

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

2.1.1 Definisi

MRSA adalah jenis *S.aureus* yang tahan terhadap antibiotik metisilin. *S.aureus* sendiri merupakan bakteri bentuk bulat gram positif, dan membentuk kumpulan ireguler menyerupai anggur dari famili *Staphylococaceae*. Berbeda dari spesies lain dalam famili *Staphylococaceae*, *S.aureus* adalah bakteri dengan koagulase positif. Tes katalase dijumpai katalase positif yang digunakan untuk membedakan *S.aureus* dengan *Streptococcus*. Kultur pada media agar membentuk koloni berwarna abu-abu sampai kuning keemasan.¹

MRSA pertama kali diuraikan pada tahun 1961, dan sejak saat itu menjadi permasalahan di berbagai negara di dunia.^{2, 6, 28} MRSA dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *Hospital-Acquired MRSA* (HA-MRSA) dan *Community-Acquired MRSA* (CA-MRSA). Definisi HA-MRSA menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah infeksi MRSA pada individu yang pernah dirawat di rumah sakit atau menjalani operasi dalam 1 tahun terakhir, menggunakan alat bantu medis dan berada dalam perawatan jangka panjang.²⁹ HA-MRSA memiliki resistensi yang sangat tinggi dan merupakan penyakit nosokomial yang penting. Faktor risiko infeksi HA-MRSA adalah pasien dengan luka operasi, ulkus dekubitus, dan pengguna kateter intravena.²⁵ CA-MRSA adalah MRSA yang terjadi dalam suatu komunitas, disebabkan adanya perpindahan bakteri dari suatu individu yang sudah terinfeksi MRSA ke individu sehat yang belum pernah

mendapatkan pengobatan di tempat pelayanan kesehatan, pertama kali ditemukan tahun 1990.²⁹ Berbeda dengan HA-MRSA, strain CA-MRSA memiliki komposisi lebih kecil, memiliki virulesi lebih tinggi, dan jarang terjadi *multidrug resistance* pada antibakteri non betalaktam.^{2, 25}

2.1.2 Struktur *S.aureus*

S.aureus merupakan anggota bakteri gram positif yang tidak motil dan tidak membentuk spora. Struktur *S.aureus* terbentuk dari 2 komponen yaitu komponen esensial dan nonesensial. Komponen esensial terdiri dari dinding sel yang mengandung peptidoglikan dan serat permukaan, membran sitoplasma, ribosom, inti sel, mesosom, dan periplasma. Komponen nonesensial terdiri dari kapsul, plasmid, granula dan glikokaliks.³⁰

Tabel 2. Struktur bakteri dan fungsinya³⁰

Struktur	Komposisi	Fungsi
Komponen esensial		
1) Dinding sel		
Peptidoglikan	Gula (<i>glycan</i>) yang rantai sampingnya saling membentuk ikatan silang dengan peptida.	Menyokong sel, melindungi terhadap tekanan osmotik, tempat kerja dari penisilin dan sefalosporin, dan didegradasi oleh lisosim.
Serat permukaan	Asam thekoat	Antigen permukaan utama, namun jarang digunakan untuk diagnosis laboratorium.
2) Membran sitoplasma		
	Dua lapis lipoprotein tanpa sterol.	Tempat oksidasi dan enzim transport.

Tabel 2. Struktur bakteri dan fungsinya³⁰ (lanjutan)

Struktur	Komposisi	Fungsi
3) Ribosom	RNA dan protein subunit 50S dan 30S.	Sintesis protein, tempat kerja dari aminoglikosid, eritromisin, tetrasiklin dan kloramfenikol.
4) Inti sel	DNA	Material genetik.
5) Mesosom	Invaginasi dari membran plasma.	Terlibat dalam pembelahan sel dan sekresi.
6) Periplasma	Ruang antara membran plasma dan membran luar.	Mengandung enzim hidrolitik, termasuk β -laktamase.
Komponen nonesensial		
1) Kapsul	Polisakarida	Melindungi dari fagositosis.
2) Plasmid	DNA	Mengandung variasi gen untuk resistensi antibiotik dan toksin.
3) Granula	Glikogen, lipid, polifosfat	Tempat nutrisi dalam sitoplasma.
4) Glikokaliks	Polisakarida	Memperantarai penempelan ke permukaan.

