

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan jenis kuman yang paling banyak menyebabkan penyakit pada manusia. Kuman ini dapat menginfeksi semua jaringan pada tubuh manusia. Penyakit yang ditimbulkannya memiliki tanda yang khas yaitu peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses. Kuman ini merupakan kuman gram positif yang tidak membentuk spora dan non motil. Kuman ini merupakan bakteri aerobik yang tumbuh dengan baik pada suhu 37⁰C. Koloni pada lempeng agar berbentuk bulat dengan garis tengah 1-2mm, cembung, buram, berkilau, dan memiliki konsistensi yang lunak. *Staphylococcus aureus* membentuk koloni berwarna abu abu hingga kuning keemasan.²

Diantara semua kelompok kuman yang tidak membentuk spora, *Staphylococcus aureus* merupakan kuman gram positif yang memiliki daya tahan yang paling kuat. Kuman ini mampu bertahan hidup dengan lama pada keadaan kering seperti kertas, kain, dan dalam nanah dapat hidup selama 6-14 minggu. Pada agar miring, kuman ini dapat hidup sampai berbulan-bulan baik dalam lemari es maupun dalam suhu ruangan.²

Staphylococcus aureus dapat menyebabkan infeksi akibat kontaminasi luka seperti luka pascaoperasi atau pada trauma. Bakteriemia akibat *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan endokarditis, meningitis, dan infeksi paru.² Kuman ini

dapat menimbulkan penyakit melalui kemampuannya menyebar luas di jaringan dan menghasilkan beberapa zat ekstraseluler. Berbagai zat yang memiliki peran sebagai faktor virulensi dapat berupa enzim, dan toksin seperti katalase, koagulase, hemolisin, leukosidin, toksin eksfoliatif, Toksin Sindrom Syok Toksin (TSST), dan enterotoksin.²

Staphylococcus aureus mempunyai protein A yang merupakan protein permukaan dinding sel yang dapat menghindari proses fagositosis. Proses ini dimulai dari berikatannya protein A dengan reseptor Fc IgG. IgG yang menyelubungi sel bakteri akan menimbulkan kesalahan pengenalan oleh neutrofil.¹⁶ Kuman ini juga memiliki struktur antigen peptidoglikan yang merupakan eksoskelet yang kaku pada dinding selnya. Peptidoglikan memiliki peran penting dalam proses patogenesis infeksi yaitu dengan memicu produksi interleukin-1 dan antibodi opsonik oleh monosit, dan dapat menjadi *chemoattractant* untuk leukosit polimormonuklear.²

2.2 Hitung jenis leukosit

Hitung jenis leukosit digunakan untuk mengetahui jumlah berbagai jenis leukosit. Terdapat lima jenis leukosit, yang masing-masingnya memiliki fungsi yang khusus dalam melawan patogen. Sel-sel itu adalah neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Hasil hitung jenis leukosit memberikan informasi yang lebih spesifik mengenai infeksi dan proses penyakit. Hitung jenis leukosit hanya menunjukkan jumlah relatif dari masing-masing jenis sel. Untuk mendapatkan jumlah absolut dari masing-masing jenis sel maka nilai relatif (%) dikalikan jumlah leukosit total (sel/ μ l).¹⁷

2.3 Leukosit

Leukosit disebut juga sel darah putih atau *White Blood Cell (WBC)*, merupakan satuan sistem pertahanan tubuh yang dapat bergerak. Leukosit sebagian dibentuk di sumsum tulang (granulosit dan monosit serta sedikit limfosit) dan sebagian lagi di jaringan limfe (limfosit dan sel sel plasma). Setelah dibentuk, sel ini akan diangkut ke bagian tubuh yang membutuhkan oleh darah untuk digunakan.^{3,18}

Pada keadaan normal, darah manusia mengandung leukosit berjumlah sekitar 4000-11000 sel per mikroliter darah.⁴ Terdapat lima macam leukosit yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit. Leukosit dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu granular dan agranular.³

