

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Seledri

2.1.1 Taksonomi

Kingdom: Plantae

Subkingdom : Tracheobionta (tumbuhan berpembuluh)

Super divisi : Spermatophyta (menghasilkan biji)

Divisi : Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)

Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)

Sub Kelas : Rosidae

Ordo : Apiales

Famili : Apiaceae

Genus : *Apium*

Spesies : *Apium graveolens*. (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

2.1.2 Morfologi Karakter

Bentuk daun adalah majemuk, menyirip, ganjil dengan anak daun 3-7 helai. Anak daun bertangkai yang panjangnya 1-2,7 cm, helaian daun tipis dan rapuh, pangkal dan ujung runcing, tepi beringgit, panjang 2-7,5 cm, lebar 2-5 cm, pertulangan menyirip, berwarna hijau keputih-putihan. Batang bersegi, beralur, beruas, tidak berambut, bercabang banyak, berwarna hijau pucat. Bunga majemuk berbentuk payung, 8-12 buah, kecil-kecil, berwarna putih, mekar secara bertahap. Buah atau bijinya kecil berbentuk kerucut, panjang 1-1,5 mm, berwarna hijau kekuningan (Dalimartha, 2000).



Gambar 2.1 Morfologi *Apium graveolens* (La Casa e Il Giardino, 2010)

2.1.3 Habitat dan Penyebaran

Seledri (*Apium graveolens*) merupakan tanaman semusim yang berasal dari daerah subtropis, khususnya wilayah Mediterania di sekitar Laut Tengah. Tanaman ini menyebar ke dataran Cina, India, Asia Tengah, Mediterania, Timur Dekat, Ethiopia, Meksiko Selatan, Meksiko Tengah dan Amerika Serikat. Seledri daun tumbuh baik di tanah yang agak kering, seledri batang cocok tumbuh di tanah yang mengandung pasir, kerikil dan sedikit air, dan seledri umbi tumbuh baik di tanah yang gembur dan banyak mengandung air dengan bentuk batangnya membesar membentuk umbi di permukaan tanah. Golongan seledri yang paling banyak ditanam di Indonesia adalah seledri daun (Soewito 1991).

2.1.4 Komposisi dan Kandungan Kimia

Tumbuhan umumnya mengandung senyawa aktif dalam bentuk metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, saponin, monoterpen, triterpenoid dan lain-lain. Senyawa metabolit sekunder merupakan senyawa kimia yang umumnya mempunyai kemampuan bioaktifitas dan berfungsi sebagai

pelindung tumbuhan tersebut dari gangguan hama penyakit untuk tumbuhan itu sendiri atau lingkungannya, namun tidak digunakan untuk pertumbuhan (Lenny, 2006).

Herba seledri mengandung senyawa aktif flavonoid, saponin, tannin 1% minyak atsiri 0,033%, flavor-glukosida (apiin), apigenin, kolin, lipase, asparagines, zat pahit, vitamin A, vitamin B, vitamin C. Setiap 100% herba seledri mengandung air sebanyak 93 ml, protein 0,9 gr, lemak 0,1 gr, karbohidrat 4 gr, serat 0,9 gr kalsium 50 mg, besi 1 mg, fosfor 40 mg, yodium 150 mg, kalium 400 mg, magnesium 85 mg, vitamin A 130 IU, vitamin C 15 mg, riboflavin 0,5 mg, tiamin 0,3 mg dan nikotinamid 0,4 mg. Di dalam akar seledri mengandung asparagin, manit, zat pati, lender, minyak atsiri, pentosan, glutamine dan tirosin. Sedangkan pada biji mengandung apiin, minyak menguap, apigenin dan alkaloid (Dalimartha, 2005).

