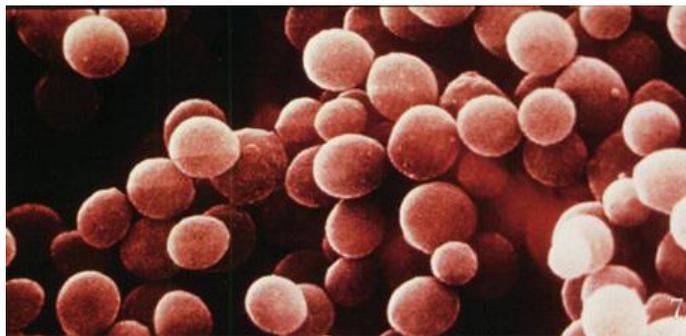


## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif berbentuk bulat berdiameter 0,7-1,2  $\mu\text{m}$ , tersusun dalam kelompok-kelompok yang tidak teratur seperti buah anggur, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora, dan tidak bergerak. Bakteri ini tumbuh pada suhu optimum 37 °C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada suhu kamar (20-25 °C). Koloni pada perbenihan padat berwarna abu-abu sampai kuning keemasan, berbentuk bundar, halus, menonjol, dan berkilau. Lebih dari 90% isolat klinik menghasilkan *S. aureus* yang mempunyai kapsul polisakarida atau selaput tipis yang berperan dalam virulensi bakteri (Jawetz *et al.*, 2008)



Gambar 3. *Staphylococcus aureus* yang Dilihat dari Mikroskop Elektron.  
Sumber Todar, 2008

## Klasifikasi

Dari Rosenbach (1884) klasifikasi *Staphylococcus aureus* yaitu:

Domain	: Bacteria
Kerajaan	: Eubacteria
Filum	: Firmicutes
Kelas	: Bacilli
Ordo	: Bacillales
Famili	: Staphylococcaceae
Genus	: Staphylococcus
Spesies	: <i>S. aureus</i>
Nama binomial	: <i>Staphylococcus aureus</i>

### 2.1.1 Patogenisitas

Sebagian bakteri *Staphylococcus* merupakan flora normal pada kulit, saluran pernafasan, dan saluran pencernaan makanan pada manusia. Bakteri ini juga ditemukan di udara dan lingkungan sekitar. *S. aureus* yang patogen bersifat invasif, menyebabkan hemolisis, membentuk koagulase, dan mampu meragikan manitol (Warsa, 1994).

Infeksi oleh *S. aureus* ditandai dengan kerusakan jaringan yang disertai abses bernanah. Beberapa penyakit infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* adalah bisul, jerawat, impetigo, dan infeksi luka. Infeksi yang lebih berat diantaranya pneumonia, mastitis, plebitis, meningitis, infeksi saluran kemih, osteomielitis, dan endokarditis. *S. aureus* juga merupakan

penyebab utama infeksi nosokomial, keracunan makanan, dan sindroma syok toksik (Ryan, *et al.*, 1994; Warsa, 1994).

Bisul atau abses setempat, seperti jerawat dan borok merupakan infeksi kulit di daerah folikel rambut, kelenjar sebacea, atau kelenjar keringat. Mula-mula terjadi nekrosis jaringan setempat, lalu terjadi koagulasi fibrin di sekitar lesi dan pembuluh getah bening, sehingga terbentuk dinding yang membatasi proses nekrosis. Infeksi dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui pembuluh getah bening dan pembuluh darah, sehingga terjadi peradangan pada vena, trombosis, bahkan bakterimia. Bakterimia dapat menyebabkan terjadinya endokarditis, osteomielitis akut hematogen, meningitis atau infeksi paru-paru (Jawetz *et al.*, 2008).

Kontaminasi langsung *S. aureus* pada luka terbuka (seperti luka pascabedah) atau infeksi setelah trauma (seperti osteomielitis kronis setelah fraktur terbuka) dan meningitis setelah fraktur tengkorak, merupakan penyebab infeksi nosokomial (Jawetz *et al.*, 2008).

Keracunan makanan dapat disebabkan kontaminasi enterotoksin dari *S. aureus*. Waktu onset dari gejala keracunan biasanya cepat dan akut, tergantung pada daya tahan tubuh dan banyaknya toksin yang termakan. Jumlah toksin yang dapat menyebabkan keracunan adalah 1,0 µg/gr makanan. Gejala keracunan ditandai oleh rasa mual, muntah-muntah, dan diare yang hebat tanpa disertai demam (Jawetz *et al.*, 2008).

Sindroma syok toksik (SST) pada infeksi *S. aureus* timbul secara tiba-tiba dengan gejala demam tinggi, muntah, diare, mialgia, ruam, dan hipotensi, dengan gagal jantung dan ginjal pada kasus yang berat. SST sering terjadi dalam lima hari permulaan haid pada wanita muda yang menggunakan tampon, atau pada anakanak dan pria dengan luka yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* dapat diisolasi dari vagina, tampon, luka atau infeksi lokal lainnya, tetapi praktis tidak ditemukan dalam aliran darah (Jawetz *et al.*, 2008).