Leukosit granular memiliki granula pada sitoplasmanya, inti selnya tersegmentasi menjadi beberapa lobus dan bentuknya bermacam-macam. Ada tiga macam leukosit granular yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil. Leukosit agranular tidak memiliki granula dan memiliki satu inti besar yang tidak terbagi – bagi. Leukosit agranular terdiri dari dua macam yaitu monosit dan limfosit.^{3,19}

Leukosit berperan penting dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing.²⁰ Leukosit mengalami peningkatan pada keadaan infeksi bakteri, peradangan, nekrosis jaringan, uremia, eklamsia, dan neoplasma.⁴ Peningkatan leukosit juga dapat terjadi apabila kelenjar adrenal dirangsang, baik secara farmakologis maupun sebagai respons terhadap kebutuhan fisiologis. Sebagian besar stimulasi fisiologis seperti stress, olahraga, pemaparan terhadap suhu yang

ekstrim. Sedangkan penurunan jumlah leukosit dapat ditemui pada keadaan infeksi virus, penyakit lupus, dan kemoterapi.

2.4 Neutrofil

Neutrofil merupakan jenis leukosit yang jumlahnya paling banyak dijumpai pada darah manusia, yaitu sekitar 60-70%.¹⁹ Pada sediaan apus darah, sel ini berdiameter sekitar 12-15 μm , memiliki inti padat yang terdiri dari dua sampai lima lobus dan sitoplasma pucat dengan tepi tidak teratur yang banyak mengandung granula halus merah muda-biru atau kelabu biru.⁴

Neutrofil merupakan leukosit yang pertama kali muncul ditempat infeksi, sel ini aktif memfagosit bakteri. Neutrofil memiliki umur yang pendek, di dalam darah manusia, waktu paruhnya hanya sekitar 6-7 jam dan di jaringan ikat dapat bertahan sekitar 1-4 hari sebelum leukosit mengalami apoptosis.^{18,19}

2.5 Eosinofil

Eosinofil merupakan leukosit granular yang jumlahnya berkisar 2 hingga 4 % dalam darah normal. Pada sediaan apusan darah, sel ini memiliki bentuk dan ukuran yang kurang lebih sama dengan neutrofil, namun dapat dibedakan dari granula sitoplasmanya yang lebih kasar dan lebih merah. Inti sel ini biasanya berjumlah dua lobus dan terkadang dapat mencapai tiga lobus yang berukuran kecil.^{4,19,21} Eosinofil memiliki masa hidup yang lebih panjang dibandingkan neutrofil, sel ini mempunyai peran penting dalam respon alergi, pertahanan terhadap parasit dan pembuangan fibrin yang terbentuk selama peradangan.⁴

2.6 Monosit

Monosit merupakan sel darah putih tidak bergranula yang terbesar dengan diameter antara 12 sampai 20 μm dan memiliki inti yang bervariasi dari bulat atau lonjong hingga membentuk tapal kuda atau seperti ginjal. Sitoplasmanya dominan terpusat warna biru dan terkadang ditemukan sedikit granula halus.^{4,19,21} Monosit dihasilkan dari *stem cell* dalam sumsum tulang. Didalam sumsum tulang, monosit berproliferasi dan dilepaskan ke dalam peredaran darah setelah melewati fase monoblas dan fase promonosit.⁴

Monosit dalam darah berfungsi sebagai prekursor dari sistem fagosit mononuklear. Setelah menembus dinding pembuluh darah, monosit berkembang menjadi makrofag dalam jaringan ikat, mikroglia dalam otak, osteoklas dalam tulang, dan lain lain.¹⁹

2.7 Basofil

Sel ini tidak selalu dapat ditemui dalam peredaran darah tepi normal. Sel ini sulit ditemukan dan dikenali dikarenakan basofil hanya membentuk kurang dari 1% leukosit darah.^{4,21} Basofil berdiameter sekitar 12-15 μm dan intinya tidak berlobus.^{19,21} Basofil mengandung banyak granula sitoplasma sehingga seringkali menutupi inti.⁴