2.1.3 Patogenesis *S.aureus*

Kolonisasi dari *S.aureus* 30% berada pada lubang hidung orang sehat, dapat pula ditemukan pada permukaan kulit. Infeksi dari *S.aureus* dapat terjadi apabila dijumpai sisi lemah dari penjamu, seperti kulit yang terluka misalnya infeksi pada luka operasi. *S.aureus* juga dapat masuk melalui membran mukosa misalnya pada pneumonia akibat penggunaan ventilator. *S.aureus* mampu bertahan hidup dan mengakibatkan berbagai manifestasi klinis karena memiliki banyak faktor virulensi. *S.aureus* menghasilkan peptidoglikan yang merupakan polimer pembentuk dinding sel bakteri, peptidoglikan berfungsi menghambat

respon inflamasi dan memiliki *endotoxin-like-activity*.³¹ Bakteri *S.aureus* memiliki protein sel permukaan atau *Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules* (MSCRAMMs), seperti *clumping factors* yang berikatan dengan fibrinogen, *fibronectin-binding proteins* yang berikatan dengan fibronektin, kolagen, dan *bone sialoprotein-binding proteins*. Protein permukaan tersebut bersama-sama memperantarai perlekatan bakteri ke jaringan inang. Keberadaan faktor tersebut dihubungkan dengan terjadinya endokarditis, osteomielitis, septik arthritis, dan infeksi akibat penggunaan alat prostetik serta kateter.³²

Mikrokapsul dan protein A pada *S.aureus* membantu menghambat proses fagositosis. Protein A adalah komponen utama dari dinding sel *S.aureus*, protein ini akan berikatan dengan sisi Fc dari IgG, membentuk anti opsonin sehingga dapat memiliki efek antifagosit yang kuat. *S.aureus* juga menghasilkan beberapa enzim seperti protease, lipase, elastase, hialuronidase, dan kinase yang memungkinkan *S.aureus* untuk menginvasi dan merusak jaringan inang sehingga *S.aureus* mampu bermetastasis ke berbagai organ.^{1, 4, 32, 33}

Faktor virulensi lain yang dapat digunakan untuk menghindari sistem imun adalah koagulase. Enzim ini dapat menggumpalkan plasma oksalat atau plasma sitrat. Enzim koagulase akan berikatan dengan protombin sehingga mengaktifkan polimerasi fibrin dan membentuk deposit fibrin pada permukaan kuman yang berfungsi untuk menghambat fagositosis. *S.aureus* memiliki *membrane-damaging toxin* yaitu hemolisin, leukotoksin, leukosidin yang merusak membran sel eukariotik. Leukosidin bekerja dengan membentuk pori pada membran sel leukosit sehingga menyebabkan kerusakan sel leukosit. Eksotoksin

seperti SEA sampai SEG, TSST, ET dapat menimbulkan keracunan makanan, *toxic shock syndrome*, *scalded skin syndrome*, *bullous impetigo* dan sindroma sepsis, sedangkan strain CA-MRSA memiliki eksotoksin yang dinamakan *Pantone Valentine Leukodin* (PVL). PVL ini dapat menyebabkan lisisnya *Polymorphonuclear Neutrophils* (PMN) dan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan nekrosis jaringan.^{1, 4, 25, 32}

Bakteri *S.aureus* mampu membuat biofilm di jaringan inang maupun di permukaan alat prostetik serta dapat membentuk *small-variant colony* (SVCs) yang dapat bersembunyi dalam sel inang tanpa menyebabkan kerusakan signifikan pada sel. Hal tersebut dapat membuatnya terlindung dari efek antibiotik dan mekanisme pertahanan tubuh.^{1, 32} Keberadaan faktor-faktor tersebut menimbulkan manifestasi klinis dari infeksi *S.aureus* menjadi sangat luas mulai dari keracunan makanan, infeksi kulit ringan sampai dengan infeksi berat yang mengancam jiwa bila terjadi bakterimia, dan bermetastasis ke berbagai organ, pada otak dapat mengakibatkan meningitis, abses otak dan serebritis.^{1, 3, 5, 32}