Sumber lain menyebutkan sebanyak 156 golongan komponen telah berhasil diidentifikasi dari seledri. Golongan utamanya adalah monoterpen, alkohol alifatik, komponen karbonil, fenol, epoksida aromatik, dan turunan phthalide. Secara kuantitatif, hidrokarbon terpen dan sesquiterpen terdapat sejumlah 80 %, monoterpen alkohol sebanyak 10 – 15 %, serta turunan phthalide dan komponen karbonil terpen sebanyak 5 – 10 %. Senyawa utama yang terdapat pada seledri adalah limonen (214 mg/kg), b-selinen (7,5 mg/kg), *methylamine* (6,4 mg/kg), *dimethylamine* (5 mg/kg), Z-3-heksenol (4,5 mg/kg), *myrcene* (4 mg/kg), b- kariofilen (3,8 mg/kg), *E-carvyl acetate* (3,4 mg/kg), *benzylamine* (3,4 mg/kg), dan *3-butylphthalide* (3 mg/kg). Komponen penting yang membentuk aroma pada seledri adalah *3-butylphthalide*, sedanolide (*3-butyl-3a,4,5,6- tetrahydrophthalide*) dan b-selinen (Maarse, 1991).

Menurut Wolski *et al* (2002) daun seledri mengandung tanin sebanyak 2,09 -7,42%, sedangkan pada tangkai daun tiga kali lebih banyak. Seledri kaya akan mineral dan vitamin. Vitamin yang banyak dijumpai adalah vitamin B kompleks dan vitamin C. Mineral penting yang terdapat pada seledri adalah potassium, kalsium, magnesium, fosfor dan besi.

2.1.5 Senyawa Antimikroba dalam Seledri

2.1.5.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau kecuali alga, tersebar luas pada tumbuhan dan dapat ditemukan pada hampir semua bagian tumbuhan. Flavonoid merupakan senyawa polar sehingga flavonoid dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, aseton, dimetil sulfoksida (DMSO), dimetil fonfamida (DMF), dan air (Markham 1988).

Penelitian secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan aktivitas biologis dan farmakologis dari senyawa flavonoid sangat beragam salah satu diantaranya yakni memiliki aktivitas antibakteri (Mirzoeva *et al*, 1997).

Pengelompokan flavonoid dibedakan berdasarkan cincin heterosiklik-oksigen tambahan dan gugus hidroksil yang tersebar menurut pola yang berlainan pada rantai C3 (Robinson, 1995):

- a. Anthosianidin. Contohnya: cyaniding dan delphinidin. Sumber utamanya adalah merah berry, kubis merah, ceri, anggur, dan bawang.
- b. Flavan-3-ols. Contohnya: catechin dan epicatechin. Sumber utamanya adalah teh, apel, anggur merah.
- c. Flavanon. Contohnya: hesperitin dan naringenin. Sumber utamanya adalah jeruk, lemon, dan anggur.

- d. Flavon. Contohnya: apigenin dan luteolin. Sumber utamanya adalah seledri.
- e. Flavonol. Contohnya: kaempferol, myricetin, dan quercetin. Sumber utamanya adalah apel, kacang-kacangan, brokoli, dan bawang.
- f. Isoflavonoid. Contohnya: daidzein dan genistein. Sumber utamanya adalah kacang dan produk kedelai

Flavonoid yang teridentifikasi pada seledri adalah luteolin dan apigenin, dan yang memiliki efek antibakteri adalah apigenin.

Senyawa apigenin memiliki kemampuan antara lain sebagai zat anti peradangan, antibakteri, dan untuk mengatasi permasalahan lambung (Cadenas and Packer, 2002).

Aktivitas apigenin sebagai antibakteri mungkin terlibat tiga mekanisme tindakan. Mekanisme pertama adalah penghambatan sintesis peptidoglikan. Mekanisme kedua adalah penghambatan aktivitas enzim β -laktamase tertentu. Mekanisme ketiga adalah perubahan permeabilitas membran luar dan membran sitoplasma (Eumkeb and Chukrantrok, 2013).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Crozier *et al* (1997) mengemukakan bahwa kadar apigenin dalam seledri bervariasi bergantung dari jenis seledri yang dianalisis, kadar apigenin dalam seledri bervariasi antara 17 dan 191 $\mu\text{g/g}$ bobot segar seledri.

2.1.5.2 Tanin

Tanin merupakan nama komponen zat organik yang sangat kompleks dan terdiri dari senyawa fenolik. Tanin memiliki berat molekul 500-3000, larut dalam pelarut polar seperti air, metanol, etanol, aseton serta dalam air panas akan menghasilkan kelarutan lebih besar (Wolski *et al* , 2002).