Granula basofil mengandung heparin dan histamin. Paparan terhadap alergen dapat memicu pelepasan histamin dan zat kimia lainnya yang dapat memerantari dan meningkatkan respon peradangan. Reaksi reaksi ini mendatangkan reaksi alergi

berat, perubahan vaskuler yang menyebabkan peningkatan kebocoran cairan pembuluh darah, respon hipersensitivitas dan anafilaksis.²¹

2.8 Limfosit

Limfosit merupakan sel darah putih yang tidak memiliki granular, memiliki bentuk inti yang bulat sampai bentuk tapal kuda. Limfosit mempunyai ukuran yang bermacam-macam dari sel yang lebih kecil dari eritrosit hingga dua kali besarnya. Limfosit yang ukurannya lebih kecil dari eritrosit disebut juga limfosit kecil yang berdiameter 6-8 μm , sedangkan yang lebih besar dari eritrosit disebut limfosit besar yang berdiameter 9-18 μm .^{19,21} Limfosit merupakan leukosit darah yang jumlahnya menempati urutan kedua setelah neutrofil yaitu sekitar 28%. Mayoritas limfosit dalam darah, sekitar 90% adalah limfosit kecil.^{19,21}

Limfosit dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu limfosit B dan limfosit T. Limfosit B berfungsi untuk menghasilkan antibodi yang beredar dalam darah dan bertanggungjawab dalam imunitas humoral.³ Limfosit T bertugas untuk membantu limfosit B membunuh antigen dan mengaktivasi makrofag.²²

Di dalam sumsum tulang, sel induk yang pertama kali dapat dikenali ialah limfoblas, yang merupakan sel berukuran besar dan mampu membelah dua sampai tiga kali untuk membentuk prolimfosit. Kemudian prolimfosit di dalam sumsum tulang akan menyintesis reseptor permukaan sel yang nantinya akan menjadi ciri

khas keturunan limfosit B atau T. Morfologi sel T dan sel B pada pengecatan giemsa adalah serupa, hanya bisa dibedakan dengan metode *flowcytometri*.^{19,23}

2.9 Prekursor Leukosit

Pada kondisi normal sel-sel ini tidak dijumpai pada darah tepi normal, tetapi dapat dijumpai pada sumsum tulang. Prekursor paling dini yang dapat dikenali adalah mieloblas, suatu sel yang ukurannya bermacam-macam, mempunyai inti besar dengan kromatin halus dan biasanya dua sampai lima anak inti. Mieloblas memiliki sitoplasma yang basofilik dan tidak diterdapat granula sitoplasma. Sumsum tulang normal mengandung sampai dengan 5% mieloblas.

Melalui pembelahan sel, mieloblas berubah menjadi promielosit yang merupakan sel yang ukurannya sedikit lebih besar dan memiliki granula primer dalam sitoplasmanya. Promielosit kemudian membelah dan berdiferensiasi menjadi mielosit yang mempunyai granula spesifik atau granula sekunder. Kromatin inti dari mielosit lebih padat dan anak intinya tidak tampak. Mielosit berdiferensiasi menjadi tiga seri granulosit yaitu seri neutrofil, seri eosinofil dan seri basofil yang dapat diidentifikasi. Melalui pembelahan dan diferensiasi, mielosit berubah menjadi metamielosit yang merupakan sel yang tidak membelah, mempunyai inti yang melekung atau berbentuk tapal kuda dan sitoplasmanya berisi granula primer dan sekunder.

Neutrofil batang atau stab merupakan bentuk neutrofil antara metamielosit dan neutrofil yang matang. Sel ini dapat dijumpai pada darah tepi normal. Neutrofil

batang tidak mempunyai penghubung yang berbentuk benang halus yang terlihat jelas diantara lobus inti yang tampak pada neutrofil matang.⁴

2.10 Granulopoiesis

Granulosit dan monosit dibentuk dalam sumsum tulang dan berasal dari satu prekursor yang sama. Pada seri granulopoiesis sel sel progenitor, mieloblas, promielosit dan mielosit membentuk suatu kumpulan sel proliferaatif atau mitotik sedangkan metamielosit batang dan granulosit segmen membentuk kompartemen pematangan setelah mengalami mitosis. Sumsum tulang pada keadaan normal mengandung lebih banyak sel mieloid dibanding sel eritroid dengan rasio 2:1 hingga 12:1, yang proporsi terbesarnya adalah neutrofil dan metamielosit. Pada keadaan stabil atau normal, kompartemen penyimpanan mengandung 10-15 kali jumlah granulosit yang ditemukan dalam darah tepi.

