

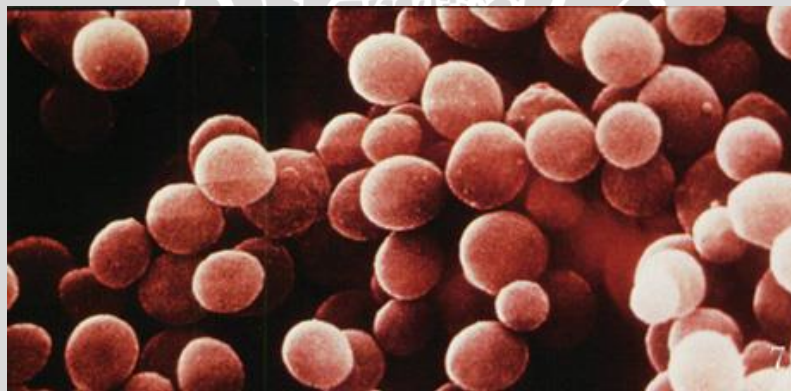
## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

## 2.1.1 Morfologi dan Taksonomi

*Staphylococcus* adalah sel sferis gram positif berbentuk seperti anggur yang sesuai dengan namanya yaitu *Staphyle* yang artinya sekelompok anggur dan *kokkos* yang artinya biji (Brown and Gilli, 1998). Secara taksonomi, *Staphylococcus* masuk dalam famili *Staphylococcaceae*, genus *Staphylococcus*, species *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Ukuran bakteri ini sekitar 0,5 hingga 1,5  $\mu\text{m}$ . Bakteri ini tidak bersifat motil, tidak menghasilkan spora, dan beberapa variannya memiliki kapsul seperti *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus haemolyticus* (Vasanthakumari, 2007).



Gambar 2.1 *Staphylococcus aureus* (Todar, 2008)

2.1.2 Identifikasi *Staphylococcus*

*Staphylococcus aureus* merupakan anggota genus *Staphylococcus* yang paling sering menjadi penyebab infeksi bakteri, keracunan makanan maupun penyebab *toxic shock syndrome*. Secara umum, *S. aureus* merupakan fakultatif anaerobik dengan sifat mampu memproduksi enzim katalase yang membedakannya

dari *Streptococcus* dan enzim koagulase yang membedakannya dari *Staphylococcus*-koagulase negatif (Harvey *et al.*, 2013). Identifikasi bakteri *S. aureus* ini dapat dilakukan dengan beberapa tahapan, yaitu pengecatan Gram yang akan nampak Gram positif *coccus* bergerombol, kemudian dapat dilanjutkan dengan uji katalase dan uji koagulase yang mana hasil katalase dan koagulase positif akan dilanjutkan dengan uji fermentasi manitol. Pada uji fermentasi ini, kemampuan *Staphylococcus* untuk memfermentasi glukosa menampilkan warna kuning terang (Bergey, 2000).

*Staphylococcus* tumbuh dalam media sederhana dalam kisaran temperatur 10-42°C dengan suhu optimum 37°C dan pH 7,4 hingga 7,6. Pada *nutrient* agar, setelah inkubasi selama 24 jam, koloni-koloni tumbuh besar dengan diameter 2-4 mm, berbentuk bulat, cembung, halus, mengkilap, berwarna kuning hingga orange, dan mudah diemulsikan (Ananthanarayan and Paniker, 2006). *Staphylococcus aureus* biasanya akan membentuk koloni berwarna abu-abu hingga kuning tua kecoklatan sedangkan pada *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) menghasilkan koloni berwarna abu-abu hingga putih hanya pada kondisi aerobik namun tidak pada pada medium kaldu maupun keadaan anaerobik (Brooks *et al.*, 2007). Pada medium SM 110 (*Staphylococcus* Medium-110) produksi pigmen akan berbeda-beda yaitu berwarna emas pada *S.aureus*, berwarna putih pada *S. epidermidis* dan *Staphylococcus saphropithicus* (Reynolds, 2011). Produksi pigmen seperti akan meningkat apabila ditambahkan *glycerol monoacetate* 1% atau susu ditambahkan ke dalam medium (Ananthanarayan and Paniker, 2006). Kultur *S.*



*aureus* pada medium agar darah akan memperlihatkan tampilan beta-hemolisis atau gamma hemolisis. (Parija, 2009).

