

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

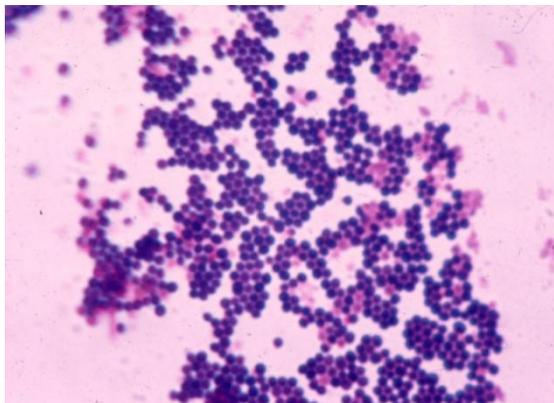
1. *Staphylococcus aureus*

a. Klasifikasi

Menurut Tortora, (2004) *Staphylococcus aureus* diklasifikasikan sebagai berikut:

Domain	: Bacteria
Kingdom	: Eubacteria
Phylum	: Firmicutes
Class	: Bacilli
Ordo	: Bacillales
Family	: <i>Staphylococcaceae</i>
Genus	: <i>Staphylococcus</i>
Species	: <i>Staphylococcus aureus</i>

b. Morfologi



Gambar 1. *Staphylococcus aureus* (Yuwono, 2009)

Bakteri *Staphylococcus aureus* berbentuk kokus berukuran garis tengah sekitar 1 μm yang pada pewarnaan bersifat gram positif, jika dilihat dibawah mikroskop berbentuk seperti kelompok anggur. *Staphylococcus aureus* yang patogen bersifat invasif, menyebabkan hemolisis, membentuk koagulasi, dan mampu memfermentasi manitol, *Staphylococcus aureus* tidak aktif bergerak (nonmotil), tidak membentuk spora, bersifat katalase positif, dan menghasilkan bahan metabolit yang dapat diklasifikasikan dalam tiga bentuk, yaitu metabolit non toksin, eksotoksin, dan enterotoksin (Soedarto, 2014).

c. Sifat biakan

Staphylococcus aureus mudah tumbuh pada kebanyakan pembenihan dalam keadaan aerobik. Bakteri ini tumbuh cepat pada suhu 37°C. koloni pada media solid berbentuk bulat halus, timbul, dan mengkilat (Brooks *et al.*, 2012).

Staphylococcus aureus biasanya membentuk koloni berwarna abu-abu hingga kuning emas pekat. Selain itu, bakteri ini memberi hasil positif pada uji katalase dan uji koagulasi, memfermentasikan glukosa dalam keadaan anaerobik fakultatif, dan membentuk asam dari fermentasi manitol secara anaerobik (Kuswiyanto, 2016).

Staphylococcus aureus mempunyai sifat mengasamkan dan mengkoagulasikan susu litmus dan secara perlahan akan membentuk pepton pada beberapa strain. Sifat bakteri ini adalah indol negatif, NH_3 positif, methyl red positif, Voges Proskauer positif, mereduksi

Methylene blue, mereduksi nitrat menjadi nitrit, menghasilkan H₂S, menghidrolisis gelatin, dan mengkoagulasi plasma. *Staphylococcus aureus* menghasilkan asam dari glukosa, maltosa, manitol, laktosa, sukrosa, dan gliserol, tetapi tidak memfermentasi salisin, rafinosa, ataupun inulin (Kuswiyanto, 2016).

d. Struktur Antigen

Bakteri *Staphylococcus aureus* mengandung polisakarida dan protein yang bersifat antigenik. Polisakarida yang ditemukan pada jenis yang virulen adalah polisakarida A yang merupakan komponen dinding sel yang dapat larut dalam asam trikloroasetat. Antigen ini merupakan komponen peptidoglikan yang dapat menghambat fagositosis. Antigen protein A berada diluar antigen polisakarida, kedua antigen ini membentuk dinding sel bakteri (Radji, 2011).

e. Metabolit

Bakteri *Staphylococcus aureus* ini dapat menimbulkan penyakit melalui 2 hal yaitu kemampuan bermultipliasi dan menyebar luas dalam jaringan, bakteri ini menghasilkan 3 macam metabolit, yaitu metabolit yang bersifat non toksin, eksotoksin, dan enterotoksin.

