

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik

2.1.1 Definisi dan Etiologi

Lupus eritematosus sistemik adalah penyakit autoimun yaitu kondisi autoantibodi melawan antigen. Bagi para klinisi, penyakit ini bersifat fatal karena sangat sulit dibedakan dengan banyak kelainan lain. Sekitar 90% penderita lupus adalah wanita. Hal ini menunjukkan bahwa hormon pada wanita memiliki peranan penting. Namun, masih belum jelas bagaimana hormon pada wanita ini memiliki dampak pada lupus (Rahman dan Isenberg, 2008).

2.1.2 Patomekanisme Penyakit

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit dengan keadaan jaringan dan sel rusak karena deposisi autoantibodi patogenik dan kompleks imun, yang belum diketahui etiologinya. Penelitian terbaru tentang LES memberikan informasi tentang terganggunya regulasi sistem imun yang mendasari munculnya penyakit ini serta pendekatan diagnosis dan terapi (Alvrado-Sanchez *et al.*, 2006; Barreto *et al.*, 2009). Patogenesis LES didasari oleh adanya defek mekanisme regulator imun seperti *clearance* dari sel apoptosis dan kompleks imun, kehilangan toleransi imunologis, peningkatan *antigenic load*, aktivitas sel *T helper* (Th) yang berlebihan, dan defek pada supresi sel B serta terjadi pembentukan autoantibodi yang berlebihan (Pathak dan Mohan, 2011).

Self-antigen (protein/DNA nukleosomal, RNA/protein, fosfolipid) ditemukan oleh sistem imun pada sel apoptotik, sehingga antigen autoantibodi

dan kompleks imun tersebut mampu bertahan dalam jangka waktu yang lama, menyebabkan inflamasi dan penyakit berkembang. Aktivasi imun dari sel yang terikat jaringan diikuti dengan peningkatan sekresi proinflamatorik *tumor necrosis factor (TNF)*, interferon tipe 1 dan 2 (*IFNs*), sitokin pengendali sel B, *B lymphocyte stimulator (BLyS)* serta interleukin (IL) 10. Namun, sel T dan *natural killer (NK)* gagal menghasilkan IL-2 dan *transforming growth factor (TGF)* yang cukup untuk memicu *CD4+* dan inhibisi *CD8+*. Sehingga, autoantibodi diproduksi terus menerus dan terbentuk kompleks imun yang akan berikatan dengan jaringan target, disertai dengan aktivasi komplemen dan sel fagositik yang menemukan sel darah yang berikatan dengan *Ig*. Aktivasi dari komplemen dan sel imun mengakibatkan pelepasan kemotaksin, sitokin, chemokin, peptide vasoaktif, dan enzim perusak yang berperan terhadap kerusakan jaringan ireversibel pada glomerulus, arteri, paru-paru, dan jaringan lainnya (Jameson, *et al.*, 2006).

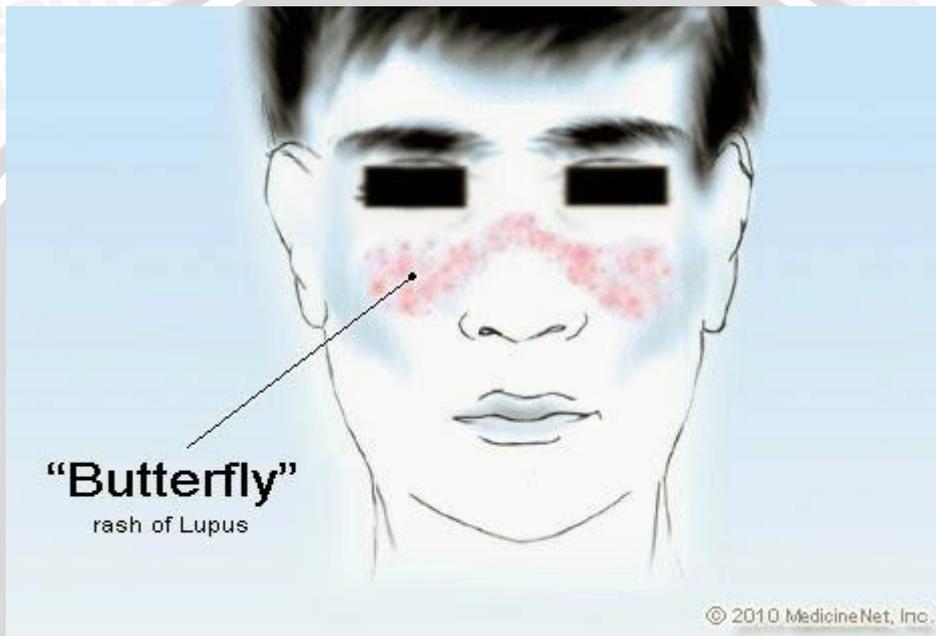
2.1.3 Gejala Klinis Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

90% penderita lupus adalah perempuan yang biasanya terkena pada usia produktif. Lebih sering menyerang orang-orang berkulit hitam dibanding putih.