### 2.1.2 Struktur Antigen

Protein A adalah komponen dinding sel pada banyak *Staphylococcus aureus* yang berikatan dengan berbagai Fc dari molekul IgG kecuali IgG3. Bagian Fab dari IgG yang terikat dengan protein A bebas berikatan dengan antigen spesifik. Protein A menjadi reagen yang penting dalam imunologi dan teknologi laboratorium diagnostik.

Beberapa strain *S. aureus* memiliki kapsul, yang menghambat fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear kecuali terdapat antibodi spesifik. Sebagian besar strain *S. aureus* mempunyai koagulase atau faktor penggumpal, pada permukaan dinding sel terjadi koagulase dengan fibrinogen secara nonenzimatik, sehingga menyebabkan agregasi bakteri (Jawetz *et al.*, 2008).

### 2.1.3 Faktor Virulensi

*Staphylococcus aureus* membuat tiga macam metabolit, yaitu yang bersifat nontoksin, eksotoksin, dan enterotoksin. Metabolit nontoksin antara lain adalah antigen permukaan, koagulase, hialuronidase, fibrinolisin, gelatinosa, protease, lipase, tributirinase, fosfatase, dan katalase (Warsa, 1994).

*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, diantaranya (Jawetz *et al*, 2008):

#### a. Katalase

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

#### b. 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.

c. Hemolisin

Hemolisin merupakan toksin yang dapat membentuk suatu zona hemolisis di sekitar koloni bakteri. Hemolisin pada *S. aureus* terdiri dari  $\alpha$ -hemolisin,  $\beta$ -hemolisin, dan  $\delta$ -hemolisin.  $\alpha$ -hemolisin adalah toksin yang bertanggung jawab terhadap pembentukan zona hemolisis di sekitar koloni *S. 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 melisiskan sel darah merah manusia dan kelinci, tetapi efek lisisnya kurang terhadap sel darah merah domba.

d. 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.

e. Toksin eksfoliatif

Toksin ini mempunyai aktivitas proteolitik dan dapat melarutkan matriks mukopolisakarida epidermis, sehingga menyebabkan pemisahan intraepithelial pada ikatan sel di stratum granulosum. Toksin eksfoliatif merupakan penyebab

*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*, yang ditandai dengan melepuhnya kulit.

f. Toksin Sindrom Syok Toksik (TSST)

Sebagian besar galur *S. 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.

g. 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.

## **2.2 *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan salah satu agen penyebab infeksi nosokomial yang utama. Bakteri MRSA berada di peringkat keempat sebagai agen penyebab infeksi nosokomial setelah *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterococcus* (Howard *et al*, 1993).

Lebih dari 80% strain *S. aureus* menghasilkan penicilinase, dan *penicillinase-stable betalactam* seperti *Methicillin*, *cloxacillin*, dan *fluoxacillin* yang telah digunakan sebagai terapi utama dari infeksi *S. aureus* selama lebih dari 35 tahun. Strain yang resisten terhadap kelompok penicillin dan beta-lactam ini

### 2.2.1 Epidemiologi

Bakteri MRSA merupakan galur *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotika metisilin sebagai akibat dari penggunaan antibiotika yang tidak rasional. Bakteri MRSA tersebar hampir di seluruh dunia, dengan insiden tertinggi terdapat di area yang densitasnya padat dan kebersihan individunya rendah. Bakteri MRSA biasanya dikaitkan dengan pasien di rumah sakit. muncul tidak lama setelah penggunaan agen ini untuk pengobatan (Biantoro, 2008).

Saat ini diperkirakan sekitar 2-3% populasi umum telah terkolonisasi oleh MRSA. Jumlah ini akan meningkat lagi menjadi  $\pm 5\%$  pada populasi yang berkelompok seperti militer dan penjara. Orang yang terkolonisasi akan mudah untuk terjadi infeksi, walaupun sebagian besar akan tetap asimtomatik (Navy Environmental Health Center, 2005).

Antara tahun 1996-1999 dilaporkan bahwa 23 rumah sakit di Kanada terdapat 6% dari seluruh isolat *S. aureus* yang resisten terhadap methicillin, dengan rerata 4,14 kasus MRSA per 1000 pasien yang dirawat dari 35% pasien dengan infeksi. Sebagian besar isolat diperoleh dari MRSA yang berasal dari ruang perawatan akut (72,6%), 7,2% diperoleh dari bangsal perawatan, 4,6% diperoleh dari komunitas masyarakat, dan sisanya (15,6%) tidak diketahui asalnya (BC Center for Disease Control, 2001).

Di Amerika Serikat, selama 13 tahun (1993-2005) infeksi MRSA telah sangat berkembang. Pada tahun 2005 terdapat 368.600 kasus MRSA di rumah sakit seluruh AS. Keadaan ini menunjukkan adanya peningkatan sebesar 30% dibandingkan pada tahun 2004 (Elixhauser & Steiner, 2007).

Di Inggris sampai dengan tahun 2004 didapatkan data prevalensi bahwa: 1) MRSA menjadi masalah yang predominan pada usia lanjut (82% usia > 60 tahun; 2) strain MRSA yang ada 92% resisten terhadap fluoroquinolone dan 72% resisten terhadap makrolid; 3) sebagian besar isolat masih sensitif terhadap tetracyclin, fusidic acid, rifampicin, dan gentamycin; 4) strain MRSA yang telah diuji 12% resisten terhadap mupirocin (Gemmell *et al.*, 2006).