1. Metabolik nontoksin

a. Antigen permukaan

Antigen ini berfungsi antara lain untuk mencegah serangan faga, mencegah reaksi koagulase, dan mencegah fagositosis.

b. Koagulase

Enzim ini dapat mengumpalkan plasma sitrat atau plasma EDTA (Vandepitte, 2010) karena faktor koagulase reaktif didalam serum. Faktor ini bereaksi dengan koagulase dan menghasilkan esterase dan aktivitas pembekuan dengan cara yang sama, yaitu pengaktifan protrombin menjadi thrombin (Jawetz *et al*, 2001).

Enzim koagulase bereaksi terhadap bentuk kompleks yang dapat membelah fibrinogen dalam plasma dan menyebabkan pembentukan bekuan fibrin, fibrin juga tersimpan pada permukaan *Staphylococcus aureus*, yang mampu melindungi bakteri dari kerusakan sel akibat aksi fagosit sel. (Kuswiyanto, 2016).

c. Katalase

Mengubah hydrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Uji katalase membedakan staphylococcus yang positif dari streptococcus yang negatif. Keberadaan enzim ini dapat diketahui dengan pembentukan gelembung gelembung udara (FKUI, 2002).

d. Hialuronidase

Enzim ini terutama dihasilkan oleh jenis koagulase positif. Penyebaran bakteri dipermudah dengan adanya enzim

ini. Oleh karena itu, enzim ini juga disebut sebagai *spreading factor* (Kuswiyanto, 2016).

e. Stafilokinase atau fibrinolisin

Enzim ini dapat melisiskan bekuan darah dalam pembuluh darah yang sedang meradang sehingga bagian-bagian dari bekuan yang penuh kuman atau bakteri terlepas dan menyebabkan lesi metastatik ditempat lain. (FKUI, 2002).

f. Gelatin dan protease

Gelatinase adalah suatu enzim yang dapat mencairkan gelatin. Protease dapat melunakkan serum yang telah diinspirasikan (diuapkan airnya) dan menyebabkan nekrosis jaringan.

2. Metabolit Eksotoksin

Bakteri *Staphylococcus aureus* membentuk 3 jenis hemolisin yaitu alfa, beta, dan delta. Hemolisin alfa menyebabkan hemolisis sel darah merah dengan cepat. Hemolisin beta dibuat secara aerob maupun anaerob. Delta hemolisin dapat melisiskan sel darah manusia (Radji, 2011).

3. Metabolit Enterotoksin

Toksin ini berperan pada kejadian keracunan *Staphylococcus aureus* dengan gejala mual, muntah, dan diare dalam 6 jam setelah terpapar toksin ini (Geo et al., 2005). Toksin ini bersifat nonhemolitik, termostabil, dalam air mendidih tahan selama 30

menit, bersifat antigenik dan dapat dinetralkan oleh anti toksin (Radji, 2011).

f. Patogenesis

Staphylococcus aureus menyebabkan penyakit pada manusia melalui invasi jaringan dan atau karena pengaruh toksin yang dihasilkannya. Infeksi dimulai dari tempat koloni patogen pada tubuh, lalu ditularkan melalui tangan ketempat bakteri dapat memasuki tubuh, misalnya diluka yang ada dikulit, tempat insisi pembedahan, tempat masuk kateter vaskuler, atau tempat lain yang lemah pertahanannya misalnya lokasi eksim atau luka lecet kecil lainnya (Soedarto, 2014).

Penyakit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* antara lain, *staphylococcal scalded skin syndrome* yang terjadi pada 98% anak-anak usia kurang dari enam tahun (King, 2010). Selanjutnya osteomielitis yang ditemukan pada 60-70% kasus, kemudian abses otak yang ditemukan sebesar 10-15% kasus (Brook *et al.*, 2007). Bakteremia sebesar 11-53%. Pada pneumonia terdapat 18,1% kasus (Kollef *et al.*, 2005), yang sering dihubungkan dengan menstruasi yaitu toksik syok syndrome 0,001% kasus. Selain itu terdapat furunkel, selulitis, dan infeksi gastroenteritis yang diakibatkan enterotoksin dari *Staphylococcus aureus* (WHO, 2012).