2.1.4 Mekanisme resistensi

S.aureus berubah menjadi galur resisten metisilin karena mendapat sisipan suatu elemen DNA berukuran 20-100kb yang disebut *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SSCmec). SSCmec atau mecDNA terintegrasi ke dalam kromosom *S.aureus*. SSCmec selalu mengandung *mecA* yaitu gen yang menyandi perubahan PBP2 menjadi PBP2a, sehingga menyebabkan reseptor bagi antibiotik betalaktam tidak dikenali. PBP atau *Protein binding penicillin* adalah sekelompok protein yang terlibat dalam biosintesa peptidoglikan yaitu mengkatalisa reaksi

transpeptidasi (pembentukan anyaman peptida). Peptidoglikan dari *Staphylococcus* memiliki ciri khas berukuran panjang, berupa struktur anyaman (*cross linkage*) dengan rantai samping pentaglisin yang fleksibel. Peptidoglikan ini menjadi target antibakteri betalaktam. Resistensi terhadap antibiotik betalaktam juga terjadi karena *S.aureus* memproduksi enzim betalaktamase (*S.aureus producing betalactamases*).³

PBP1, PBP2 dan PBP3 memiliki aktivitas transpeptidase primer sedangkan PBP 4 memiliki aktivitas transpeptidase sekunder. Reaksi lain dalam pembentukan peptidoglikan adalah transglukosilasi. Reaksi ini tidak berhubungan dengan *penicillin binding activity* (tidak berhubungan dengan reseptor penisilin), namun PBP2 memiliki aktivitas unik yaitu selain sebagai enzim transpeptidase ternyata juga memiliki aktivitas transglukosilase. Struktur PBP2 yang bermutasi menjadi PBP2a menunjukkan adanya perubahan pada sisi pengikatan (*binding site*) yang mengakibatkan sangat rendahnya afinitas dalam mengikat antibiotik betalaktam, sehingga antibiotik ini tidak dapat mempengaruhi proses transpeptidasi. Hal itu yang mendasari mekanisme resistensi dari MRSA, oleh sebab itu sekalipun bakteri ini dibiakkan pada media dengan konsentrasi antibiotik betalaktam tinggi, MRSA akan tetap hidup dan mensintesa dinding sel.^{3, 10-12}

Eksresi gen *mecA* yang menyandi perubahan PBP2 menjadi PBP2a dikendalikan oleh gen regulator *mecR1* dan *mecI*. Keadaan tidak terinduksi atau tidak ada induser, *mecI* akan menekan transkripsi *mecA* dan *mecR1-mecI* (*mec complex*), sebaliknya bila ada induser atau terinduksi maka akan terjadi transkripsi pada *mec complex*. Sejauh ini baru metisilin dan antibakteri betalaktam lainnya

yang diketahui merupakan induser. Induksi *mecI* juga dapat terjadi karena aktivitas autokatalitik oleh protease pada membran sel dan mutasi pada kromosom yang belum diketahui secara pasti. Autokatalitik pada regulator penisilinase *blaI* juga diperkirakan dapat mengaktifkan *mecA*, karena sekuen *blaI* dengan *mecI* memiliki homologi yang tinggi. Keberadaan gen *hmrA* dan *hmrB* (*high methicillin resistance*) secara *in vitro* terbukti meningkatkan derajat resistensi. Resistensi dari MRSA juga terjadi karena inaktivasi dari gen *lytH* yang menyandi enzim autokatalitik. Hal ini mengindikasikan bahwa kehilangan aktivitas autolitik dapat meningkatkan derajat resistensi kuman.³

Resistensi MRSA bersifat heterogen artinya dalam satu biakan, nilai *minimal inhibitory concentration* (MIC) sangat bervariasi tergantung tipe SCC*mec* yang dikandungnya. Syarat mutlak resistensi MRSA adalah adanya PBP2a meskipun dalam jumlah minimal, akan tetapi peningkatan produksi PBP2a tidak berkorelasi dengan homogenitas resistensi. Sepasang galur MRSA dengan *mecA* yang sama dan produksi PBP2a yang sama tinggi ternyata menghasilkan ekspresi resistensi yang berbeda. Faktor genetik lain seperti gen betalaktamase dan faktor eksternal seperti temperatur, osmolaritas, kandungan ion, tekanan oksigen dan cahaya juga mempengaruhi ekspresi resistensi.³

2.2 Seftriakson

2.2.1 Definisi

Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga, yang termasuk antibiotik golongan betalaktam. Sefalosporin serupa dengan penisilin, tetapi lebih stabil terhadap enzim betalaktamase yang dihasilkan oleh bakteri sehingga memiliki aktivitas dengan spektrum yang lebih luas. Sefalosporin bekerja dengan cara terikat pada *penicilin-binding protein* (PBPs), dengan demikian proses transpeptidasi antarrantai peptidoglikan pada dinding sel terganggu.^{27, 29, 34}