Selama tahun 2006 di Laboratorium Patologi Klinik RSUP (Rumah Sakit Umum Pusat) Dr. Sardjito Yogyakarta diperoleh 3729 isolat kuman, yaitu 1128 dari spesimen darah, 825 dari spesimen urin, 957 dari spesimen sputum, dan 819 spesimen pus. Proporsi beberapa jenis kuman Gram (+) ternyata cukup signifikan. Spesies yang menonjol adalah *S. epidermidis*, *S. aureus*, dan *S. viridians* (Biantoro, 2008).

Dari seluruh spesimen, diperoleh isolat *S. epidermidis* sebanyak 679 (18,2%), *S. aureus* 171 (4,6%), dan *S. viridians* 169 (4,5%). Sehingga ketiga kuman ini saja sudah mencapai 1019 isolat (27,3%). Untuk sediaan darah, *S. epidermidis* merupakan isolat yang terbanyak (34,5%).

Dari sediaan sputum, *S. viridians* juga merupakan isolat yang terbanyak (17,7%), sedangkan *S. aureus* masuk dalam 5 besar isolat yang ditemukan di darah dan pus (Biantoro, 2008).

MRSA paling banyak ditemukan di tangan, hidung, dan perineum. Penelitian yang dilakukan dengan subjek pasien di ruang perawatan intensif Bandung dan Semarang tahun 2001 menggambarkan bahwa sebanyak 35,9% pada nostril hidung dan 21,8% pada tangan petugas kesehatan (Fitri, 2010).

Dari penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Ahmed di beberapa bagian rumah sakit yang berbeda di Libya didapatkan 128 (22%) positif MRSA berdasarkan hasil laboratorium dan 109 (19%) dikonfirmasi sebagai MRSA dengan PCR dari 569 subjek penelitian. Hidung dan bagian nares anterior adalah bagian yang paling penting dari koloni *Staphylococcus* dan berpotensi sebagai sumber MRSA. Penelitian ini cenderung dianggap remeh karena hanya menggunakan nasal swab dan tidak menguji tempat lain, seperti swab pada tenggorokan (Ahmed *et al*, 2012).

### 2.2.2 Klasifikasi

Pada awal tahun 1990 telah muncul MRSA yang didapatkan pada individu yang sebelumnya tidak memiliki faktor risiko yang berhubungan dengan MRSA. Keadaan ini disebut sebagai *community-acquired MRSA (CA-MRSA)*.

Community-Acquired MRSA terjadi pada penderita dengan riwayat rawat inap rumah sakit maupun tidak. Tempat pelayanan umum, sekolah, penjara dan tempat yang penduduknya padat mudah ditemukan bakteri tersebut. Abses, luka bakar ataupun luka gigitan serangga dapat dijadikan CA-MRSA sebagai tempat berkembang. Sekitar 75% infeksiya terjadi pada kulit dan jaringan lunak (Biantoro, 2008).

CA-MRSA dapat diklasifikasikan kedalam empat kategori, yaitu (Salmenlina, 2002):

- a. Pasien di rumah sakit dan staf di rumah sakit dengan MRSA.
- b. Perawat dirumah dengan MRSA.
- c. Penyebaran MRSA pada pasien yang tidak dirawat di rumah sakit.
- d. MRSA yang timbul di masyarakat secara *de novo*.

*Healthcare-associated MRSA (HA-MRSA)* oleh *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* didefinisikan sebagai infeksi MRSA yang terdapat pada individu yang pernah

dirawat di rumah sakit atau menjalani tindakan operasi dalam 1 tahun terakhir, memiliki alat bantu medis permanen dalam tubuhnya, bertempat tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang atau individu yang menjalani dialisis.

HA-MRSA secara tipikal dihubungkan dengan seseorang yang memiliki faktor risiko perawatan di rumah sakit atau panti, dialisis, mendapat terapi antibiotik, atau terpapar oleh alat atau prosedur yang invasif. HA-MRSA memiliki resistensi yang sangat tinggi dan merupakan penyakit nosokomial yang penting.

Secara genetik dan fenotipe strain HA-MRSA berbeda dengan strain CA-MRSA. CA-MRSA memiliki komposisi yang lebih kecil, mengalami kejadian virulensi yang lebih tinggi, dan jarang terjadi *multidrug resistant* pada antimikroba non  $\beta$ -laktam (misalnya terhadap tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampin, clindamycin, dan fluoroquinolone) (Biantoro, 2008).