Gambar 2. *Staphylococcal scalded skin syndrome*

Staphylococcus aureus memproduksi koagulase yang mengkatalisis perubahan fibrinogen menjadi fibrin dan dapat membantu organisme ini untuk membentuk barisan perlindungan. Bakteri ini juga memiliki reseptor terhadap permukaan sel penjamu dan protein matriks (misalnya fibronektin, kolagen) yang membantu organisme ini untuk melekat (Irianto, 2013).

Bakteri ini memproduksi enzim link ekstraseluler (misalnya lipase), yang memecah jaringan penjamu yang membantu invasi, beberapa strain memproduksi eksotoksin poten yang menyebabkan sindrom syok toksik dan memproduksi enterotoksin yang menyebabkan diare (Gillespie&Bamford, 2007).

g. Manifestasi klinis

Keracunan makanan akibat *Staphylococcus aureus* memiliki gejala mual, muntah, nyeri perut atau kejang perut (Zein, 2004). Sindrom syok toksik dimanifestasikan oleh onset dan demam tinggi yang terjadi tiba-tiba, muntah, diare, ruam bentuk scarlet (*scarlatiniform rash*) dan hipotensi dengan gagal jantung dan gagal ginjal pada kasus yang berat (Brooks *et al*, 2012).

h. Pengendalian

Staphylococcus aureus merupakan parasit manusia yang tersebar dimana. Sumber infeksi utama adalah tumpukan bakteri pada lesi manusia, dan saluran pernapasan manusia serta kulit. Penyebaran infeksi melalui kontak langsung dengan penderita. Infeksi bakteri ini dapat dikendalikan dengan cara penekanan pada teknik mencuci tangan dengan baik. Sedangkan untuk individu yang perlu diperhatikan adalah mempertinggi tingkat higienis dan pendidikan kesehatan kepada masyarakat (Karsinah, 2004).

i. Pemeriksaan laboratorium

1. Bahan pemeriksaan

Bahan untuk pemeriksaan dapat diperoleh dari bahan yang diduga terinfeksi oleh *Staphylococcus aureus* seperti nanah,

darah, cairan serebrospinalis, usapan luka, dan lainnya (Kuswiyanto, 2016).

2. Cara pemeriksaan

Pemeriksaan dapat dilakukan dengan beberapa cara:

a). Pemeriksaan langsung

Bahan yang ada dibuat sediaan atau preparat kemudian dilakukan pewarnaan. Untuk pewarnaan dapat dipakai zat warna sederhana, tetapi lebih baik menggunakan zat warna gram. Umumnya, bakteri ini bersifat gram positif. Secara mikroskopis, *Staphylococcus* patogen tidak dapat dibedakan dari nonpatogen (Kuswiyanto, 2016).

b). Penanaman

Bakteri ditanam pada media agar darah selama 18 jam dengan suhu 37°C, akan tumbuh koloni. Untuk melihat ada tidaknya hemolisin atau pembentukan pigmen, pengeraman harus dilakukan lebih lama lagi. Pada infeksi campuran, media ditambahkan NaCl 75% agar flora lain sukar tumbuh.

c). Tes koagulase

Staphylococcus aureus merupakan bakteri berkelompok seperti anggur yang memiliki enzim koagulase yang dapat berikatan dengan protrombin didalam plasma membentuk sebuah masa kompleks yang

mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang terlihat seperti gumpalan pasir.

uji koagulase dapat dilakukan dengan dua cara yaitu cara Slide test dan cara tube test. Pada slide test yang dicari ialah bound coagulase atau clumping faktor. Cara ini tidak dianjurkan untuk pemeriksaan rutin, karena banyak faktor yang dapat mempengaruhinya, antara lain diperlukan plasma manusia yang masih segar dan diperlukan bakteri *Staphylococcus* dalam jumlah yang cukup besar, misalnya untuk screening test, karena metode slide hanya memerlukan waktu 1-2 menit.