Antibiotik seftriakson dapat diberikan melalui injeksi intravena ataupun intramuskular, terikat dalam protein plasma 83-96%, memiliki waktu paruh 7-8 jam, dan diekskresikan dalam urin sebanyak 60-80%. Pemberian seftriakson dapat diberikan sekali tiap 24 jam pada dosis 15-50 mg/kgBB. Dosis tunggal sebesar 1 gram per hari untuk kebanyakan infeksi berat.^{27, 34}

2.2.2 Mekanisme kerja

Antibiotik betalaktam memiliki struktur yang sama dengan PBP2, sehingga apabila terjadi induksi oleh antibiotik betalaktam, akan terbentuk ikatan antara protein yang mengkatalisis tahap akhir sintesis peptidoglikan dengan antibiotik betalaktam. Terjadinya ikatan tersebut akan mengganggu pemecahan *D-alanyl D-alanin*, sehingga terjadi kegagalan pembentukan anyaman peptida pada sintesis peptidoglikan. Kegagalan tersebut menyebabkan tidak terbentuknya dinding sel dan akhirnya sel bakteri akan lisis. Aktivitas antibakteri pada PBP1 akan menyebabkan kematian sel yang cepat, PBP2 menyebabkan sel berubah

menjadi bentuk bulat telur, sementara PBP3 membuat sel mengubah bentuk menjadi sel filamen. Tekanan osmotik dalam sel bakteri lebih tinggi daripada di luar sel, sehingga bakteri yang mengikat menggunakan PBP1, PBP2 maupun PBP3 akan mengalami lisis jika terjadi kegagalan pembentukan dinding sel. Hal ini merupakan dasar bakterisidal pada kuman yang peka. Antibiotik sefalosporin memiliki afinitas terhadap PBP1 dan PBP3.^{29, 35, 36} Sefalosporin juga mengambat jalur yang sama yaitu mengganggu jalur *D-alanyl D-alanine*. Antibiotik golongan betalaktam juga dapat menggagalkan proses awal pembentukan septum dengan cara memicu kerja enzim autolitik.^{3, 29, 36-38}

Dibandingkan dengan sefalosporin generasi kedua, obat ini memiliki cakupan gram negatif yang lebih luas, dan beberapa obat mampu melintasi sawar darah otak. Seftriakson dapat mencapai kadar yang tinggi dalam cairan serebrospinal. Seftriakson dan sefoktasim disetujui penggunaannya untuk terapi meningitis. Sefalosporin generasi ketiga juga digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi berat yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap kebanyakan obat lain.^{25, 34} Penggunaan sefalosporin generasi ketiga perlu mendapat perhatian khusus karena terdapat kejadian resistensi antibiotika tersebut terhadap bakteri yang memproduksi *extended-spectrum β laktamase* (ESBL) atau bakteri yang mengekspresikan betalaktamase berspektrum luas.^{34, 39}

2.3 *Nigella sativa* (*N.sativa*)

N.sativa merupakan tanaman asli Mediterania, dapat ditemukan di kawasan Timur Tengah, Eropa, Asia Barat dan Asia Tengah.¹³ Tanaman ini termasuk dalam famili *Ranunculaceae*. *N.sativa* atau dalam bahasa Inggris disebut dengan *blackseed* memiliki banyak nama seperti *panacea* dalam bahasa Latin kuno, *habbah sawdaa* atau *habbah el baraka* (Arab), *kalonji* (Hindi), *hak jung chou* (Cina), *black cumin*, *fannel flower*, *black caraway*, *nutmeg flower* atau *Roman coriander*.⁴⁰ Indonesia mengenalnya sebagai jintan hitam atau jinten jamu.¹⁷

N.sativa merupakan tanaman perdu yang dapat tumbuh sampai setinggi 30 cm, memiliki batang yang tipis dan berdaun sempit.^{20, 40} Bunganya berwarna putih, kuning, merah muda, biru pucat atau ungu pucat dengan 5-10 kelopak.⁴¹ *N.sativa* akan menghasilkan buah berbentuk kapsul yang berisi banyak biji berwarna putih dan berbentuk trigonal. Setelah matang kapsul buah membuka dan biji akan terpapar udara sehingga warnanya menjadi hitam dan berbau khas aromatik serta rasanya pahit.^{8, 20}