Tabel 1. Perbedaan CA-MRSA dan HA-MRSA

	HA-MRSA	CA-MRSA
Faktor Resiko	Pasien di ruang perawatan dalam jangka waktu lama, Pasien dengan diabetes mellitus, pasien yang melakukan hemodialisis/peritoneal dialisis, perawatan dengan waktu yang lama, penyebaran di ICU, pemasangan kateterisasi pada pasien	Anak-anak, atlet, Angkatan laut, suku tertentu (suku asli Amerika/ Suku asli Alaska, Pulau disekitar laut Pasifik), Penggunaan obat secara intravena, homoseksual
Tipe strain	USA 100 & 200	USA 300 & 400
Resistensi Antibiotik	<i>Multidrug</i> resisten	Hanya resisten $\beta$ -Laktam
Toksin PVL	Jarang (5%)	Banyak (100 %)
Sindroma klinis	Pneumonia nosokomial, infeksi nosokomial terkait infeksi traktus urinarius dan pemasangan kateter, infeksi melalui darah, infeksi akibat pembedahan.	Infeksi kulit dan jaringan (furunkel, abses), post-influenza, pneumonia yang telah mengalami nekrosis jaringan.

Sum ber: Biantoro, 2008

### 2.2.3 Faktor Resiko

Faktor-faktor resiko terjadinya MRSA antara lain:

#### a. Faktor-faktor *community-acquired*:

- Kondisi tempat tinggal yang berdesakan dan kumuh (penjara, barak militer, penampungan gelandangan).
- Populasi (penduduk kepulauan pasifik, asli Alaska, asli Amerika).
- Kontak olahraga (sepakbola, rugby, gulat).
- Laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki.
- Berbagi handuk, alat-alat olahraga, barang-barang pribadi.

- Higiene personal yang buruk.
- b. Faktor-faktor *healthcare-acquired*:
  - Perawatan di rumah sakit sebelumnya (dalam 1 tahun terakhir).
  - Dilakukan operasi sebelumnya (rawat inap atau rawat jalan dalam 1 tahun terakhir).
  - Riwayat abses yang rekuren, folikulitis, furunkulosis atau infeksi kulit lainnya.
  - Riwayat infeksi kulit yang rekuren dalam keluarga atau yang tinggal bersama.
  - Terbukti secara laboratorium adanya kasus MRSA dalam keluarga atau yang tinggal bersama.
  - Tinggal di fasilitas perawatan jangka lama atau kontak dengan penghuninya berkali-kali.
  - Pengguna obat intravena.
  - Terpasang kateter.
  - Kondisi medis (misalnya diabetes, HIV, gagal ginjal).

#### 2.2.4 Cara penyebaran

Staphylococcus yang umum terdapat pada lipatan kulit, seperti perineum dan aksila serta berada di nares anterior. Staphylococcus juga dapat membentuk koloni pada luka yang kronis, seperti eksim, varises, dan ulkus decubitus. MRSA memiliki cara penyebaran yang sama dengan strain Staphylococcus lain yang sensitif, yaitu (Royal College of Nursing, 2005):

a. Penyebaran Endogen

Hal ini terjadi ketika bakteri dari satu bagian tubuh seseorang menyebar ke tempat yang lain. Mengajarkan pasien untuk mencuci tangan mereka dan mencegah mereka dari menyentuh luka, kulit yang rusak atau menyentuh perangkat invasif, akan meminimalkan risiko penyebaran organisme secara endogen.

b. Penyebaran Eksogen

Hal ini terjadi ketika organisme ditransmisikan dari orang ke orang yang terjadi melalui kontak langsung dengan kulit, melalui lingkungan atau peralatan yang terkontaminasi. Pencegahan penyebaran secara eksogen dapat dilakukan melalui:

- Mencuci tangan sebelum dan sesudah kontak dengan setiap pasien atau peralatan yang berpotensi terkontaminasi.
- Mencuci tangan setelah melepas sarung tangan.
- Menjaga lingkungan selalu bersih dan kering.
- Melakukan pembersihan secara menyeluruh dan mengeringkan semua peralatan yang telah digunakan.
- Menerapkan pengobatan topikal untuk mengurangi penyakit kulit jika secara klinis diperlukan.

#### 2.2.5 Cara Mendeteksi MRSA

Untuk mengetahui adanya MRSA, terdapat dua metode, yaitu metode molekuler dan metode konvensional. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai penggunaan metode molekuler

secara langsung mendeteksi MRSA dengan menggunakan dasar gel dan *real-time* PCR, penyelidikan DNA, serta penyelidikan asam nukleat peptida (*peptide nucleic acid*). Kelemahan metode ini adalah memerlukan alat-alat khusus dan seorang yang sudah ahli (Biantoro, 2008).

Untuk mengidentifikasi MRSA secara konvensional dibutuhkan beberapa media agar, antara lain media *Mannitol Salt Agar* (MSA) dan media Agar Darah Domba (ADD) (Mainous *et al*, 2006). Media *Mannitol Salt Agar* (MSA) adalah media yang mengandung manitol, yaitu suatu karbihidrat yang dapat dijadikan sebagai media pertumbuhan bakteri. Media MSA ini penting untuk melakukan identifikasi *Staphylococcus*. MSA mengandung 7,5% sodium klorida (garam) yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif. Selain itu media ini juga memiliki indikator pH yang disebut sebagai *phenol red*. Media MSA merupakan media yang bekerja dengan prinsip bakteri yang dapat tumbuh pada media ini adalah bakteri yang tahan pada keadaan garam yang tinggi dan selama pertumbuhan menghasilkan asam, sehingga mengubah indikator pH yang mengubah warna merah menjadi kuning.