Setelah pelepasan dari sumsum tulang, granulosit memiliki waktu hanya 6-10 jam dalam sirkulasi sebelum pindah ke dalam jaringan tempat mereka akan melaksanakan tugasnya. Dalam aliran darah terdapat dua kumpulan granulosit yang biasanya hampir sama besar, yaitu kumpulan yang bersirkulasi, dapat ditemukan pada hitung sel darah dan kumpulan yang menepi, tidak ditemukan pada hitung sel darah. Sel ini menghabiskan sekitar 4-5 hari dalam jaringan sebelum dihancurkan selama melakukan tugas pertahanan atau akibat penuaan.⁴

2.11 Pengendalian granulopoiesis

Seri granulosit berasal dari sel-sel progenitor sumsum tulang yang makin terspesialisasi. Ada banyak faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses pematangan ini termasuk interleukin-1 (IL-1), IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF), CSF Granulosit (G-CSF) dan CSF Monosit (M-CSF). Faktor-faktor pertumbuhan ini dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi dan juga mempengaruhi sel matang tempat faktor pertumbuhan ini bekerja (misal fagositosis, pembentukan superoksida dan sitotoksitas dan produksi sitokin oleh monosit).

Produksi granulosit dan monosit yang meningkat sebagai respon terhadap infeksi diinduksi oleh peningkatan produksi faktor pertumbuhan dari sel sel stroma dan limfosit T, yang dirangsang oleh endotoksin, IL-1 atau faktor nekrosis tumor (TNF).⁴

2.12 Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*)

Cinnamomum burmanii merupakan tanaman asli Asia Tenggara, khususnya Indonesia dan Malaysia. Tanaman ini biasanya digunakan sebagai bumbu masakan, dapat juga sebagai tanaman hias dan sebagai pohon hutan. Mayoritas pertumbuhannya tersebar di Sumatra, Jawa, serta meluas hingga ke Timor.^{24,25} Terdapat jenis spesies kayu manis yang lain seperti *Cinnamomum zeylanicum* yang berasal dari Sri Lanka dan India, serta *Cinnamomum cassia* yang berasal dari China.¹⁰

Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) tumbuh baik pada ketinggian 500-1500 meter dpl, di tanah yang subur, gembur, sedikit berpasir dan kaya bahan organik.²⁴ Tinggi pohonnya dapat mencapai 1-12 meter. Tanaman ini berdaun lonjong atau bulat telur, daun tua berwarna hijau, warna pucuknya kemerahan, sedangkan daun mudanya berwarna merah. Kulit berwarna kelabu, dijual dalam bentuk kering, setelah dibersihkan kulit bagian luar, dikeringkan dan dikelompokkan berdasarkan panjang kulit. Kulit dapat diperoleh dari dahan atau ranting. Bunganya berukuran kecil, berkeping dua atau bunga sempurna dengan warna kuning. Buahnya berbiji satu dan berdaging dengan bentuk bulat memanjang. Buah muda berwarna hijau tua dan buah tua berwarna ungu tua.²⁶



Gambar 1. Pohon dan daun kayu manis(*Cinnamomum burmanii*)

Tanaman kayu manis sejak dulu dipercaya oleh bangsa China dan India sebagai obat tradisional secara turun temurun dalam mengobati berbagai penyakit. Ada banyak manfaat yang dapat diperoleh dari kayu manis yang diantaranya adalah: antimikroba,

antifungi, anti inflamasi, antioksidan, analgesik, antikanker, antipiretik, antialergenik, obat kardiovaskular, imunomodulator, hipoglikemik dan hipokolesterolemik.²⁴