Tanin diduga mempunyai mekanisme menghambat enzim mikroba ekstraseluler, mengambil substrat yang diperlukan untuk pertumbuhan mikroba dan intervensi langsung terhadap metabolisme mikroba melalui penghambatan fosforilasi oksidatif. Serta diduga kuat menyebabkan kekurangan zat besi pada bakteri (Scalbert and Agustin, 1991).

Daun seledri mengandung tanin sebanyak 2,09-7,42 %, sedangkan pada tangkai daun tiga kali lebih banyak (Wolski *et al* , 2002).

2.1.5.3 Saponin

Saponin berasal dari bahasa latin *Sapo* yang berarti sabun, karena sifatnya menyerupai sabun. Saponin merupakan glikosida triterpenoid dan sterol, terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin. Kelarutan saponin tinggi dalam air dan etanol tetapi tidak larut dalam eter (Robinson, 1995). Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat, yang menimbulkan busa bila dikocok dalam air, pada konsentrasi yang rendah sering menyebabkan hemolisis pada sel darah merah dan mempunyai kemampuan antibakterial (Cheeke, 2004). Saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga dapat mengubah struktur dan fungsi membran, menyebabkan denaturasi protein membran sehingga membran sel akan rusak dan lisis (Siswandono dan Soekarjo, 1995).

Kadar saponin pada akar seledri adalah 1,17% sedangkan pada bijinya adalah 1,52% (Pramono, 2004).

2.1.6 Manfaat

Seledri memiliki aroma yang khas, komponen penting yang membentuk aroma pada seledri adalah *3-butylphthalide*, sedanolide (*3-butyl-3a,4,5,6-*

tetrahydrophthalide) dan b-selinen (Maarse, 1991). Karena aromanya yang khas itulah umumnya seledri dipakai sebagai penambah cita rasa dalam masakan.

Khasiat yang telah dikenal secara luas antara lain antihipertensi, sedatif dan antiseptik. Khasiat seledri sebagai antihipertensi karena aktifitasnya sebagai kalsium antagonis. Sementara efek sedatif dan antikonvulsan yang telah diujicobakan pada tikus diketahui karena adanya alkaloid dalam bijinya. Ekstrak seledri juga mempunyai efek antiinflamasi pada tikus yang dibuat edema (Trubus, 2010).

Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa efek antifungal seledri 50% setara dengan ketoconazole 2% (Nitihapsari, 2010). Seledri memiliki aktivitas antimikroba yang kuat terhadap *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, dan *Saccharomyces cerevisiae* (Krishna dan Banerjee, 1999), minyak biji seledri aktif menghambat *Campylobacter jejuni* (Friedman *et al*, 2002), minyak atsiri seledri menghambat patogen berbagai mikroorganisme saprophytic (Elgayyar *et al*, 2001). Namun, dalam beberapa kasus dilaporkan bahwa minyak esensial seledri tidak aktif atau memiliki sedikit aktivitas (Kivanc and Akgul, 1986). Berbagai senyawa biologis aktif diidentifikasi dalam minyak esensial ekstrak seledri, misalnya sedanolide dan senkyunolides yang aktif terhadap nematoda, nyamuk larva dan jamur (Momin dan Nair, 2001), furanocoumarins menghambat *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157: H7, dan *Micrococcus luteus* (Ulate *et al*, 1997).

1.2 Tinjauan tentang *Staphylococcus aureus*

2.2.1 Taksonomi

Kingdom : Monera

Divisio : Monomychota

Kelas	: Schizomycetes
Ordo	: Schizomycetales
Familia	: Coccaceae
Genus	: Staphylococcus
Spesies	: <i>Staphylococcus aureus</i> (Gary, 2004).

2.2.2 Karakteristik dan Morfologi

Staphylococcus aureus adalah bakteri gram positif, selnya berbentuk bola dengan garis tengah 0,5-1,5 μm tersusun dalam kelompok-kelompok tidak teratur. *Staphylococcus aureus* tidak memiliki kapsul dan spora. Hasil pewarnaan yang berasal dari pembenihan padat akan memperlihatkan susunan bakteri yang bergerombol seperti anggur, sedangkan dari pembenihan cair bisa terlihat bentukan kuman yang lepas sendiri sendiri, berpasangan atau rantai pendek yang pada umumnya terdiri lebih dari 4 sel, tidak motil, dengan pewarnaan gram bersifat gram positif. Dinding selnya mengandung dua komponen utama, yaitu peptidoglikan serta asam tekoat. Bakteri tersebut berasosiasi dengan kulit, kelenjar kulit dan selaput lendir hewan berdarah panas (Pelczar and Chan, 1998). Mikroba ini bersifat aerob atau anaerob fakultatif, katalase positif, oksidase negative dan fermentative. (Dzen dkk, 2003).