Agar darah merupakan media yang paling banyak digunakan untuk penanaman bakteri yang sukar tumbuh karena pada agar darah domba mengandung nutrisi yang dibutuhkan bakteri. Media pada

dasarnya terdiri dari sumber protein (pepton), protein kedelai olahan (mengandung KH), NaCl, agar dan darah domba 5%. Bakteri penghasil enzim ekstraseluler yang dapat melisiskan sel darah merah domba pada agar (hemolisis). Terdapat tiga bentuk hemolisis darah, yaitu:

- Alpha-hemolisis yang membentuk zona kehijauan hingga coklat muda disekitar koloni, bakteri menghemolisa sebagian hemoglobin sehingga meninggalkan pigmen hijau biliverdin.
- Beta-hemolisis yang membentuk zona transparan atau jernih disekitar koloni, bakteri memproduksi  $\beta$ -hemolisin (*Streptolisin O* dan *S*), yang melisiskan sel darah merah di media secara sempurna.
- Gamma-hemolisis yang tidak meghemolisa darah sehingga tidak terbentuk zona hemolysis pada sekeliling koloni bakteri.

### 2.3 Resistensi antibiotik

adalah kemampuan mikroorganismenya untuk bertahan dari pengaruh suatu antibiotik. Resistensi antibiotik merupakan tipe spesifik dari resistensi obat. Ketika sebuah gen berubah, maka bakteri dapat mengirimkan informasi genetik secara horisontal ke bakteri lainnya melalui pertukaran plasmid. Bakteri yang membawa beberapa gen resistensi disebut *multiresistant* atau *superbug* (Biantoro, 2008).

Pemberian antibiotik diberikan sesuai dengan indikasi dan spektrumnya berdasarkan jenis mikroorganismenya. Tidak selayaknya memberikan

antimikroba spektrum luas tanpa mengetahui pasti kausanya. Pemeriksaan kultur dan sensitivitas masih menjadi *gold standar*. Pola bakteri di bagian-bagian tubuh manusia juga diperlukan untuk dasar pertimbangan pemberian antibiotik.

Tabel 2. Kronologi Infeksi *S. aureus* dan Resistensinya

Tahun	Kejadian
1940	Penicillin diperkenalkan
1942	Muncul <i>S. aureus</i> resisten penicillin
1959	Metisilin diperkenalkan, sebagian besar strain <i>S. aureus</i> di rumah sakit dan masyarakat resisten penicillin
1961	Muncul MRSA
1963	Muncul wabah MRSA di rumah sakit yang pertama
1968	Ditemukan strain MRSA yang pertama di rumah sakit Amerika
1970-an	Penyebaran klonal MRSA secara global, kejadian MRSA yang sangat tinggi di Eropa Utara
1980-an	Penurunan kejadian MRSA yang dramatis dengan adanya program “ <i>search and destroy</i> ” di Eropa Utara
1996	VRSA dilaporkan di Jepang
1997	Muncul VISA, dilaporkan adanya infeksi CA-MRSA yang serius
2002	Terjadi infeksi VRSA yang pertama di Amerika
2003	Peningkatan kejadian MRSA hampir 60% di ICU, wabah CA-MRSA dilaporkan terjadi di banyak tempat dan berimplikasi pada wabah di rumah sakit
2006	>50% infeksi kulit <i>Staphylococcus</i> muncut di bagian gawat darurat yang disebabkan CA-MRSA, peningkatan HA-MRSA, perbedaan keduanya secara epidemiologi semakin sulit
2007	“The Year of MRSA”

Sumber : Biantoro, 2008

Metisilin merupakan *penicillinase-resistant semisynthetic penicillin*, pertama kali diperkenalkan pada tahun 1959. Metisilin digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* resisten terhadap penisilin. Namun, di Inggris pada tahun 1961 telah dilaporkan adanya isolat *S. aureus* yang resisten terhadap Metisilin. Kemudian infeksi MRSA secara cepat menyebar di seluruh negara-negara Eropa, Jepang, Australia, Amerika Serikat, dan seluruh dunia selama berpuluh-puluh tahun serta menjadi infeksi yang *multidrug-resistant* (Biantoro, 2008).

### 2.3.1 Kelas Resistensi Staphylococcus

Staphylococcus memiliki sensitivitas yang berbeda-beda terhadap obat antimikroba. Resistansi Staphylococcus dibagi menjadi beberapa kelas (Jawetz *et al*, 2008):

- a. Sering memproduksi  $\beta$ -laktamase, dikendalikan oleh plasmid, dan membuat organisme ini resisten terhadap berbagai penisilin (penisilin G, ampicillin, tikarsilin, piperasilin, dan obat yang serupa). Plasmid ditransmisikan melalui transduksi dan mungkin juga melalui konjugasi.
- b. Resistansi terhadap nafsilin (dan terhadap metisilin, oksasilin) tidak tergantung pada produksi  $\beta$ -laktamase. Gen *mecA* yang resisten terhadap nafsilin terletak di dalam kromosom. Mekanisme resistansi nafsilin dikaitkan dengan kekurangan atau tidak tersedianya protein pengikat penisilin (*penicillin-binding protein* : PBP) pada organisme tersebut.