Kayu manis mengandung minyak atsiri yang komposisi utamanya ialah *trans-cinnamaldehyde* (60,72%), eugenol (17,62%) dan kumarin (13,39%).⁶ *Cinnamaldehyd* termasuk golongan aldehid aromatik yang merupakan komposisi utama dalam kayu manis dan memiliki efek antimikroba yang paling poten dibanding komposisi lain dalam kayu manis. *Cinnamaldehyde* mampu melakukan denaturasi protein dan menurunkan tegangan permukaan sehingga terjadi peningkatan permeabilitas sel bakteri yang dapat menyebabkan kematian mikroba.²⁶

Beberapa penelitian tentang kemampuan efek antimikroba ekstrak kulit batang kayu manis dari berbagai spesies maupun senyawa *cinnamaldehyde* murni telah banyak dilakukan. Minyak atsiri kayu manis secara umum memiliki aktivitas antibakteri yang tinggi terhadap bakteri gram positif dan beberapa gram negatif.²⁷ Hasil penelitian menunjukkan ekstrak *Cinnamomum zeylanicum* memiliki diameter hambat yang lebih luas dibandingkan cefotaxime untuk *Streptococcus Pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, dan *Eschericia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*.²⁸ Minyak atsiri *Cinnamomum zeylanicum* dapat menghambat pertumbuhan *Clostridium difficile* yang resisten terhadap clindamycin walau dengan dosis rendah (20µg).²⁹ Studi lain menunjukkan ekstrak *Cinnamomum burmanii* memiliki aktivitas bakteristatik dan bakterisidal terhadap *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Eschericia coli* dan *Salmonella anatum*³⁰.

Beberapa penelitian mengenai *cinnamaldehyde* menunjukkan hasil yang kontradiktif. Penelitian secara *invivo* memberikan hasil bahwa ekstrak kulit batang *Cinnamomum burmanii* memiliki efek imunostimulan yaitu dengan peningkatan jumlah sel T CD4, sel T CD8, dan sel T CD4 yang mengekspresikan IFN- γ , serta peningkatan GR-1 yang mengekspresikan IFN γ dan aktivitas fagositosis makrofag, peningkatan jumlah sel B220 dan sel B^{B220} - Imunoglobulin G.¹¹⁻¹³ Namun penelitian lainnya secara *in vitro* menemukan bahwa *cinnamaldehyde* menghambat adesi monosit yang diinduksi TNF α kepada sel endotel dan menekan ekspresi dari molekul adesi sel.³¹ *Cinnamaldehyde* juga dapat menghambat sekresi IL-1 β dan TNF α dalam lipopolysaccharide (LPS). Masih secara *in vitro*, *cinnamaldehyde* tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap makrofag tetapi dapat menurunkan proliferasi makrofag.³²

2.13 Pengaruh *Cinnamaldehyde* terhadap leukosit

Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) mengandung senyawa *cinnamaldehyde* yang dapat berperan sebagai imunostimulan. *Cinnamaldehyde* bekerja dengan meningkatkan pengenalan patogen oleh Toll Like Receptor (TLR) yang dapat memicu peningkatan aktivitas makrofag. Proses pengenalan patogen oleh TLR akan menstimulasi sitokin pro inflamasi IL-1 dan IL-6. Kedua sitokin ini bekerja secara sinergis untuk proliferasi sel T menjadi dua subset yaitu Th1 dan Th2. Peran Th1 adalah memproduksi interferon gamma yang dapat mengaktifasi makrofag.¹³

Makrofag yang teraktivasi akan mengekspresikan faktor nekrosis tumor (TNF), IL-1, faktor perangsang koloni granulosit-monosit (GM-CSF), faktor