Genus stafilokokus memiliki 30 spesies. Tiga spesies utama yang memiliki kepentingan klinis adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus saprophiticus*. *Staphylococcus aureus* bersifat koagulase positif yang membedakannya dari spesies lain.

2.2.3 Pembenihan

Batas suhu untuk pertumbuhan *Staphylococcus aureus* adalah 15°C dan 40°C mempunyai suhu optimum yaitu sebesar 35°C-40°C dengan pH 7,4. Bakteri

dapat tumbuh pada medium dengan kadar garam 7,5-10% dan dapat tumbuh baik dalam kaldu biasa pada suhu 37°C. Pada lempeng agar, koloninya berbentuk bulat, diameter 1-2 mm, cembung, buram, mengkilat dan konsistensinya lunak (Nurhayati, 2004).

2.2.4 Struktur Antigen

Stafilokokus mengandung polisakarida antigenik dan protein serta substansi penting lainnya di dalam struktur dinding sel. Peptidoglikan mengandung subunit-subunit yang terangkai dan merupakan eksoskelet yang kaku pada dinding sel. Peptidoglikan dihancurkan oleh asam kuat atau lisozim. Pada patogenesis infeksi: peptidoglikan memicu produksi interleukin 1 dan antibodi opsonik oleh monosit, menjadi *chemoattractant* untuk leukosit polimorfonuklear (PMN) dan mengaktifkan komplemen. Asam teikoat, yang merupakan polimer gliserol berhubungan dengan peptidoglikan dan menjadi antigenik. Protein A adalah komponen dinding sel pada banyak *strain Staphylococcus aureus* yang berikatan dengan bagian Fc dari molekul IgG. Bagian Fab dari IgG yang terikat dengan protein A, bebas berikatan dengan antigen spesifik (Brooks *et al*, 2007).

Beberapa *strain Staphylococcus aureus* memiliki kapsul yang menghambat fagositosis oleh leukosit PMN kecuali terdapat antibodi spesifik. Sebagian besar *strain Staphylococcus aureus* mempunyai koagulase pada permukaan dinding sel yang terikat dengan fibrinogen secara nonenzimatik, sehingga menyebabkan agregasi bakteri (Brooks *et al*, 2007).

2.2.5 Enzim dan Toksin

Stafilokokus dapat menyebabkan penyakit baik melalui kemampuannya untuk berkembang biak, menyebar di jaringan dan menghasilkan substansi ekstraseluler. Substansi tersebut berupa enzim dan toksin, yaitu :

1. Katalase

Stafilokokus menghasilkan katalase yang merubah hydrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Uji katalase membedakan stafilokokus (positif) dan streptokokus (negatif).

2. Koagulase dan faktor penggumpal

Staphylococcus aureus menghasilkan koagulase, suatu protein yang menggumpalkan plasma. Koagulase berikatan dengan protrombin, kemudian keduanya menjadi aktif dan menginisiasi polimerisasi fibrin. Koagulase dapat menyimpan fibrin pada permukaan stafilokokus, dan mungkin akan mengubah kemampuan ingesti dari sel fagositik.

Faktor penggumpal adalah kandungan permukaan *Staphylococcus aureus* yang berfungsi melekatkan organisme ke fibrin atau fibrinogen.

3. Enzim lain yang dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* antara lain hialuronidase atau faktor penyebar dan stafilo kinase yang menyebabkan fibrinolisis. Dengan menghasilkan hialurodinase maka bakteri berifat invasif, tapi sifat ini terjadi pada fase awal dari infeksi dan cepat dinetralkan pada reaksi peradangan.

4. Eksotoksin

α -toksin merupakan protein heterogen yang bekerja dengan spektrum luas pada membrane sel eukariot. β -toksin dapat menguraikan sfingomielin sehingga toksik untuk semua sel termasuk sel darah manusia. γ -toksin

melisiskan sel darah manusia dan hewan. δ - toksin mengganggu membran biologik dan berperan dalam penyakit diare akibat *Staphylococcus aureus*.