### 2.1.3 Antigen, Enzim, dan Toksin

Beberapa *S. aureus* memiliki kapsul polisakarida untuk membungkus dindingnya sehingga memudahkannya menghindari dari fagositosis dan menempel dengan sel pejamu, namun beberapa juga tidak memiliki kapsul. Dinding selnya tersusun atas peptidoglikan untuk membentuk integritas sel, mengaktifkan komplemen, dan sitokin-sitokin inflamasi, *techoic acid* sebagai antigen spesifik *S. aureus* serta protein A sebagai *chemotactic*, anti-fagositik, dan anti-komplemen (Vasanthakumari, 2007). Bakteri ini juga memiliki enzim dan toksin yang berperan penting dalam patogenesisnya. Beberapa enzim yang dimiliki adalah koagulase, fosfatase, hyaluronidase, staphylokinase, lipase, dan deoxyribonuklease, sedangkan toksin yang dimiliki adalah haemolysin, leukosidin, enterotoksin, *toxic shock syndrome toxin*, dan *exfoliative (epidermolytic)* toksin (Parija, 2009).

## 2.2 Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

### 2.2.1 Epidemiologi MRSA

*Staphylococcus aureus* mulanya peka terhadap penisilin, namun sejak tahun 1941 mulai muncul bakteri *S. aureus* yang resisten terhadap penisilin (Dyner, 2009). Maka mulai diciptakanlah antibiotika  *$\beta$ -lactamase stable penicillin* seperti metisilin, oksasilin, dan nafsilin untuk mengatasi resistensi penisilin. Semenjak tahun 1980 muncullah *S. aureus* yang mulai resisten terhadap golongan  *$\beta$ -lactamase stable penicillin* yang diberi nama *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) atau *Oxacillin Resistant Staphylococcus aureus* (ORSA) (Rao, 2009). *Methicillin*

*Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) pertama kali ditemukan tahun 1961 di Inggris sebagai *Hospital Acquired-MRSA* (Dyner, 2009). Sedangkan *Community Acquired-MRSA* pertama kali dilaporkan akhir tahun 1980 dan awal 1990.

*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* telah menyebar luas ke seluruh dunia dengan kasusnya yang terus meningkat terutama menjadi infeksi nosokomial di rumah sakit (Rao, 2009). Kasus infeksi nosokomial pertama kali dilaporkan di *Boston City Hospital* tahun 1968 di Amerika Serikat. (DeMaria, 2007) Pada awal tahun 1990, isolat MRSA ditemukan hingga 20-25% dari penderita opname dan pada tahun 1999, terhitung MRSA ditemukan >50% dari isolat *S. aureus* dari penderita di ICU Sistem *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS). Pada tahun 2003, 59,5% isolat *S. aureus* di ICU NNIS adalah MRSA (Siegel *et al.*, 2006). Angka yang sangat tinggi juga dilaporkan di Asia Timur, terutama di Sri Lanka (86,5%), Korea Selatan (77,6%), Vietnam (74,1%), Taiwan (65,0%), Thailand (57,0%) dan Hong Kong (56,8%). Sementara itu angka infeksi MRSA di India (22,6%) dan Filipina (38,1%) (Stefani *et al.*, 2012). Di beberapa negara Eropa yaitu Belgia, Jerman, Irlandia, Belanda, dan Inggris angkanya bervariasi. Prevalensinya antara <1% di Eropa utara hingga >40% di Eropa selatan dan Eropa Barat (Dulon, 2011). Di Afrika epidemiologi infeksi MRSA bervariasi antara 5% hingga 45 % (Bustamante, 2011). Di Indonesia sendiri angka infeksi MRSA masih termasuk rentang yang cukup tinggi yaitu dalam kisaran 25-50% (Stefani *et al.*, 2012).