Gambar 1. Bunga *N.sativa*⁴⁰



Gambar 2. Biji *N.sativa*..⁴²

2.3.1 Taksonomi ⁴¹

<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Division</i>	: <i>Magnoliophyta</i>
<i>Order</i>	: <i>Ranunculales</i>
<i>Family</i>	: <i>Ranunculaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Nigella</i>
<i>Species</i>	: <i>N.sativa</i>

2.3.2 Kandungan

N.sativa mengandung 36%-38% *fixed oil* , protein, alkaloid, saponin dan 0,4%-2,5% minyak atsiri.¹⁴ Kandungan dalam minyak *N.sativa* yang dapat diidentifikasi antara lain 8 asam lemak dan 32 senyawa. Komponen asam lemak utama yang berasal dari *fixed oil* yaitu asam lemak linoleat (55,6%), asam oleat (23,4%), asam lemak palmitat (12,5%), sedangkan senyawa utama dari minyak atsiri adalah trans-anetol (38,3%), p-simen (14,8%), limonen (4,3%), karvon (4,0%), dan timokuinon (0,6%).⁴⁰ Kandungan aktif penting dalam minyak atsiri adalah timokuinon (TQ), ditimokuinon (DTQ), timohidrokuinon (THQ), timol (THY) dan tanin.⁸ *N.sativa* juga memiliki komponen nutrisi seperti karbohidrat, lemak, vitamin, mineral, protein yang mengandung 8 dari 9 asam amino esensial, selain itu juga mengandung karoten yang dimetabolisme menjadi vitamin A di hati dan dapat menjadi sumber besi, kalsium, dan natrium.²⁰

Tabel 3. Komposisi *N.sativa*⁴⁰

Komponen	Konsentrasi (%)	Rincian
<i>Fixed oil</i>	32- 40	Asam lemak jenuh: asam palmitat, asam stearat, asam miristat Asam lemak tak jenuh: asam arakidonat, asam eikosadinoat, asam linoleat, asam linolenat, asam oleat.
Minyak atsiri	0,4- 0,45	Nigelon, timokuinon, timohidrokuinon, ditimokuinon, timol, karvakrol, α - dan β -pinen, d-limonen, d-sitronelol, p-simen.
Protein	16- 19,9	Arginin, glutamat, leusin, lisin, metionin, tirosin, prolin, treonin.
Mineral	1,79- 3,74	Kalsium, fosfor, kalium, natrium, besi.
Karbohidrat	33,90	
Serat	5,50	
Air	6	

2.3.3 Manfaat

Masyarakat secara tradisional telah menggunakan *N.sativa* sebagai bumbu, zat tambahan makanan, pengawet, serta obat herbal untuk berbagai kondisi seperti asma, diare, sakit kepala, sakit gigi, hidung tersumbat dan beberapa jenis kanker.⁴³ *N.sativa* oleh orang Mesir dan dokter Yunani kuno selain untuk mengobati sakit kepala, sakit gigi dan hidung tersumbat juga dapat digunakan pada infeksi cacing usus, memicu menstruasi dan meningkatkan produksi Air Susu Ibu (ASI). Orang Timur Tengah menggunakan *N.sativa* untuk mengobati disentri, infeksi, obesitas, nyeri punggung, hipertensi dan masalah gastrointestinal.²⁰ Minyak *N.sativa* telah digunakan untuk mengobati penyakit kulit seperti eksim, bisul, dan mengobati gejala flu.⁴¹

Sebagian besar penelitian membuktikan bahwa kandungan *timokuinon* yang merupakan komponen utama dalam minyak atsiri *N.sativa*, memiliki efek sebagai anti inflamasi, analgesik, antipiretik, antiparasit, antibakteri, antijamur, antivirus, antioksidan, imunomodulator, proteksi terhadap nefrotoksisitas dan hepatotoksisitas karena penyakit lain atau obat-obatan, serta menurunkan tekanan darah.^{8, 13, 16, 44} *N.sativa* memiliki daya antibakteri dan diharapkan dapat membantu mengatasi masalah bakteri yang telah resisten terhadap antibiotik.¹⁷

2.3.3.1 Nigella sativa sebagai antibakteri

Minyak dari *N.sativa* telah terbukti memiliki efek antibakteri spektrum luas untuk melawan *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Echerichia coli*, *Pseudomonas aeuginosa*, *Salmonella abony*.¹⁸ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa DTQ mampu melawan bakteri gram positif. Ekstrak dietil eter memiliki efek menghambat pertumbuhan bakteri gram positif *Staphylococcus aureus* dan bakteri gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*. Ekstrak eter juga menunjukkan efek sinergis dan adiktif terhadap beberapa antibiotik.²⁰