5. Leukosidin.

Leukosidin dapat membunuh sel darah putih manusia dan kelinci. Leukosidin bekerja pada membran sel darah putih dengan membentuk pori-pori dan meningkatkan permeabilitas kation.

6. Toksin Eksfoliatif (epidermolitik)

Toksin epidermolitik ini menyebabkan deskuamasi generalisata pada *staphylococcal scalded skin syndrome*, toksin ini merupakan superantigen.

7. Toksin Sindrom Syok Toksin

Sebagian strain *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari pasien sindrom syok toksin menghasilkan toksin sindrom syok toksin 1 (TSST-1). TSST-1 merupakan superantigen prototipikal. TSST-1 berikatan dengan molekul MHC kelas II. Gen untuk TSST-1 ditemukan pada 20% isolate *Staphylococcus aureus*.

8. Enterotoksin

Sekitar 50% strain menghasilkan enterotoksin. Seperti TSST-1, enterotoksin merupakan superantigen. Enterotoksin merupakan penyebab penting dari kasus keracunan makanan. Seseorang yang menelan enterotoksin lebih dari 25 μ g akan menyebabkan muntah dan diare. Efek muntah ini kemungkinan terjadi akibat rangsangan pada system saraf pusat (pusat muntah) setelah toksin bekerja pada reseptor saraf di usus (Brooks *et al*, 2007).

2.2.6 Patogenesis

Kemampuan patogenik *Staphylococcus aureus* merupakan gabungan efek faktor ekstraseluler dan toksin serta sifat tingkat invasif *strain* tersebut.

Prototipe lesi stafilocokus adalah furunkel atau abses local lainnya. Kelompok *Staphylococcus aureus* yang terdapat di folikel rambut menyebabkan nekrosis jaringan. Kemudian koagulasi dihasilkan dan mengkoagulasi fibrin disekitar lesi, mengakibatkan pembentukan dinding yang membatasi proses dan diperkuat oleh akumulasi sel-sel radang dan kemudian jaringan fibrosa. Di tengah lesi terdapat pencairan jaringan nekrotik, terutama pada daerah yang resistensinya paling rendah. Setelah cairan di tengah jaringan yang nekrosis keluar, rongga secara pelan-pelan diisi dengan jaringan granulasi, dan akhirnya sembuh (Brooks *et al*, 2007).

Stafilocokus juga menyebabkan penyakit melalui kerja toksin, tanpa memperlihatkan infeksi yang invasif, seperti bula eksfoliatif pada sindroma lepuh kulit (*scalded skin syndrome*) yang disebabkan oleh toksin eksfoliatif dan sindrom syok toksin yang disebabkan oleh toksin sindrom syok toksin 1 (TSST-1) (Brooks *et al*, 2007).

2.2.7 Manifestasi klinik infeksi

Staphylococcus aureus dapat ditemukan sebagai flora normal pada permukaan kulit, hidung, tenggorokan dan intestin (William, 1993) namun dapat menyebabkan kondisi patologi. Sumber infeksi yang menyebabkan kondisi patologi tersebut adalah lesi terbuka, barang-barang yang terkontaminasi lesi tersebut, saluran nafas (Brooks *et al*, 2007), penetrasi melalui makanan dan pengeluaran toksin. Bakteri ini dapat menyerang seluruh tubuh. Bentuk klinis tergantung bagian yang terinfeksi (Dzen *dkk*, 2003).

Infeksi lokal tampak sebagai jerawat, infeksi folikel rambut (furunkel, karbunkel) atau abses. Biasanya terjadi reaksi radang yang berlangsung hebat, terlokalisir dan nyeri, yang membentuk supurasi sentral dan cepat menyembuh

bila dilakukan drainase pus. Dinding fibrin dan sel sekitar inti abses cenderung mencegah penyebaran organisme dan sebaiknya tidak dirusak melalui manipulasi atau trauma (Brooks *et al*, 2007), serta impetigo dan paronikhia (Dzen *dkk*, 2003).

Infeksi *Staphylococcus aureus* juga dapat terjadi akibat kontaminasi langsung pada luka, misalnya infeksi pada luka pasca operasi atau infeksi yang terjadi setelah trauma (osteomielitis kronik setelah fraktur terbuka, meningitis setelah fraktur tengkorak) (Brooks *et al*, 2007).