### **2.2.2 Mekanisme Resistensi**

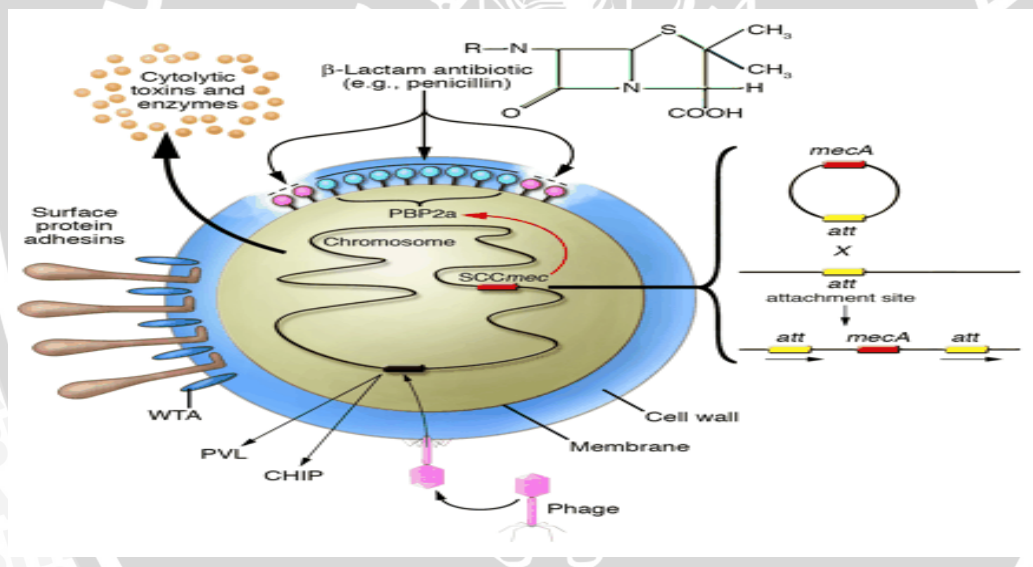
Resistensi ini dipercaya terjadi oleh karena dua mekanisme yaitu diproduksinya enzim  $\beta$ -lactamase dan keberadaan gen *mecA* (Rao, 2009). Kedua



mekanisme ini pada akhirnya menyebabkan perubahan pada dinding sel *S. aureus* yang merupakan target antibiotika (Tenover, 2006).  $\beta$ -lactamase merupakan enzim yang diproduksi bakteri yang sifatnya mampu menginaktifkan antibiotika golongan  $\beta$ -lactam dengan menghidrolisa cincin  $\beta$ -lactam dalam molekul  $\beta$ -lactam. Pada *S. aureus*, gen yang mengkode enzim  $\beta$ -lactamase berada di dalam plasmid dan dapat dengan mudahnya ditransferkan kepada bakteri lain sehingga dapat terjadi penyebaran resistensi. Sifat enzim ini adalah *inducible*, maksudnya adalah enzim ini akan dihasilkan saat bakteri terpapar dengan antibiotika golongan  $\beta$ -lactam sehingga mengaktifkan kaskade mekanisme genetik hingga akhirnya enzim  $\beta$ -lactamase disekresikan. Produksinya akan berhenti saat tidak ada lagi obat disekitarnya (Sachithanandam, Lowery, Saz, 1974). *Staphylococcus aureus* mampu memproduksi empat tipe enzim  $\beta$ -lactamase, yaitu tipe A, B, C, dan D (Zygmunt *et al.*, 1992). Pada tipe A dan D, enzim dikode dalam plasmid dan bertanggung jawab terhadap hidrolisa penisilin serta oksasilin. Pada tipe B dan C, gen dikode dalam kromosom, bertanggung jawab atas hidrolisa karbapenem, sefalosporin, dan penisilin (Dyner, 2009).

Selain enzim  $\beta$ -lactamase, terdapat peran dari gen resisten *mecA* yang terdapat dalam elemen genetik yang berpindah yang disebut *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SSC*mec*) (Tenover, 2009). Gen *mecA* ini mengkode *penicillin binding protein 2* (PBP2) yang memiliki afinitas yang rendah terhadap antibiotika golongan  $\beta$ -lactam. Setidaknya terdapat lima tipe SSC*mec* dan yang dapat ditunjukkan oleh PCR multipleks adalah SSC*mec* tipe I-V. Pada tipe HA-MRSA banyak ditemukan SSC*mec* I, II, dan III yang lebih resisten terhadap

antimikroba dibanding *SSCmec* tipe lain (Rao, 2009). Mekanisme resistensi ini tidak hanya berhenti hingga disini sebab masih terdapat mekanisme transfer gen horizontal yang memungkinkan gen-gen resisten dapat disebarkan ke bakteri-bakteri lain hingga tingkat resistensi dapat dengan mudah meningkat. Mekanisme ini terbagi menjadi tiga cara yaitu konjugasi di mana terdapat kontak langsung sel dengan sel, transformasi di mana bakteri mendapatkan gen dari lingkungan luar, dan transduksi yang diperantarai oleh bakteriofage yang membawa gen resisten. Dari ketiga mekanisme tersebut konjugasilah merupakan cara yang paling berperan besar terhadap penyebaran resistensi (Yim, 2011).



