. Sebaliknya, reaksi antimikroba dengan PBP 2a tidak menimbulkan efek tersebut.²³

2.3.1.1 Methicillin

Methicillin adalah antibiotik yang digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri yang disebabkan oleh organisme dari genus *Staphylococcus*. Methicillin

merupakan turunan semisintetik penisilin.⁴⁰ Dipakai sebagai obat pilihan utama untuk terapi *Staphylococcus aureus* yang memproduksi penisilinase.⁴¹

2.3.1.2 Vancomycin

Merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram positif.⁴¹ Vancomycin telah lama menjadi antibiotik pilihan untuk menangani infeksi MRSA. Timbulnya *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap vancomycin telah dilaporkan beberapa tahun terakhir ini. Penemuan terakhir obat yang terbaik untuk MRSA adalah Lineolid/Zyfox, Daptomycin, dan Tigecycline, yang harganya sangat mahal dan tidak selalu tersedia di setiap pusat pelayanan kesehatan.²³