- c. Di Amerika Serikat, *S. aureus* dianggap sensitif terhadap vankomisin jika konsentrasi penghambat minimumnya (*minimum inhibitory concentration*; MIC) kurang atau sama dengan 4 µg/mL; kerentanan intermediate jika MIC 8-16 µg/mL; dan resistan jika MIC  $\geq$  16 µg/mL. Mekanisme resistensi berhubungan dengan peningkatan sintesis dinding sel serta perubahan dinding sel dan bukan sebagai akibat gen *van* yang ditemukan pada enterokokus. Strain *S. aureus* dengan kerentanan intermediate terhadap vankomisin biasanya resisten terhadap nafsilin tetapi umumnya sensitif terhadap oksazolidinon dan quinupristin/dalfopristin.
- d. Pada tahun 2002, *strain vancomycin-resistant S. aureus* (VRSA) diisolasi dari pasien di Amerika Serikat. Isolat mengandung gen *vanA* resistan vankomisin dan enterokokus, dan gen *mecA* resistan nafsilin.
- e. Resistansi yang diperantarai plasmid (*plasmid-mediated resistance*) terhadap tetrasiklin, eritromisin, aminoglikosida, dan obat-obatan lain sering terjadi pada *Staphylococcus*.
- f. Toleransi menunjukkan bahwa *Staphylococcus* dihambat oleh suatu obat tetapi tidak dibunuh, yaitu terdapat perbedaan besar antara konsentrasi penghambat minimal dan konsentrasi letal minimal obat antimikroba

### 2.3.2 Mekanisme Resistensi MRSA

Mekanisme kerja obat antimikroba, yaitu inhibisi sintesis dinding sel, inhibisi fungsi membrane sel, inhibisi sintesis protein, dan inhibisi sintesis asam nukleat. Terdapat berbagai mekanisme yang menyebabkan mikroorganisme bersifat resisten terhadap obat (Jawetz *et al*, 2008).

Tabel 3. Mekanisme Resistensi Antibiotik

Tipe Antibiotik	Mekanisme Kerja Obat	Mekanisme Resistensi Bakteri
Aminoglikosida, gentamisin	Menghambat sintesis protein	Inaktivasi penghambatan sintesis protein
Beta-laktam, penisilin, sefalosporin	Menghambat pertumbuhan dinding sel	Inaktivasi penghambatan dinding sel, mutasi
Glikopeptida, vankomisin	Menghambat pertumbuhan dinding sel	Mutasi protein pengikat
Makrolid	Menghambt protein	Proteksi ribosom
Kuinolon	Menghambat replikasi DNA	Mutasi protein pengikat
Rifampin	Menghambat RNA polymerase	Mutasi protein pengikat
Tetrasiklin	Menghambat sintesis protein	Inaktivasi penghambatan sintesis protein
Trimetoprim, sulfonamid	Menghambat formasi asam nukleat	Mutasi protein pengikat

Sumber: Syukur, 2009.

Mekanisme resistensi bakteri dapat terjadi melalui beberapa cara. Pertama, organisme memiliki gen pengkode enzim, seperti  $\beta$ -laktamase, yang menghancurkan agen antibakteri sebelum agen antibakteri dapat bekerja. Kedua, bakteri dapat memiliki pompa penembus yang menghambat agen antibakteri sebelum dapat mencapai tempat perlekatan target dan memberikan efeknya. Ketiga, bakteri memiliki beberapa gen yang mempengaruhi jalur metabolisme yang pada akhirnya menghasilkan perubahan pada dinding sel bakteri yang tidak lagi mengandung tempat perlekatan agen antibakteri, atau bakteri bermutasi yang membatasi akses dari agen antimikroba ke tempat perlekatan target intraseluler melalui *down regulation* gen Porin (Tenover, 2006).

*S. aureus* merupakan salah satu bakteri yang dapat memproduksi enzim  $\beta$ -laktamase. Enzim ini akan menghilangkan daya antibakteri terutama golongan penisilin seperti metisilin, oksasilin, penisilin G dan ampisilin. Adanya enzim tersebut akan merusak cincin  $\beta$ -laktam sehingga antibiotik menjadi tidak aktif. Strain *S. aureus* yang telah resisten terhadap antibiotik metisilin disebut *Metichilin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* (Sulistyaningsih, 2010).

Mekanisme resistensi *S. aureus* terhadap metisilin dapat terjadi melalui pembentukan *Penicillin-Binding Protein (PBP)* lain yang

sudah dimodifikasi, yaitu PBP2a yang mengakibatkan penurunan afinitas antimikroba golongan  $\beta$ -laktam. Suatu strain yang resisten terhadap metisilin berarti akan resisten juga terhadap semua derivat penisilin, sefalosporin dan karbapenem. Penisilin bekerja dengan berikatan pada beberapa PBP dan membunuh bakteri dengan mengaktifasi enzim autolitiknya sendiri. Pembentukan PBP2a ini menyebabkan afinitas terhadap penisilin menurun sehingga bakteri tidak dapat diinaktivasi. PBP-2a ini dikode oleh gen *mecA* yang berada dalam transposon (Salmenlina, 2002).