**Gambar 2.2 Mekanisme Resistensi *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotika Beta Laktam (Foster, 2004)**

## 2.3 Pencegahan Infeksi

### 2.3.1 Dampak Infeksi MRSA

Infeksi MRSA di rumah sakit terbukti memperpanjang lamanya masa perawatan, meningkatkan biaya perawatan serta meningkatkan angka mortalitas. Dibandingkan dengan penderita terinfeksi *Methicillin-Susceptible S. aureus* (MSSA), penderita yang terinfeksi MRSA memiliki gejala infeksi yang lebih sering dan lebih fatal seperti bakterimia, *poststernotomy mediastinitis*, dan infeksi pada luka operasi (Siegel *et al.*, 2006). Chaix dan rekannya telah membandingkan biaya yang dibutuhkan *intensive care unit* (ICU) untuk melakukan terapi pada infeksi MRSA dan biaya yang dibutuhkan untuk melakukan program pengendalian infeksi nosokomial, di mana biaya untuk terapi sebesar US\$ 9275 sedangkan biaya untuk program pengendalian infeksi nosokomial sebesar \$340 hingga \$1480 per penderitanya. Selain harganya yang jauh lebih murah, program pengendalian infeksi nosokomial ini juga menurunkan angka morbiditas (Haddadin, 2002).

### 2.3.2 Transmisi MRSA di Rumah Sakit

Kasus infeksi MRSA di rumah sakit sering dihubungkan dengan rawat inap yang panjang, infeksi yang tinggi di ICU dan penggunaan antibiotika yang intensif (Rao, 2009). Hasil investigasi menemukan bahwa transmisi MRSA terjadi melalui kontak langsung tangan para petugas kesehatan dan penderita yang dirawat di bangsal meskipun terdapat berbagai faktor lainnya seperti penekanan selektif yang diberikan dengan pemberian agen antimikroba terutama fluorokuinolon, baik di ICU maupun di luar ICU, peningkatan kolonisasi dan infeksi *community associated-MRSA*, ketaatan yang kurang dari para petugas kesehatan untuk mengendalikan



infeksi nosokomial, ataupun kombinasi dari faktor-faktor tersebut (DeMaria, 2007, Siegel *et al.*, 2006).

Penyebaran patogen di rumah sakit dapat terjadi dengan berbagai cara yang umumnya dikelompokkan menjadi tiga cara yaitu melalui kontak baik langsung maupun tidak langsung, melalui droplet dan penyebaran melalui udara. Pada MRSA cara penyebaran dengan kontak langsung maupun tak langsung yang paling berperan tinggi untuk menjelaskan peningkatan kolonisasi dan infeksi di rumah sakit. Karier MRSA pada penderita dan petugas kesehatan maupun lingkungan yang tercemar bakteri MRSA disertai dengan adanya penderita yang rentan terkolonisasi dan terinfeksi misalnya pada penderita dengan penyakit yang parah, status imunitas yang rendah akibat berbagai penyakit atau penderita-penderita yang menggunakan peralatan-pelatan medis yang memudahkan masuknya bakteri, akan semakin meningkatkan penyebaran MRSA di rumah sakit (Siegel *et al.*, 2007).

Penyebaran bakteri melalui kontak dibedakan menjadi kontak langsung dan kontak tidak langsung. Pada kontak langsung, bakteri dipindahkan dari satu orang yang terkolonisasi atau yang terinfeksi ke orang lain tanpa adanya objek/orang ditengah-tengahnya. Di sinilah terjadi kesempatan penyebaran langsung dari penderita ke para petugas kesehatan karena petugas kesehatan yang menyentuh langsung penderita yang terkolonisasi dan terinfeksi. Pada kontak tidak langsung, terdapat objek/orang ditengahnya yang menjelaskan bagaimana patogen dapat menyebar dari penderita kemudian ke tangan para petugas kesehatan dan kemudian menebar kembali ke penderita-penderita lainnya apabila para petugas kesehatan tidak menjaga higienitas tangannya. Hal yang sama juga terjadi apabila



peralatan medis yang kontak dengan cairan tubuh penderita kemudian digunakan penderita lainnya tanpa dilakukan disinfeksi terlebih dahulu (Siegel *et al.*, 2007).

### 2.3.3 Tindakan Pencegahan

Program pengendalian infeksi nosokomial bisa kita lakukan di rumah sakit untuk menurunkan angka kolonisasi dan infeksi MRSA di rumah sakit. Komponen utama dari program ini adalah pengukuran dasar pengendalian infeksi, edukasi dan pelatihan terhadap para petugas kesehatan, proteksi petugas kesehatan, identifikasi resiko dan meminimalkan resiko, berlatih secara rutin mengenai tindakan-tindakan untuk pengendalian infeksi seperti tindakan aseptik, penanganan darah dan cairan tubuh penderita, penanganan sampah medis, penggunaan alat-alat kedokteran yang sifatnya sekali pakai, kemudian dilanjutkan dengan survei, pemantauan, investigasi, pengendalian infeksi pada lingkungan-lingkungan spesifik dan penelitian kembali (WHO, 2004).