Pada tube test yang dicari adalah adanya koagulase bebas dan cukup menggunakan plasma kelinci. Hasilnya positif kuat jika tabung tes dibalik, gumpalan plasma tidak terlepas dan tetap melekat pada dinding tabung. Uji koagulase metode tabung diakui sebagai metode referensi dan memberikan hasil setelah inkubasi 4 sampai 24 jam (FKUB, 2003; Sacher R.A., 2004 ; Jawetz, et al., 2008)

d). Tes manitol

Staphylococcus ditanam pada media cair (air pepton) + 5% monitol + fenol merah (sebagai indikator). Setelah

diamkan selama 18-24 jam, akan terjadi perubahan warna menjadi kuning karena terbentuknya asam.

e). Penentuan tipe bakteriologi

Cara ini penting untuk menentukan tipe *Staphylococcus* yang diisolasi dari lingkungan rumah sakit. Diketahui bahwa sekitar 70-80 % flora *Staphylococcus* dirumah sakit tahan terhadap penisilin. Selain itu, dengan lisotopi, dapat pula ditentukan apakah jenis bakteri berasal dari hewan atau manusia.

2. Darah

a. Definisi darah

Darah merupakan suatu jaringan yang terdiri atas eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit-trombosit yang terendam dalam plasma darah cair (Bloom & Fawcett, 2002). Darah terdiri atas 55% plasma dan 45% sel yang berupa trombosit, sel darah merah, dan sel darah putih (Judha et al, 2012).

Darah merupakan cairan tubuh yang kental dan berwarna merah. Sifat darah yang berwarna merah dan kental, membedakan darah dengan cairan tubuh yang lain. Kekentalan darah disebabkan oleh banyaknya senyawa dengan berbagai macam berat molekul yang terlarut didalam darah. Sedangkan warna merah pada darah

disebabkan oleh adanya senyawa berwarna merah didalam eritrosit yang tersuspensi didalam darah (Sadikin, 2002).

Darah memiliki peranan sebagai transport makanan, gas, hormon, mineral, enzim, dan zat-zat lainnya dibawa darah keseluruh tubuh. Zat-zat sisa dibawa darah menuju paru-paru, ginjal, atau kulit untuk dikeluarkan dari tubuh. Darah juga memiliki peranan dalam mempertahankan suhu tubuh dan perlindungan (Bloom & Fawcett, 2002).

Proses pembentukan sel darah disebut hemopoiesis. Dalam keadaan fisiologi, darah selalu berada dalam pembuluh darah sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai pembawa oksigen, mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi dan mekanisme hemostatis (Bakta, 2006).

b. Plasma darah

Plasma darah adalah matrik cair yang menampung sel-sel darah dan mengandung sejumlah protein penting secara fisiologis. Komponen utama plasma darah adalah albumin, globulin, fibrinogen, dan komplemen (Bloom & Fawcett, 2002).

Menurut Ganong (2008), plasma adalah suatu larutan luar biasa yang mengandung banyak sekali ion, molekul organik dan molekul anorganik yang diangkut ke berbagai bagian tubuh atau membantu mengangkut zat lain. Volume plasma normal adalah

sekitar 6-9%. Plasma akan menggumpal bila didiamkan, dan tetap bersifat cair jika ditambahkan antikoagulan .

Plasma darah mengandung zat-zat seperti fibrinogen yang berguna dalam peristiwa pembekuan darah, garam-garam mineral (kalsium, kalium, natrium, dan lain-lain), protein darah (albumin, globulin) yang berfungsi meningkatkan viskositas darah dan menimbulkan tekanan osmotik untuk memelihara keseimbangan cairan dalam tubuh, zat makanan (asam amino, glukosa, lemak, mineral, dan vitamin), hormone, antibodi. (Handayani & Haribowo).

Beberapa protein plasma memiliki fungsi khusus misalnya untuk penggumpalan atau koagulasi darah yang diperankan oleh protein-protein penggumpal darah (Salam, 2012)

Fibrinogen dalam plasma selain untuk pembekuan darah dapat juga digunakan untuk uji koagulase bakteri *Staphylococcus aureus*, karena bakteri ini mempunyai faktor koagulase darah yang mampu menggumpalkan fibrinogen didalam plasma untuk melindungi diri terhadap fagositosis dan respon imun hospes (Soedarto, 2014)

3. Hemostasis

Hemostasis atau koagulasi adalah serangkaian kompleks reaksi yang menyebabkan pengendalian perdarahan melalui aktivitas trombosit dan bekuan fibrin pada tempat luka, sekaligus

mempertahankan darah dalam keadaan cair didalam kompartemen vaskuler (Sacher & McPherson, 2004).