Jika *Staphylococcus aureus* menyebar luas dan terjadi bakterimia, dapat terjadi endokarditis, osteomielitis hematogen akut, meningitis dan infeksi paru. Gambaran klinis menyerupai gambaran klinis pada infeksi lainnya yang melalui aliran darah. Lokasi sekunder dalam organ atau sistem ditandai oleh disfungsi organ dan supurasi setempat yang hebat (Brooks *et al*, 2007).

Keracunan makan akibat enterotoksin ditandai dengan masa inkubasi yang pendek (1-8 jam): mual hebat, muntah, diare, dan penyembuhan yang cepat. Tidak ada demam (Brooks *et al*, 2007).

Scaled skin syndrom akibat toksin epidermolitik. Sindroma ini berupa pengelupasan epidermis kulit sebagai akibat lisisnya perlekatan antar sel pada stratum germinativum, tanpa disertai peradangan dan kematian sel (Dzen *dkk*, 2003).

Toksik syok sindrom timbul secara tiba-tiba dengan gejala demam tinggi, muntah, diare, mialgia, ruam bentuk scarlatina dan hipotensi serta gagal jantung dan gagal ginjal pada sebagian kasus yang berat (Brooks *et al*, 2007).

2.2.8 Pengobatan

Sebagian besar orang memiliki stafilokokus pada kulit dan di dalam hidung atau tenggorokan. Bahkan jika kulit dapat dibersihkan dari stafilokokus, akan segera terjadi reinfeksi oleh droplet. Karena organisme patogen biasanya menyebar dari satu lesi (misalnya furunkel) ke area kulit lain melalui jari atau pakaian. Pemberian antisepsis lokal secara hati-hati penting untuk mengendalikan rekurensi furunkulosis (Brooks *et al*, 2007).

Infeksi kulit yang serius paling sering terjadi pada remaja, infeksi kulit serupa terjadi pada pasien yang menggunakan kortikosteroid dalam jangka panjang. Tetrasiklin digunakan untuk pengobatan jangka panjang dalam kasus ini (Brooks *et al*, 2007).

Abses dan lesi supuratif tertutup lainnya diobati dengan drainase dan pemberian terapi antimikroba. Banyak obat antimikroba memiliki beberapa efek terhadap stafilokokus *in vitro*. Namun, sulit untuk memberantas stafilokokus patogen pada kasus ini dari pasien yang terinfeksi, karena organisme cepat mengembangkan resistensi terhadap obat antimikroba dan obat-obatan tersebut tidak dapat bekerja di bagian pusat lesi nekrotik supuratif. *Staphylococcus aureus* dalam keadaan *carier* juga sangat sukar dibasmi (Brooks *et al*, 2007).

Osteomyelitis hematogen akut berespon baik terhadap obat antimikroba, namun pada osteomyelitis kronis sering *recurrent*, drainase bedah dan pengangkatan tulang yang mati disertai dengan pemberian obat yang sesuai dalam jangka panjang harus dilakukan, tetapi pembasmian stafilokokus tetap sulit dilakukan. Oksigen hiperbarik dan penggunaan flap miokutan dengan vaskularisasi sangat membantu penyembuhan di osteomyelitis kronis (Brooks *et al*, 2007).

Bakteremia, endokarditis, pneumonia, dan infeksi berat lainnya akibat *Staphylococcus aureus* memerlukan terapi dengan penisilin resisten β laktamase intravena dalam jangka panjang. Jika infeksi tersebut ditemukan karena *Staphylococcus aureus* yang tidak memproduksi laktamase maka penisilin G adalah obat pilihan, tetapi hanya sebagian kecil dari *strain Staphylococcus aureus* rentan terhadap penisilin G (Brooks *et al*, 2007).

Karena banyak *strain* yang resisten, harus dilakukan uji kerentanan antimikroba terhadap isolat stafilocokus untuk membantu dalam pemilihan obat sistemik. Resistensi terhadap obat dari kelompok eritromisin cenderung muncul sangat cepat sehingga obat ini tidak boleh digunakan secara tunggal untuk pengobatan infeksi kronis (Brooks *et al*, 2007).