Tindakan pencegahan infeksi nosokomial yang standar adalah dengan cuci tangan dan penggunaan antiseptika, menggunakan peralatan pelindung personal saat menangani darah, substansi tubuh dan sekresinya, tepat dalam menangani peralatan-peralatan penderita dan kain kotor, mencegah luka karena jarum maupun benda tajam, membersihkan lingkungan dan penanganan apabila ada tumpahan, dan yang terakhir menangani sampah (WHO, 2004). Menjaga higienitas tangan dengan mencuci tangan merupakan salah satu cara yang paling penting dalam mencegah penyebaran bakteri. Pengertian menjaga higienitas tangan dimaksudkan adalah dengan mencuci tangan baik menggunakan sabun dan air maupun menggunakan antiseptik berbasis alkohol tanpa perlu air. Menjaga higienitas tangan

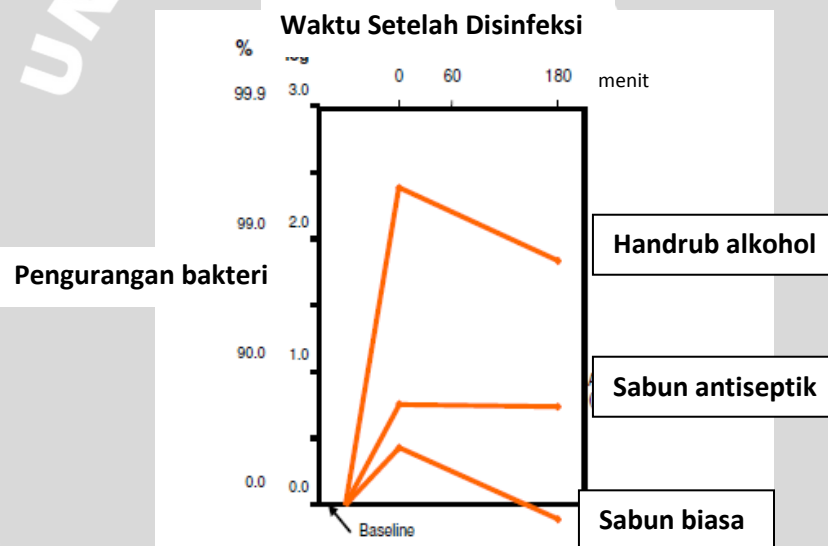
ini telah dihubungkan dengan menurunnya insiden infeksi MRSA terutama di ICU (Siegel *et al.*, 2007). Cuci tangan dilakukan dalam berbagai waktu yaitu setelah menangani segala darah, cairan tubuh, sekresi, ekskresi dan barang-barang yang terkontaminasi, diantara kontak dengan penderita yang berbeda, diantara prosedur pada penderita yang sama untuk mencegah kontaminasi dari bagian tubuh yang berbeda dan segera setelah melepaskan *glove* (WHO, 2004).

Mencuci tangan merupakan cara yang paling mudah dan paling murah dalam mencegah penyebaran infeksi patogen dan menurunkan insiden infeksi yang dihubungkan dengan petugas kesehatan. Namun cuci tangan ini meskipun sangat efektif namun karena tingkat kepatuhan yang sangat rendah, perlu edukasi terus-menerus agar kepatuhan para petugas kesehatan meningkat. Mencuci tangan sendiri terdapat tiga tipe, yaitu mencuci tangan dengan sabun dan air selama 10-15 detik, mencuci tangan dengan sabun dan air terlebih dahulu kemudian dilanjutkan dengan *hand gel* atau *hand-rub* berbasis alkohol tanpa air selama 15-30 detik, ataupun cuci tangan dengan sabun antiseptik selama 2-3 menit sebelum melakukan tindakan invasif. *Handrub* yang direkomendasikan adalah 2%-4% chlorhexidine, 5%-7,5% povidone iodine 1% triclosan, atau 70% alcohol dan hanya digunakan apabila tangan tidak kotor dengan tujuan dekontaminasi cepat saja (WHO, 2004).