TQ dan THQ diduga dapat membentuk kompleks yang ireversibel dengan asam amino nukleofilik pada protein bakteri sehingga menyebabkan inaktivasi protein. Tanin bekerja dengan mengadakan kompleks hidrofobik dengan protein, menginaktivasi adhesi, enzim dan protein transport dinding sel, sehingga mengganggu pertumbuhan bakteri.⁸ Penelitian yang lain menyebutkan kandungan zat aktif dalam *N.sativa* di antaranya THQ yang termasuk golongan kuinolon, kemudian fenilpropanoid yang termasuk golongan fenol, dan saponin yang

merupakan gugus aminoglikosida, zat aktif ini mampu menghambat pertumbuhan MRSA.¹⁷

THQ bekerja pada proses replikasi dengan mempengaruhi enzim girase dan topoisomerase IV. Enzim girase bekerja menghilangkan super kumparan dari rantai ganda *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan lepasnya ikatan dari rantai ganda tersebut pada proses inisiasi replikasi. Enzim ini terdiri dari 2 sub unit yaitu *gyrA* dan *gyrB*. Antibakteri golongan kuinolon ini akan mengikat sub unit B yang mengakibatkan DNA girase tidak dapat beraktivitas sehingga tidak terjadi relaksasi dari kumparan DNA, akibatnya proses replikasi tidak terjadi dan berakhir dengan kematian bakteri.^{17,45}

Fenilpropanoid yang merupakan golongan fenol mampu memicu denaturasi protein membran sel bakteri, di mana komponen zat aktif ini akan melewati membran sel melalui protein transmembran maupun protein porin. Fenol ini bersifat lipofilik artinya menyukai molekul lipid yang terdapat pada membran. Semakin lipofilik semakin dapat merusak membran sel bakteri sehingga dapat menimbulkan kematian bakteri tersebut.¹⁷

Saponin termasuk golongan aminoglikosida, bekerja dengan menghambat sintesis protein, secara molekuler proses inhibisi sintesis protein ini berlangsung pada proses translasi. Sebagian besar antibakteri bekerja dengan menghambat sub unit 50S maupun 30S dan ada pula yang bekerja pada *transfer ribonucleic acid* (tRNA). Golongan aminoglikosida berikatan secara spesifik pada ribosom sub unit 30S, sehingga mengakibatkan sub Unit 50S tidak dapat bergabung dengan

sub unit 30S. Antibakteri ini bersifat bakterisidal karena akumulasi sub unit 50S yang berakibat fatal.^{17, 45}

2.3.3.2 *Nigella sativa* sebagai imunomodulator

Beberapa efek imunomodulator dari *N.sativa* telah dibuktikan dari banyak penelitian walaupun mekanisme kerjanya belum diketahui secara pasti. *N.sativa* mengaktifkan sel limfosit T untuk mensekresi IL-3 dan menyebabkan peningkatan produksi dari IL-1 β . Suplementasi dari *N.sativa* juga meningkatkan IFN- γ yang merupakan salah satu sitokin yang dihasilkan sel Th1 dan IL-10 yang dihubungkan dengan sel T reg.²² Terdapat peningkatan signifikan dari sel limfosit dan monosit periferal pada penggunaan komponen minyak atsiri dari *N.sativa*.⁴² Penelitian yang lain menyebutkan *N.sativa* terbukti dapat merangsang peningkatan sel splenosit, Th 2 dan aktivasi sel NK.⁴³

Penggunaan minyak *N.sativa* selama 4 minggu menunjukkan efek peningkatan rasio sel CD4 : CD8 sebesar 55% dan peningkatan fungsi sel NK sebesar 30 %. Minyak *N.sativa* mampu meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag dan meningkatkan jumlah limfosit pada sediaan darah tepi. Protein dari biji *N.sativa* diketahui meningkatkan produksi sitokin yang dihasil oleh *peripheral blood monocyte cell* (PMBC) manusia. Protein tersebut juga meningkatkan produksi IL-3 dan IL-1 dari limfosit, namun pada penelitian yang sama juga didapatkan dapat menurunkan IL-8 pada PMBC yang nonaktif, dan produksinya akan meningkat ketika distimulasi oleh PWM, yang merupakan sel B mitogen. Efek stimulasi dari komponen protein terfraksinya juga mempengaruhi produksi TNF- α yang dihasilkan oleh PBMC yang teraktivasi maupun yang non aktif.²⁰