2.2.9 Resistensi

Pada tahun 1944, sebagian besar stafilocokus rentan terhadap penicillin G namun setelah penggunaan penisilin secara masif, sebanyak 65-85% stafilocokus yang diisolasi dari rumah sakit tahun 1948 menghasilkan β laktamase sehingga resisten terhadap penisilin G. Kemajuan penisilin yang resisten β laktamase (misalnya nafsilin) menghentikan infeksi sementara, namun muncul stafilocokus yang resisten terhadap nafsilin. Vankomisin merupakan obat utama yang digunakan untuk infeksi *Staphylococcus aureus* yang resisten nafsilin, tetapi beberapa *strain* mempunyai kerentananan intermediet terhadap vankomisin *in vitro* dan kemungkinan resisten secara klinis *in vivo* (Brooks *et al*, 2007).

Stafilocokus memiliki sensitivitas yang bervariasi terhadap obat antimikroba. Resistensi stafilocokus dibagi dalam beberapa kelas:

1. Memproduksi β -laktamase yang dikendalikan oleh plasmid, dan membuat organisme resisten terhadap berbagai penisilin (penisilin G, ampisilin, tikarsilin, piperasilin, dan obat-obatan serupa). Plasmid ditransmisikan melalui transduksi dan mungkin juga oleh konjugasi.
2. Resistensi terhadap nafcillin (dan terhadap methicillin dan oksasilin) tidak tergantung produksi β -laktamase. Gen *MecA* yang resisten terhadap nafcillin berada pada kromosom. Mekanisme resistensi nafcillin dikaitkan dengan kekurangan atau tidak tersedianya protein pengikat penisilin pada organisme tersebut.
3. Di Amerika Serikat, *Staphylococcus aureus* dianggap sensitif terhadap vankomisin jika konsentrasi penghambat minimumnya adalah $4\mu\text{g} / \text{mL}$; sensitivitas intermediet jika konsentrasi penghambat minimumnya adalah $8\text{--}16\mu\text{g} / \text{mL}$, dan resisten jika konsentrasi penghambat minimumnya di atas $16\mu\text{g} / \text{mL}$. Mekanisme resistensi dikaitkan dengan meningkatnya sintesis dinding sel dan perubahan dalam dinding sel, bukan karena gen *VanA* seperti yang ditemukan di enterokokus. *Strain Staphylococcus aureus* dengan kerentanan intermediet terhadap vankomisin biasanya resisten terhadap nafcillin tetapi umumnya sensitif terhadap oxazolidinones dan quinupristin / dalbapristin.
4. Sejak tahun 2002, beberapa isolate *strain Staphylococcus aureus* yang resisten vankomisin diisolasi dari pasien di Amerika Serikat. Isolat tersebut mengandung gen *VanA* resistensi vankomisin dari enterococci dan gen *MecA* resistensi nafcillin. Kedua *strain* tersebut sensitif terhadap antibiotik lain.
5. Resistensi yang diperantarai plasmid terhadap tetrasiklin, erythromycins, aminoglikosida dan obat lain yang sering terjadi di stafilocokus.

6. "Toleransi" menunjukkan bahwa stafilocokus dihambat oleh obat, tetapi tidak dibunuh, ada perbedaan besar antara konsentrasi hambat minimal dan konsentrasi bunuh minimal obat antimikroba (Brooks *et al*, 2007).

Menurut data yang pernah dilakukan di Indonesia dengan menggunakan sampel material klinik di rumah sakit, *Staphylococcus aureus* terbukti tidak hanya resisten terhadap penisilin dan metisilin saja tetapi juga resisten terhadap tetracyclin (24,5%), oxacilin (2%), gentamicin (1%), erytromycin (5,1%), chloramphenicol (9,2%), dan trimethoprim sulfamethoxazole (7,1%) (Lestari and Severin, 2009).