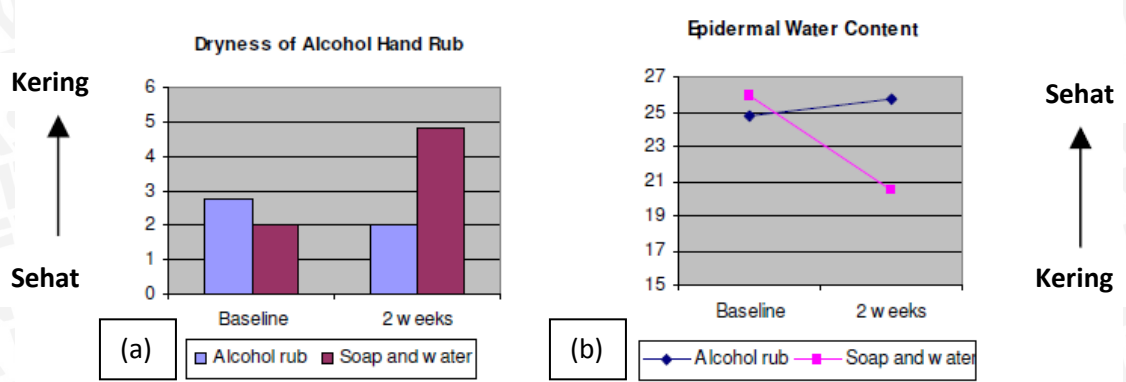
*Handrub* dengan bahan dasar alkohol memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan sabun antiseptik dalam menjaga higienitas tangan. *Handrub* alkohol dapat digunakan dalam waktu yang lebih singkat sehingga lebih cepat (gambar 2.3), lebih efektif dalam mencuci tangan dibandingkan dengan menggunakan sabun, lebih mudah dijangkau dibandingkan harus menjangkau kran



air, lebih efektif dalam mengurangi jumlah bakteri di tangan petugas kesehatan (gambar 6.1), lebih nyaman pada kulit dan efek samping seperti dermatitis alergi lebih kecil pada pemakaian *handrub* alkohol dibanding dengan penggunaan air dan sabun (Pantle dan Fitzpatrick, 2007). *Handrub* alkohol mampu memelihara kandungan air epidermal lebih baik dari sabun (gambar 2.4.b) sehingga lebih minimal efeknya dalam menyebabkan kulit kering (gambar 2.4.a) (Boyce J, 2000). *Handrub* alkohol merupakan metode yang terbaik dalam mengurangi jumlah bakteri dibanding dengan sabun antiseptik dan sabun biasa (Mayhall dan Rotter, 1999).



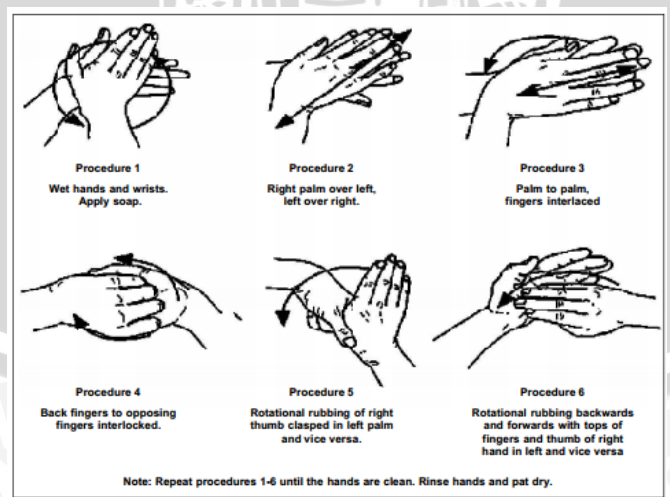
Gambar 2.3 Perbandingan Antara *Handrub* Alkohol, Sabun Antiseptik, dan Sabun Biasa dalam Waktu dan Pengurangan Bakteri (Mayhall dan Rotter, 1999)



**Gambar 2.4 Perbandingan Antara Handrub Alkohol dengan Sabun dan Air Mengenai Efeknya pada Kulit Diamati dari Kulit Kering (2.4.a) dan Kandungan Air Epidermal (2.4.b) (Boyce J, 2000)**

Handrub dengan kandungan alkohol 70% ditambah dengan klorheksidin glukonat 0,5% memiliki efek antimikroba yang mampu bertahan setidaknya minimal 3 jam setelah penggunaan (Pantle dan Fitzpatrick, 2007) atau sering disebut sebagai aktifitas residual (Boyce dan Pittet, 2002). Handrub alkohol saja tidak memiliki efek ini (WHO, 2009).