Komponen TQ yang terkandung dalam *N.sativa* dapat meningkatkan maturasi, pelepasan sitokin, dan kelangsungan hidup dari sel dendritik mencit.^{21, 46} Kandungan melanin yang terdapat pada *N.sativa* telah diteliti dapat merangsang peningkatan TNF- α , IL-6, dan produksi VEGF oleh sel monosit, namun mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti.^{21, 23}

2.4 Otak

2.4.1 Proteksi otak

Jaringan saraf pusat bersifat sangat halus dan sel saraf yang rusak tidak dapat diganti, sehingga jaringan ini harus dilindungi dengan baik. Terdapat empat hal yang melindungi susunan saraf pusat (SSP) : 1) SSP dibungkus oleh struktur tulang yang keras. Kranium (tengkorak) membungkus otak, dan kolumna vertebralis mengelilingi medulla spinalis, 2) antara tulang pelindung dan jaringan saraf terdapat tiga membran protektif dan nutritif yaitu meninges, 3) otak mengapung dalam suatu cairan khusus, cairan serebrospinal (CSS), 4) terdapat sawar darah otak (SDO) sangat selektif yang membatasi akses bahan-bahan di dalam darah masuk ke jaringan otak yang rentan.⁴⁷

SDO ini terdiri dari sel –sel endotelial, yang tersusun sangat rapat di kapiler otak. Kepadatannya yang tinggi lebih banyak membatasi lewatnya substansi-substansi dari aliran darah dibandingkan sel-sel endotelial pada kapiler tubuh lainnya. SDO berfungsi sangat efektif untuk melindungi otak dari infeksi, oleh karena itu infeksi pada otak sangat jarang. Berbeda dengan jaringan tubuh lainnya, SSP tidak mempunyai sel-sel yang membuat antibodi. Antibodi dari luar SSP terlalu besar untuk menembus SDO, sehingga infeksi pada otak menjadi

sangat serius dan sulit diobati. Apabila SDO rusak karena infeksi, protein plasma dan leukosit dapat memasuki otak dan medula spinalis, dengan demikian proses radang dan reaksi imunologi juga dapat berkembang di SSP.⁴⁸⁻⁵⁰

2.4.1 Reaksi imunologi terhadap infeksi

Ketahanan tubuh terhadap infeksi terdiri dari fagositosis dan antibodi. Fagositosis di dalam Sistem Saraf Pusat (SSP) dilakukan oleh tiga jenis sel, yaitu sel leptomeninges, sel mikroglia dan makrofag atau histiosit yang berasal dari darah. Mikroglia merupakan salah satu tipe sel glia atau penunjang neuron utama di otak yang memiliki peranan penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan cedera. Apabila terjadi masalah di SSP, mikroglia menarik cabang-cabangnya, membulat dan menjadi sangat motil, bergerak menuju daerah yang bermasalah untuk menyingkarkan semua benda asing atau sisa jaringan. Dalam keadaan aktif, mikroglia mengeluarkan bahan-bahan kimia destruktif untuk menyerang sasaran mereka, jadi mikroglia berperan sebagai sel fagosit di SSP yang bertugas untuk menangkap, membunuh dan mencerna benda asing yang masuk, di antaranya adalah mikroorganisme. Cara fagosit di susunan saraf kira-kira sama dengan makrofag yang beroperasi di luar SSP.^{47, 50} Infeksi pada otak oleh *S.aureus* terjadi peningkatan signifikan dari ekspresi TLR2 pada mikroglia dan astrosit, TLR2 berperan dalam mengenali struktur bakteri gram positif, jamur, dan protozoa. TLR2 meningkatkan ekspresi dari beberapa mediator inflamasi seperti iNOS, TNF- α , MIP-2. Proses infeksi di otak juga membuat mikroglia merangsang sistem imun di luar SSP untuk merembes ke dalam SSP terutama neutrofil dan makrofag.⁵