Proses hemostatis yang berlangsung untuk memperbaiki kerusakan pada pembuluh darah dapat dibagi atas beberapa tahapan yaitu:

- a. Hemostatis primer yang dimulai dengan aktivitas trombosit hingga terbentuknya sumbat trombosit
 - b. Hemostatis sekunder dimulai dengan aktivitas koagulasi hingga terbentuk bekuan fibrin yang menggantikan sumbat trombosit.
 - c. Hemostatis tersier dimulai dengan diaktifkannya system fibrinolisis hingga pembentukan kembali tempat yang luka setelah perdarahan berhenti (Rey, 2009)
4. Faktor-faktor pembekuan darah atau koagulasi darah

Pembekuan darah (koagulasi) adalah suatu proses kimiawi dimana protein-protein plasma berinteraksi untuk merubah molekul protein plasma besar yang larut, yaitu fibrinogen menjadi gel stabil yang tidak larut yang disebut fibrin. Protein- protein antitrombin juga bersirkulasi dalam plasma untuk membatasi pembentukan bekuan darah (Hidayati, 2006).

Koagulasi terjadi melalui tiga langkah utama:

- a. Sebagai respon terhadap cedera pada pembuluh darah atau kerusakan sel itu sendiri. Rangkaian reaksi kimia kompleks yang melibatkan faktor pembekuan terjadi dalam darah. Hasil akhirnya adalah aktivator prottombin.

- b. Aktivator protrombin mengkatalisis perubahan protrombin menjadi trombin.
- c. Trombin akan bekerja sebagai enzim untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang merangkai trombosit, sel darah dan plasma untuk membentuk bekuan. Kecepatan pembentukan serta banyaknya jendalan fibrin yang terbentuk diatur oleh mekanisme inhibitor dan fibrinolitik (Atwitasari, 2007).

Faktor-faktor yang berperan dalam mekanisme pembekuan darah (Zulaicha, 2010).

1). Faktor I

Fibrinogen : Prekursor fibrin (protein terpolimerasi) adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul 330.000 dalton, tersusun atas 3 pasang rantai polipeptida. Kadar fibrinogen meningkat pada keadaan yang memerlukan hemostasis dan pada keadaan nonspesifik, misalnya inflamasi, kehamilan, dan penyakit autoimun.

2). Faktor II

Protrombin : Prekursor enzim proteolitik trombin dan mungkin akselerator lain pada konversi protrombin.

3). Faktor III

Tromboplastin : Merupakan tromboplastin jaringan yang berupa lipoprotein jaringan activator protrombin. Sifat produk jaringan ini dalam kaitannya dengan aktivitas

pembekuan belum banyak, sehingga sulit dinyatakan sebagai faktor spesifik.

4). Faktor IV

Kalsium : Merupakan ion kalsium yang diperlukan untuk aktivasi protrombin dan pembentukan fibrin.

5). Faktor V

Akselerator plasma globulin : protein ini dibentuk oleh hati dan kadarnya menurun pada penyakit hati. Faktor ini merupakan faktor plasma yang mempercepat konversi protrombin menjadi thrombin.

6). Faktor VII

Akselerator konversi protrombin serum : dibuat dihati dan memerlukan vitamin K dalam pembentukannya. Faktor ini merupakan faktor serum yang mempercepat konversi protrombin.

7). Faktor VIII

Globulin Antihemofilik : tidak dibentuk dihati. Merupakan faktor plasma yang berkaitan dengan faktor III trombosit dan faktor Christmas (XI) mengaktivasi protrombin.

8). Faktor IX

Faktor Christmas : dibuat dihati dan memerlukan vitamin K. merupakan

Faktor serum yang berikatan dengan faktor-faktor trombosit III dan VIII mengaktivasi protrombin.

9). Faktor X

Faktor Stuart-Prower : suatu faktor plasma dan serum; akselerator konversi protrombin.

10). Faktor XI

Pendahulu tromboplastin plasma (PTA) : suatu faktor plasma yang diaktivasi oleh faktor Hageman (XII); akselerator pembentuk thrombin.