Semua obat  $\beta$ -laktam merupakan inhibitor selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri sehingga secara aktif melawan pertumbuhan bakteri. Langkah awal kerja obat berupa pengikatan obat ke reseptor sel (protein pengikat penisilin atau *protein binding penicillin* atau PBP). Terdapat tiga sampai enam PBP, diantaranya adalah enzim transpeptidase. Reseptor yang berbeda mempunyai afinitas yang berbeda pula untuk suatu obat, dan masing-masing reseptor dapat memperantarai efek yang berbeda.

Setelah obat beta laktam melekat pada satu reseptor atau lebih, reaksi transpeptidase dihambat dan sintesis peptidoglikan tertahan. Langkah selanjutnya kemungkinan melibatkan perpindahan atau inaktivasi inhibitor enzim autolitik di dinding sel. Ini mengaktifkan enzim litik dan dapat menyebabkan lisis bila lingkungannya

isotonik. Pada lingkungan yang sangat hipertonic, mikroba berubah menjadi protoplas atau sferoplas, hanya dilapisi oleh membran sel yang rapuh. Pada sel-sel tersebut sintesis protein dan asam nukleat dapat berlanjut beberapa waktu lamanya.

Inhibisi enzim transpeptidase oleh penisilin dan sefalosporin mungkin karena adanya kesamaan struktur obat-obat tersebut dengan asil-D-alanil-D-alanin dari pentapeptida. Resistensi terhadap penisilin dapat ditentukan oleh pembentuk enzim perusak penisilin ( $\beta$ -laktamase) oleh organisme. Beta-laktamase membuka cincin  $\beta$ -laktam penisilin dan sefalosporin serta menghilangkan aktivitas antimikrobanya. Beta-laktamase telah ditemukan pada banyak spesies bakteri gram positif dan gram negatif.

Klasifikasi beta-laktamase sangat kompleks, didasarkan pada genetika, sifat biokimia, dan afinitas substrat untuk inhibitor  $\beta$ -laktamase (asam klavulanat). Asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam adalah inhibitor beta-laktamase yang mempunyai afinitas yang tinggi untuk beta-laktamase dan dapat mengikat beta-laktamase (misal penisilinase *Staphylococcus aureus*) secara ireversibel tetapi tidak dihidrolisis oleh beta-laktamase. Asam klavulanat dapat dijadikan sebagai pengobatan MRSA secara kombinasi dengan obat-obatan golongan penisilin. Inhibitor-inhibitor ini melindungi penisilin yang dapat dihidrolisis (misal,

ampisilin, amoksisilin, dan tikarsilin) dari penghancuran (Jawetz *et al*, 2008).

*Staphylococcus aureus* telah resisten terhadap beberapa antibiotik, yaitu (Sulistyaningsih, 2010):

a. Penisilin

Saat ini diketahui lebih dari 90 isolat *S. aureus* memproduksi penisilinase. *Staphylococcus* yang resisten terhadap penisilin dimediasi oleh *blaZ*. Gen ini mengkode enzim yang disintesis ketika *Staphylococcus* diberikan antibiotik  $\beta$ -laktam. Enzim ini mampu menghidrolisis cincin  $\beta$ -laktam, yang menyebabkan terjadinya inaktivasi  $\beta$ -laktam.

b. Metisilin

Resistensi metisilin terjadi karena adanya perubahan protein pengikat penisilin (PBP). Hal ini disebabkan karena gen *mecA* mengkode 78-kDa penicillin pengikat protein 2a (PBP2a) yang memiliki afinitas yang kecil terhadap semua antibiotik  $\beta$ -laktam. Hal ini memudahkan *S. aureus* bertahan pada konsentrasi yang tinggi dari zat tersebut, resistensi terhadap metisilin menyebabkan resistensi terhadap semua agen  $\beta$ -laktam, termasuk sefalosporin.

c. Kuinolon

Fluorokuinolon pertama kali dikenalkan untuk pengobatan infeksi bakteri gram positif pada tahun 1980. Resistensi

terhadap fluorokuinolon sangat cepat dibandingkan dengan resisten terhadap metisilin. Hal ini menyebabkan kemampuan fluorokuinolon sebagai anti bakteri menurun. Resistensi terhadap fluorokuinolon berkembang sebagai hasil mutasi kromosomal spontan dalam target terhadap antibiotik atau dengan induksi pompa effluks berbagai obat.

d. Vankomisin

Vankomisin menjadi meningkat penggunaannya untuk mengobati Infeksi yang disebabkan oleh MRSA. Pada tahun 1997, laporan pertama vankomisin *Intermediet Resisten S. aureus*, dilaporkan di Jepang, dan berkembang di negara lain. Penurunan sensitifitas vankomisin terhadap *S. aureus* terjadi karena adanya perubahan dalam biosintesis peptidoglikan bakteri tersebut

e. Kloramfenikol

Resistensi terhadap kloramfenikol disebabkan karena adanya enzim yang menginaktivasi kloramfenikol dengan mengkatalisis proses asilasi terhadap gugus hidroksi dalam kloramfenikol menggunakan donor gugus etil berupa asetil koenzim A. Akibatnya dihasilkan derivat asetoksi kloramfenikol yang tidak mampu berikatan dengan ribosom bakteri.