Sel fagosit di luar SSP didominasi oleh sel polimorfonuklear dan makrofag serta sel NK yang berperan dalam sistem imun bawaan atau non spesifik sebagai APC. Banyak komponen yang dapat dideteksi oleh fagosit tanpa pengenalan lebih dahulu melalui reseptor spesifik pada permukaan sel T maupun sel B. Pengenalan antigen bakteri tanpa bergantung pada limfosit ini mengakibatkan beberapa konsekuensi. Salah satu di antaranya adalah aktivasi komplemen melalui jalur alternatif. Bakteri gram positif mengandung peptidoglikan dalam dinding selnya yang mampu mengaktifkan jalur alternatif komplemen melalui pembentukan *C3-convertase*. Aktivasi komplemen ini menyebabkan pelepasan faktor kemotaktik C3a dan C5a. Hal ini menyebabkan kontraksi otot polos, degranulasi mastosit, pelepasan histamin dan leukotrien serta aktivasi neutrofil dan peningkatan permeabilitas kapiler yang semuanya memudahkan pemusnahan bakteri. Konsekuensi yang lain adalah pelepasan sitokin oleh makrofag, khususnya TNF- α dan IL-1. Pelepasan sitokin ini mengakibatkan aktivasi sistemik makrofag dan peningkatan adhesi sel-sel itu pada endotel, sehingga mempermudah migrasi fagosit ke tempat terjadinya infeksi. Pelepasan sitokin IFN- γ oleh sel NK yang mampu mengaktifkan makrofag juga merupakan konsekuensi lain.^{24, 51}

Mekanisme pertahanan didapat atau spesifik terdiri dari respon imun seluler dan respon imun humoral. Unsur utama respon imun seluler adalah sel T yang diaktivasi oleh APC.⁵¹ Mekanisme imunitas yang diperantarai sel T telah cukup jelas. Spesifitasnya terletak pada reaksi awal dari sel T yang telah mendapat paparan antigen, yang dipresentasikan dalam keadaan terproses pada permukaan makrofag yang terinfeksi dan melepaskan limfokin.⁵² Baik sel T CD4 maupun sel

T CD8 memberikan respon terhadap antigen mikroba yang dipresentasikan sebagai peptida bersama MHC I dan MHC II. Sel CD4 berdiferensiasi menjadi sel Th1 atas pengaruh IL-12 yang diproduksi oleh makrofag. Sel T mengeluarkan IL-2, IFN- γ , dan TNF- α yang merangsang dan mengaktifkan sel-sel B, sel Tc, sel-sel Th, dan sel APC. Makrofag sebagai APC memproduksi berbagai substansi pembunuh kuman termasuk ROI, *nitric oxide*, dan enzim lisosom.^{24, 51} IL-12 dianggap sebagai limfokin utama yang merangsang sekresi substansi-substansi lain yang diperlukan untuk aktivasi komponen sistem imun lain misalnya sel Tc CD8 dan *lymphokin activated killer cells* (LAK).⁵¹

Peranan sistem humoral dalam pertahanan sistemik terhadap infeksi berlangsung melalui pembentukan dan aktivasi antibodi, komplemen dan mediator lainnya. Antigen bakteri akan diproses menjadi peptida dalam vakuola fagosit, kemudian akan membentuk kompleks peptida dengan MHC kelas II dan berpindah ke membran APC. Sel T reseptor CD4 akan terikat pada kompleks tersebut. Sel CD4 akan mengaktivasi sel Th 2 untuk mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 sehingga merangsang pengaktifan dari sel B. Sel B akan berdiferensiasi membentuk sel plasma apabila ada paparan dari antigen. Sel plasma akan menghasilkan IgG, IgA dan IgM. Antibodi akan membentuk kompleks dengan antigen bakteri yang mengakibatkan peningkatan dari fagositosis dan fiksasi komplemen yang berguna untuk melisiskan bakteri.²⁴

Secara umum peran antibodi dalam pertahanan terhadap infeksi adalah terhadap bakteri ekstraseluler, dalam hal ini imunoglobulin yang berperan adalah Imunoglobulin G (IgG) dan Imunoglobulin M (IgM). IgG akan melapisi bakteri

(opsonisasi) dan meningkatkan fagositosis melalui pengikatan reseptor pada makrofag atau neutrofil. Antibodi menetralkan toksin bakteri dan mencegah toksin melekat pada sel sasaran. IgM maupun IgG mengaktifkan komplemen yang berakibat dilepaskannya *Macrophage Activating Cytokine* (MAC) dan pelepasan produk-produk lain yang merupakan mediator inflamasi.⁵¹