Berikut ini adalah cara mencuci tangan sesuai dengan standar WHO.



**Gambar 2.5 Prosedur Mencuci Tangan dengan Hand-rub (WHO, 2004)**



Enam langkah cuci tangan sesuai standar WHO adalah sebagai berikut. Langkah pertama adalah ambil sejumlah *hand-rub* pada telapak salah satu tangan dengan volume sesuai anjuran setiap produk. Langkah kedua ratakan *hand-rub* dengan cara telapak tangan kanan untuk tangan kiri dan begitu pula sebaliknya. Langkah ketiga usapkan telapak tangan dengan telapak tangan, ratakan pula hingga sela-sela jari. Langkah keempat ratakan dengan jari terkunci. Langkah kelima ratakan dengan merotasikan tangan kiri di area ibu jari kanan dan sebaliknya. Langkah terakhir ratakan dengan merotasikan ujung-ujung jari dan ibu jari kanan pada tangan kiri begitu pula sebaliknya. *Hand-rub* ini tidak perlu dibilas. Jika tangan kotor, lakukan cuci tangan dengan sabun dan air terlebih dahulu, setelah itu diikuti dengan menggunakan *hand-rub* (gambar 2.5) (WHO, 2004).

## **2.4 Metode Identifikasi MRSA**

### **2.4.1 Metode Deteksi Langsung**

Spesimen diambil dari swab telapak tangan, sputum, *discharge* hidung, swab mukosa faring, pus terbuka dan tertutup, urin, feses, dan sebagainya. Sampel dilakukan pengecatan Gram pada kultur yang masih muda karena pada sel tua akan kehilangan kemampuannya untuk menyerap *crystal violet* sehingga nampak sebagai Gram negatif. Hasil dari pengecatan gram adalah nampak *coccus* Gram positif (Forbes, 2007).

### **2.4.2 Kultur**

#### **2.4.2.1 Pilihan Medium**

Media selektif yang digunakan untuk isolasi *Staphylococcus* umumnya dengan *mannitol salt agar* (mengandung konsentrasi garam yang tinggi (10%), gula

mannitol, dan *phenol red* sebagai indikator pH). Pada medium ini, organisme seperti *S. aureus* akan tumbuh karena keberadaan garam, memfermentasi *mannitol* menghasilkan koloni yang dikelilingi *yellow halo*. Pada medium *blood agar*, koloni *S. aureus* berwarna *creamy yellow* dan  $\beta$  – *haemolytic* (Forbes, 2007). Sedangkan pada medium *chromogenic* agar seperti pada Chromagar koloni akan nampak berwarna merah muda.

#### 2.4.2.2 Kondisi Inkubasi dan Durasi

Pertumbuhan yang nampak pada 5% *sheep blood & chocolate agar* yang diinkubasi 35°C dalam CO<sub>2</sub> selama 24 jam inokulasi. Pada *mannitol salt agar* atau media selektif lainnya butuh inkubasi setidaknya 48-72 jam sebelum pertumbuhan terdeteksi (Forbes, 2007).

#### 2.4.2.3 Morfologi koloni

Koloni *S. aureus* pada medium 5% *sheep blood agar* berukuran sedang sampai besar, halus, sedikit menonjol, *translucent*, kebanyakan koloninya berwarna *creamy yellow* dan  $\beta$  – *haemolytic* (Forbes, 2007). Pada medium SM-110 koloni *S. aureus* nampak berwarna emas. Pada medium Mannitol Salt Agar akan nampak fermentasi mannitol yang mengubahnya dari warna merah menjadi kuning (Reynolds, 2011)

#### 2.4.3 Tes Katalase dan Koagulase

Tes katalase dilakukan dengan meneteskan larutan hydrogen peroksida di atas objek glass dan mengemulsikannya dengan sedikit koloni bakteri. Terbentuknya gelembung (pelepasan oksigen) menandakan tes yang positif. Tes ini juga dapat dilakukan dengan menuangkan larutan hydrogen peroksida di atas



bakteri yang tumbuh subur di agar miring dan meneliti gelembung yang muncul (Brookset *al.*, 2007).