11). Faktor XII

Faktor Hageman : merupakan faktor plasma ; mengaktivasi PTA (faktor XI)

12). Faktor XIII

Faktor penstabil fibrin : faktor plasma ; diproduksi dihati maupun megakariosit. Faktor ini menghasilkan bekuan fibrin yang lebih kuat yang tidak larut didalam urea.

Proses pembekuan sangat kompleks dan melibatkan beberapa faktor. Hasil akhir proses ini adalah pembentukan bekuan fibrin dan fibrinogen. Proses ini dirangsang oleh pembentukan trombin. Pembentukan trombin dirangsang oleh sistem ekstrinsik dan sistem intrinsik (Hidayati, 2006).

5. Antikoagulan

Antikoagulan adalah zat yang mencegah pembekuan darah dengan cara mengikat atau mengendapkan kalsium. Ion kalsium adalah salah satu faktor pembekuan (faktor IV), tanpa kalsium pembekuan tidak terjadi, dan akan menghambat pembentukan thrombin. Thrombin adalah enzim yang berperan dalam perubahan fibrinogen menjadi fibrin (Kiswari, 2014)

Ada berbagai jenis antikoagulan diantaranya NaEDTA, Natrium sitrat, heparin, oksalat, dan sebagainya. Dan untuk uji koagulase pada bakteri *Staphylococcus aureus* biasanya menggunakan natrium sitrat atau oksalat dan bisa juga menggunakan EDTA

a. Natrium sitrat

Natrium sitrat digunakan dalam bentuk larutan pada konsentrasi 3,8%. Cara kerjanya dengan mengendapkan kalsium. Antikoagulan banyak digunakan untuk pengujian sistem pembekuan darah atau koagulasi karena paling baik dalam memelihara faktor-faktor pembekuan darah dan mengembalikan kalsium kedalam spesimen selama proses pemeriksaan serta dapat dengan mudah mengembalikan efek pengikatan (Riswanto, 2013).

Selain untuk uji koagulasi darah, natrium sitrat juga biasa digunakan untuk tes koagulasi pada bakteri *Staphylococcus aureus*, karena faktor koagulase reaktif didalam serum (Faktor VII). Faktor ini bereaksi dengan koagulase dan menghasilkan esterase dan

aktivitas pembekuan dengan cara yang sama, yaitu pengaktifan protrombin menjadi thrombin. Enzim koagulasi bereaksi terhadap bentuk kompleks yang dapat membelah fibrinogen dan menyebabkan pembentukan bekuan fibrin yang dapat dilihat dengan mata telanjang yaitu berupa gumpalan. (Jawetz *et al*, 2001)

Selain baik dalam memelihara faktor-faktor pembekuan darah, natrium sitrat dapat digunakan untuk tes koagulasi bakteri *Staphylococcus aureus*. Natrium sitrat yang dipakai adalah natrium sitrat 1:9 dengan 1 bagian antikoagulan natrium sitrat dan 9 bagian darah natrium sitrat jarang sekali dipakai atau jika tidak ada pemeriksaan hemostatis maka tidak ada persediaan plasma sitrat, sehingga harus membuat terlebih dahulu, selain itu secara ekonomis natrium sitrat lebih mahal dari EDTA 10%.