2.3 Bahan antimikroba

2.3.1 Mekanisme Kerja Antimikroba

Obat –obat anti mikroba bekerja dengan salah satu cara berikut: melalui toksisitas selektif, inhibisi sintesis dan fungsi membran sel, inhibisi sintesis protein atau melalui inhibisi sintesis asam nukleat (Brooks *et al*, 2007). Prinsip toksisitas selektif adalah perbedaan struktur sel mikroba dengan sel hospes. Toksisitas selektif juga bersifat relatif, dapat berupa reseptor spesifik untuk perlekatan atau hambatan proses biokimia obat antimikroba terhadap mikroba tetapi tidak terhadap hospes. Obat antimikroba mempunyai efek toksisitas yang tinggi karena sel manusia dengan sel bakteri (prokariot) berbeda dalam hal dinding sel, komponen membran sel, struktur ribosom dan metabolismenya (Dzen *dkk*, 2003). Mekanisme kerja antimikroba adalah:

1. Inhibisi sintesis dinding sel. Dinding sel mempertahankan bentuk dan ukuran mikroorganisme, yang mempunyai tekanan osmotik internal yang tinggi. Cidera pada dinding sel atau inhibisi pada pembentukannya dapat menyebabkan sel menjadi lisis (Brooks *et al*, 2007).

2. Inhibisi fungsi membran sel. Membran sel menjaga komposisi internal dari sel dengan cara berfungsi di dalam permeabilitas selektif dan proses transport aktif. Rusaknya membran sel dapat menyebabkan metabolit (makromolekul dan ion) penting di dalam sel lolos keluar sel dengan akibat kematian sel (Dzen *dkk*, 2003).
3. Inhibisi sintesis protein. Struktur ribosom prokariot (ribosom 70s) berbeda dengan struktur sel eukariot (80s). Subunit setiap tipe ribosom, komposisi kimianya dan spesifitas fungsionalnya cukup berbeda untuk menjelaskan mengapa obat antimikroba bekerja pada ribosom bakteri tanpa berefek besar pada ribosom mamalia (Brooks *et al*, 2007).
4. Inhibisi sintesis asam nukleat. Antimikroba ini bekerja dengan cara menghambat sintesis mRNA pada proses transkripsi atau menghambat replikasi DNA pada proses pembelahan sel (Dzen *dkk*, 2003).

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Aktivitas Antimikroba In Vitro

pH, Komponen medium, stabilitas antimikroba, ukuran inokulum, lama inkubasi, dan aktivitas metabolik mikroorganisme (Brooks *et al*, 2007).

2.3.3 Uji Kepekaan Terhadap Antimikroba In Vitro

Aktivitas antimikroba diukur *in vitro* untuk menentukan: potensi agen antibakteri dalam larutan dan kerentanan mikroorganisme tertentu terhadap antimikroba dengan konsentrasi tertentu. Penentuan kerentanan patogen bakteri terhadap antimikroba dapat dilakukan dengan salah satu dari metode berikut:

1. Metode dilusi tabung.

Cara ini digunakan untuk menentukan KHM dan KBM antimikroba. Prinsipnya menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah tertentu sel mikroba yang diuji. Kemudian masing-masing tabung diisi dengan

antimikroba yang telah diencerkan secara serial. Selanjutnya seri tabung diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati terjadinya kekeruhan pada tabung. Konsentrasi terendah pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang mulai jernih (tidak ada pertumbuhan mikroba) adalah KHM dari antimikroba. Selanjutnya biakan dari semua tabung jernih diinokulasi pada media agar padat, diinkubasi dan keesokan harinya diamati ada tidaknya koloni mikroba yang tumbuh. Konsentrasi terendah antimikroba pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni mikroba adalah KBM dari antimikroba terhadap bakteri uji (Dzen *dkk*, 2003).

2. Metode dilusi agar

Pengujian dilakukan dengan menggunakan agar padat. Larutan antimikroba dicampur dengan agar yang masih cair dan sudah tidak terlalu panas. Kemudian agar dibiarkan hingga memadat. Setelah agar padat, diinokulasi dengan kuman, diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, setelah itu dilakukan pengamatan. Konsentrasi antimikroba terendah yang menghambat pertumbuhan yang terlihat dari pengamatan dengan mata telanjang disebut KHM (Wiegand *et al*, 2007).

3. Metode difusi

Antimikroba dijenuhkan kedalam kertas saring (cakram kertas). Cakram kertas yang mengandung antimikroba tertentu ditanam pada pembenihan agar padat yang telah dicampur dengan mikroba yang diuji, kemudian diinkubasi 37°C selama 18-24 jam. Selanjutnya diamati daerah jernih sekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba (Dzen *dkk*, 2003).