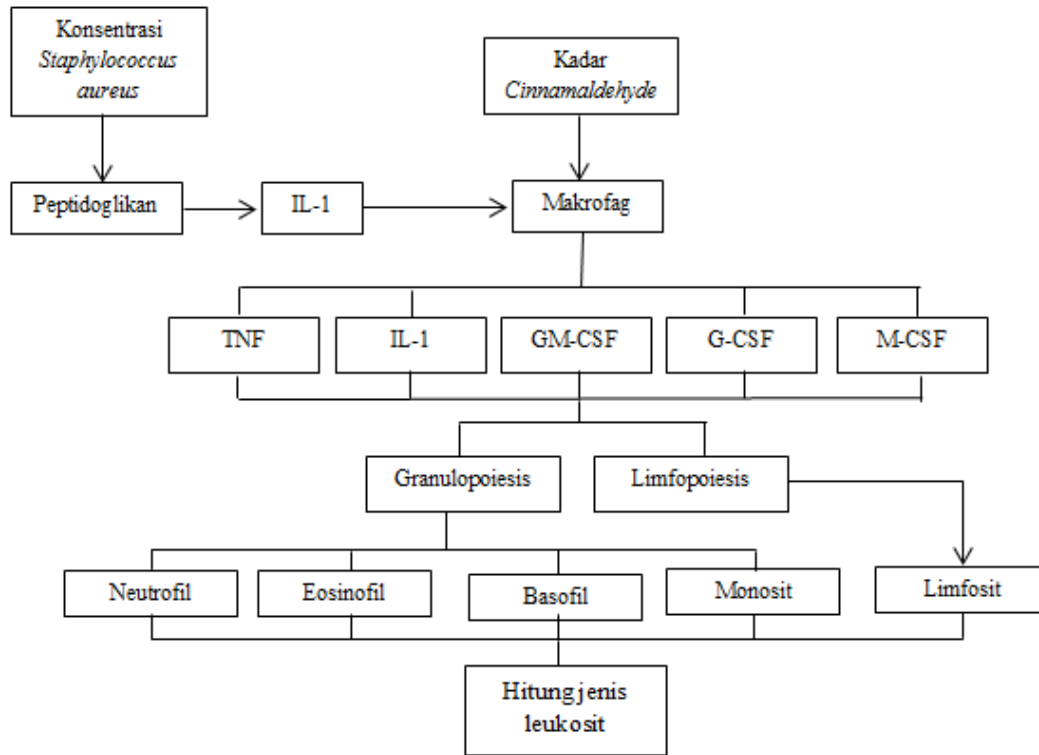
perangsang koloni granulosit (G-CSF), dan faktor perangsang koloni monosit (M-CSF) yang dapat memicu produksi granulosit dan monosit oleh sumsum tulang, yang kemudian membentuk sejumlah besar sel darah putih yang memiliki fungsi pertahanan yaitu membantu untuk memusnahkan patogen.¹⁸ Senyawa *cinnamaldehyde* juga dapat memacu proliferasi limfosit dan meningkatkan sel T.¹¹

2.14 Levamisol

Levamisol merupakan derivat tetramizol, obat yang sebelumnya digunakan untuk membasmi bermacam jenis cacing yang dapat meningkatkan proliferasi dan sitotoksitas sel T. Levamisol dapat meningkatkan efek antigen, mitogen, limfokin, dan faktor kemotaktik untuk merangsang limfosit, granulosit, dan makrofag.

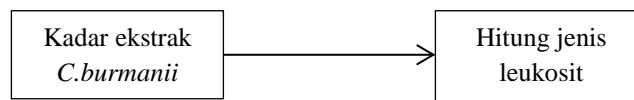
Saat ini levamisol sudah digunakan pada artritis rematoid dan sebagai adjuvan pada terapi kanker kolorektal. Obat ini memiliki efek samping yang berupa mual, muntah, urtikaria dan agranulositosis sehingga pemakaiannya harus dihentikan.³³

2.15 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori

2.16 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.17 Hipotesis

2.17.1 Hipotesis mayor

Pemberian ekstrak kulit batang *Cinnamomum burmanii* dapat menyebabkan perbedaan persentase hitung jenis darah tepi tikus wistar jantan yang diinduksi *Staphylococcus aureus*

2.17.2 Hipotesis minor

- a) Terdapat perbedaan hitung jenis leukosit tikus wistar jantan yang diinduksi *Staphylococcus aureus* diberikan ekstrak kayu manis terhadap kontrol positif dan kontrol negatif.
- b) Terdapat perbedaan hitung jenis leukosit tikus wistar jantan yang diinduksi *Staphylococcus aureus* diberikan ekstrak kayu manis dengan berbagai dosis.