## 2.4 Tenaga Medis dan Paramedis

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 028/MENKES/PER/I/2011 Tentang Klinik yang dimaksud dengan tenaga medis adalah dokter, dokter spesialis, dokter gigi atau dokter gigi spesialis, sedangkan tenaga kesehatan adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki pengetahuan dan/atau keterampilan melalui pendidikan di bidang kesehatan yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.

Menurut Permenkes No.262/1979 yang dimaksud dengan tenaga medis adalah lulusan Fakultas Kedokteran atau Kedokteran Gigi dan Pascasarjana yang memberikan pelayanan medik dan penunjang medik. Sedangkan menurut PP No.32 Tahun 1996 Tenaga Medis termasuk tenaga kesehatan. Berdasarkan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 32 Tahun 1996 tentang Tenaga Kesehatan tersebut, yang dimaksud dengan tenaga medis meliputi dokter dan dokter gigi. Tenaga medis adalah mereka yang profesinya dalam bidang medis yaitu dokter maupun dokter gigi.

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No.262/Menkes/Per/III/1979 tentang Ketenagaan Rumah Sakit Pemerintah, paramedis perawatan adalah pinata rawat, perawat kesehatan, bidan, perawat khusus, dan lain-lain. Tenaga paramedis non perawatan yaitu asisten apoteker, fisioterapi, penata *rontgen* dan lain-lain.

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 028/MENKES/PER/I/2011 Tentang Klinik yang dimaksud dengan tenaga medis adalah dokter, dokter spesialis, dokter gigi atau dokter gigi spesialis, sedangkan tenaga kesehatan adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki pengetahuan dan/atau keterampilan melalui pendidikan di bidang kesehatan yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.

Menurut Permenkes No.262/1979 yang dimaksud dengan tenaga medis adalah lulusan Fakultas Kedokteran atau Kedokteran Gigi dan Pascasarjana yang memberikan pelayanan medik dan penunjang medik. Sedangkan menurut PP No.32 Tahun 1996 Tenaga Medis termasuk tenaga kesehatan. Berdasarkan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 32 Tahun 1996 tentang Tenaga Kesehatan tersebut, yang dimaksud dengan tenaga medis meliputi dokter dan dokter gigi. Tenaga medis adalah mereka yang profesinya dalam bidang medis yaitu dokter maupun dokter gigi.

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No.262/Menkes/Per/III/1979 tentang Ketenagaan Rumah Sakit Pemerintah, paramedis perawatan adalah pinata rawat, perawat kesehatan, bidan, perawat khusus, dan lain-lain. Tenaga paramedis non perawatan yaitu asisten apoteker, fisioterapi, penata *rontgen* dan lain-lain.

## 2.5 Pemeriksaan MRSA

Diagnosis MRSA dapat dilakukan dengan metode konvensional dan metode biomolekuler. Identifikasi isolat dengan metode konvensional antara lain dengan pewarnaan Gram, uji katalase, kultur dan uji sensitivitas antibiotik, dan produksi DNase). Uji diagnosis secara konvensional juga dilakukan dengan menggunakan kultur pada media agar serta digunakan media agar darah yang dapat dikonfirmasi secara biomolekuler dengan teknik PCR (Biantoro, 2008). Selain itu juga dapat dilakukan tes konfirmasi dengan melihat adanya pembentukan faktor penggumpal dan antibody IgG poliklonal terhadap protein A dan kapsul polisakarida (Adaleti *et al*, 2007). Diagnosis MRSA secara biomolekuler dilakukan dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau kultur dengan CHROM agar MRSA (Nurkusuma, 2009).

Manitol Salt merupakan media selektif karena memiliki konsentrasi yang sangat tinggi NaCl (7,5%). Kebanyakan bakteri tidak dapat bertahan hidup di lingkungan kadar garam sangat tinggi (hipertonik). Tapi genus *Staphylococcus* mungkin sudah beradaptasi dengan lingkungan tinggi kadar garam dan tumbuh baik di media ini. Produk yang dihasilkan bakteri adalah asam organik, mengubah indikator pH di MSA dari merah ke kuning cerah. Staph patogen, seperti *Staphylococcus aureus*, adalah fermentor manitol, dan ketika tumbuh pada Manitol Salt Agar, dapat merubah warna merah media MSA menjadi kuning cerah. Media MSA

juga tergolong media diferensial karena mengandung indikator yang mengidentifikasi jenis *Staphylococcus* yang menghasilkan asam organik dari fermentasi manitol (metabolisme manitol, sejenis alkohol).

Penilaian Cakram Cefotaxin dapat dilihat dengan menggunakan pengaris dengan mengukur zona hambat dengan interpretasi :

Resistensi: Keadaan terbentuknya zona hambat pada media Agar Darah Domba (ADD)  $\leq 21$  mm.

Sensitif: Keadaan terbentuknya zona hambat pada media Agar Darah Domba (ADD)  $\geq 22$  mm.