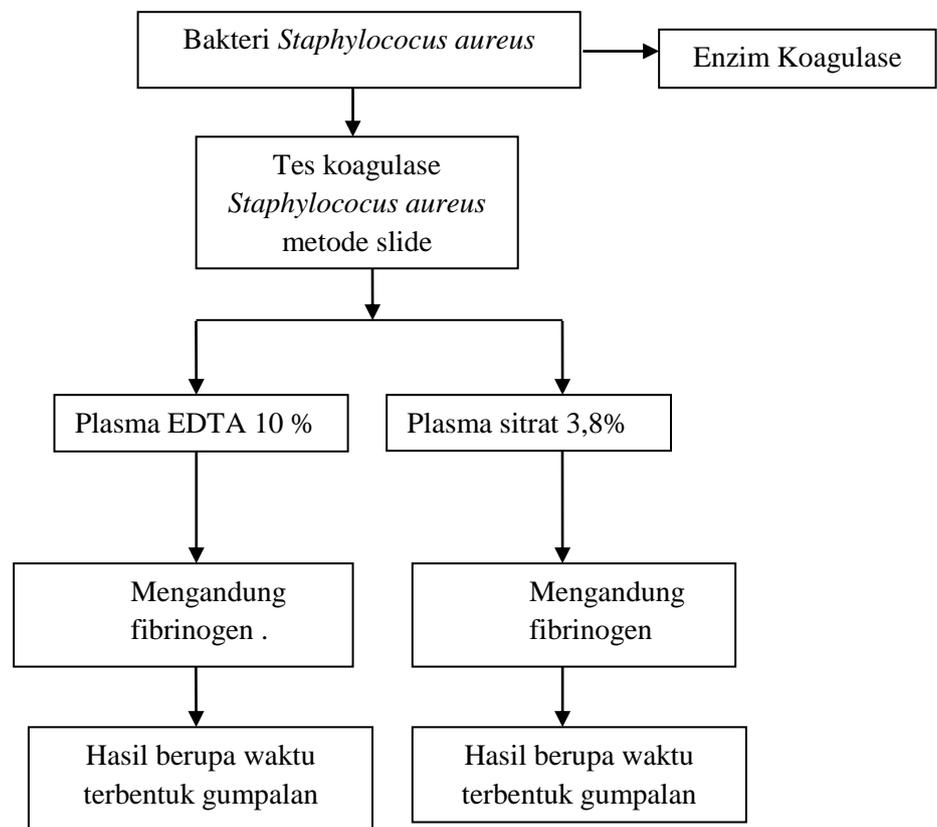
b. Ethylene Diamine Tetra Acetate (EDTA)

Antikoagulan EDTA umumnya tersedia dalam bentuk garam sodium (natrium) atau potassium (kalium), mencegah koagulasi dengan mengikat ion kalsium sehingga terbentuk garam kalsium yang tidak larut (Kiswari, 2014)

Persamaannya dengan plasma sitrat adalah sama-sama mengandung fibrinogen sehingga EDTA dapat digunakan dalam tes koagulasi bakteri *Staphylococcus aureus*, EDTA yang dipakai adalah 1:1, 1 bagian darah dan 1 bagian antikoagulan EDTA, EDTA lebih banyak mengandung fibrinogen sehingga

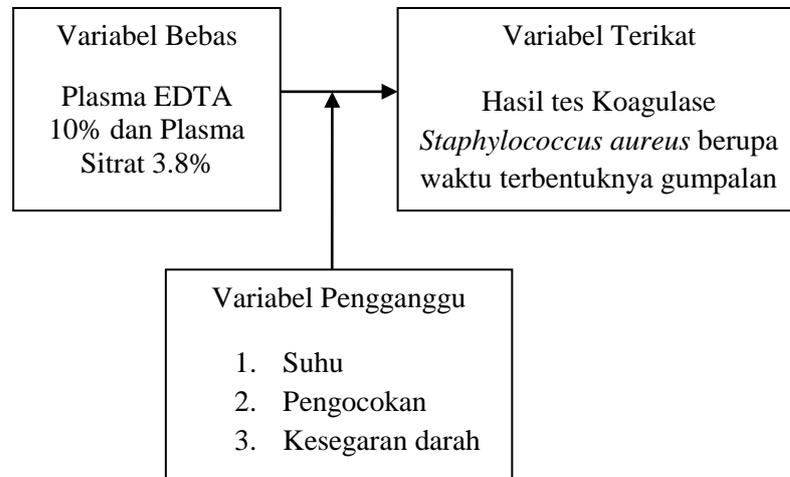
menyebabkan tes koagulase pada bakteri *Staphylococcus aureus* lebih cepat, dan plasma EDTA banyak digunakan di Rumah Sakit maupun laboratorium lainnya sehingga persediaannya banyak dan lebih murah dari natrium sitrat, sehingga diharapkan plasma EDTA 10% dapat menjadi alternatif pemeriksaan tes koagulase *Staphylococcus aureus*.

B.Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori (Vandepitteet *al.* 2010)

C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

D. Hipotesis

Tidak ada perbedaan antara Plasma EDTA 10% dan plasma sitrat 3,8% pada tes koagulase bakteri *Staphylococcus aureus*.