Tes koagulase dilakukan untuk membedakan *S. aureus* dengan yang lainnya sebagai koagulase negatif. Enzim koagulase yang dihasilkan *S. aureus* akan mengikat plasma fibrinogen, mengaktifkan serangkaian reaksi yang menyebabkan plasma membeku. *Staphylococcus aureus* memiliki 2 bentuk koagulase yaitu yang terikat dan yang bebas. Untuk menguji koagulase, kita bisa melakukan *rapid slide test*, positif saat ada aglutinasi. Kebanyakan namun tidak semua *S. aureus* memproduksi *clumping factor* dan dapat dideteksi dengan *slide test*. Sekitar 10-15% mungkin menunjukkan *negative slide coagulase test*. Maka selanjutnya bisa dilakukan *tube test*. Pada test ini, koagulase yang bebas dapat menyebabkan terbentuknya *clot* saat koloni *S. aureus* diinkubasi dalam plasma dengan suhu 35°C selama 1-4 jam inokulasi. Beberapa strain memproduksi *fibrolysin* yang mampu menghancurkan *clot* dalam waktu lebih dari 4 jam sehingga bisa nampak negatif jika dibaca lebih dari 4 jam (Forbes, 2007).

#### 2.4.4 Uji kepekaan antibiotika

Untuk menguji keberadaan MRSA dapat dilakukan metode *disc diffusion* dengan menggunakan antibiotika disk *cefoxitin* 30 µg dengan media agar Mueller-Hinton. *Staphylococcus aureus* dengan zona bersih  $\leq 21$  mm dapat dilaporkan sebagai *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus* sedangkan apabila memiliki zona bersih  $\geq 22$  mm maka dapat dilaporkan sebagai *Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus* (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012).

#### 2.4.5 Aglutinasi Latex (*latex agglutination*)

Metode ini mengekstraksi PBP2a (*penicillin binding protein*) dari suspensi koloni dan deteksinya oleh aglutinasi dengan partikel lateks yang dilapisi oleh antibodi terhadap PBP2a. Isolat yang memproduksi PBP2a akan menimbulkan reaksi aglutinasi yang lemah atau lambat. Uji ini sangat sensitif dan spesifik terhadap *S.aureus*, namun tidak cocok pada pertumbuhan koloni yang mengandung NaCl. Disamping itu pula metode sangat cepat (hanya  $\pm 10$  menit untuk 1 uji) dan tidak memerlukan alat khusus (Brown, 2005).

#### 2.4.7 Deteksi gen *mecA* dengan PCR

Teknik PCR digunakan untuk identifikasi MRSA yang membentuk PBP2 dikode oleh gen *mecA*. Fragmen DNA 533 bp diamplifikasi dari DNA MRSA. Dalam kondisi reaksi dilakukan digunakan suspensi bakteri dengan konsentrasi  $4 \times 10^5$  CFU/ml yang digunakan untuk persiapan *bacterial lysate*. Nantinya akan didapatkan hasil positif untuk pembentuk PBP2 (Murakami, 1991).

### 2.5 Terapi

#### 2.5.1 Terapi Infeksi MRSA pada Penderita

*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* mampu menyebabkan berbagai macam infeksi seperti *skin and soft tissue infection* (SSTI), bakteremia dan endokarditis infektif, pneumonia dan infeksi tulang dan sendi. Beberapa jenis antibiotika direkomendasikan untuk mengobati berbagai jenis infeksi karena MRSA seperti SSTI dapat diterapi dengan klindamisin, TMP-SMX, doksisisiklin, minosiklin, linezolid, daptomisin dan telavansin. Bakteremia dan endokarditis infektif dapat diterapi dengan antibiotika seperti vankomisin dan daptomisin. Pneumonia dapat

diterapi dengan vankomisin, linezolid dan klindamisin. Infeksi ada tulang dan sendi seperti osteomyelitis dapat diterapi dengan vankomisin (Liu *et al.*, 2011).

### 2.5.2 Terapi Dekolonisasi MRSA pada Karier

Terapi dekolonisasi dilakukan dengan tujuan mengurangi resiko infeksi pada pasien karier MRSA dan juga mengurangi penyebaran MRSA dengan mengurangi *reservoir* penyebaran (Jernigan dan Kallen, 2010). Terapi kolonisasi standar terdiri dari salep hidung mupirosin, obat kumur klorheksidin, dan sabun klorheksidin yang digunakan di seluruh tubuh selama 5 hari. Kolonisasi pada intestinal dan traktur urinaria diterapi dengan vankomisin dan kotrimoksazol oral. Kolonisasi pada vagina diterapi dengan *povidone-iodine* atau dengan klorheksidin ovula atau larutan oktenidin. Antibiotika lain ditambahkan apabila terapi gagal. Terapi dinyatakan sukses apabila terdapat 3 kultur yang negatif dari  $\geq 6$  tempat skrining yang diambil (Buehlmann *et al.*, 2008).