Gejala yang ditimbulkan bermacam-macam, antara lain :

-Konstitusional (lemas, demam, penurunan berat badan). Dilaporkan sekitar 30-50% pasien LES mengeluhkan permasalahan pada otot. Gejala lain seperti myalgia, kelemahan otot bergantung pada komplikasi yang ditimbulkan. Pemberian kortikosteroid sebagai terapi pasien juga berdampak pada *myopathy* (Cervera, *et al.*, 2007).

- Arthritis (nyeri sendi). Sekitar 90 % pasien LES mengeluhkan nyeri sendi. Pemeriksaan cairan sinovial pada pasien LES umumnya menunjukkan jumlah sel darah putih kurang dari 3000/ mm³ dan menunjukkan hasil positif terhadap faktor *rheumathoid* dan *anti nuclear antibody* (Cervera, *et al.*, 2007).
- Kutaneus (malar "butterfly rash", fotosensitif)



Gambar 2.1 *Butterfly rash* pada lupus (Medicine Net,2010)

- Hematologi (anemia hemolitik, neutropenia, thrombositopenia, limfadenopati, splenomegali)
- Kardiopulmonar (pleuritis, perikarditis, myokarditis), nefritis, neurologik (kejang, psikosis, cerebritis) (Jameson, *et al.*,2006). Banyak dari pasien LES yang mengalami perdarahan alveolar, nekrosis dinding alveolar, edema. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa deposisi imunokompleks memiliki hubungan dengan lesi inflamasi yang terjadi di membran pleura. Sekitar 50 % pasien LES mengeluhkan terjadinya *dyspnea* (Cervera, *et al.*,2007).

LES hampir melibatkan seluruh organ, sehingga muncul berbagai manifestasi klinis dan gejala. Penyakit autoimun ini terbagi atas dua keadaan

yaitu mengancam jiwa dan sebagian lagi tidak. Manifestasi yang mengancam jiwa berarti menyerang organ- organ tertentu. Bila menyerang jantung dan paru paru umumnya terjadi umum terjadi efusi pleura, efusi perikardium, fibrosis pulmonal. Manifestasi hematologi berupa anemia, leukopenia, limfopenia, dan thrombositopenia. Organ major yang terlibat seperti ginjal (lupus nephritis) dan sistem syaraf (stroke, kejang, koma) juga dapat terjadi (Dhar dan Sokol, 2006).

Derajat Keparahan Lupus terdiri dari ringan, sedang serta berat. Gejala klinis yang ditimbulkan menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia adalah sebagai berikut :

-Ringan

Secara klinis tenang.

Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa.

Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit.

Contoh: LES dengan manifestasi arthritis dan kulit.

-Sedang

Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II).

Trombosit $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$).

Serositis mayor

-Berat

Jantung: endokarditis *Libman-Sacks*, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.

Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, *shrinking lung*.

Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.

Ginjal: nefritis proliferaatif dan atau membranous (Lupus nefritis kelas III dan IV)

Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (*blister*).

Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis.

Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit $<1.000/mm^3$), trombositopenia ($< 20.000/mm^3$), purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.

Diagnosis LES didasarkan pada sebelas kriteria yang telah ditetapkan oleh *American Rheumatic Association (ARA)* tahun 1992. Sebelas kriteria tersebut terdiri dari: ruam merah pada daerah malar, ruam *discoïd*, artritis, fotosensitivitas, serositis, ulkus pada oral, kelainan imunologi, kelainan ginjal, kelainan neurologis, kelainan darah, dan tes *anti nuclear antibody (ANA)*.
Diagnosis LES ditegakkan apabila ditemukan minimal 4 dari 11 kriteria tersebut.

Tabel 2.1 Kriteria diagnosis LES

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipat nasolabial.
Ruam discoïd	Plak eritema menonjol dengan

	keratotik dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofik.
Fotosensitifitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi.
Serositis	
Pleuritis	Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura.
Perikarditis	Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan renal	Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif atau Silinder seluler : dapat berupa silinder

	eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.
Gangguan neurologi	Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit). Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak seimbangan elektrolit).
Gangguan hematologi	Anemia hemolitik dengan retikulosis Lekopenia <4000/mm ³ pada dua kali pemeriksaan atau lebih Limfopenia <1500/mm ³ pada dua kali pemeriksaan atau lebih Trombositopenia <100.000/mm ³ tanpa disebabkan obat- obatan
Gangguan imunologi	Anti-DNA: antibodi terhadap <i>naive</i> DNA dengan titer yang abnormal atau Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen <i>nuklear Sm</i> atau Temuan positif terhadap antiodi antifosfolipid yang didasarkan atas: -Kadar serum antibodi anti kardioliipin abnormal baik IgG atau IgM,

	<p>-Tes lupus anti koagulan positif menggunakan metoda standar, atau</p> <p>-Hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi <i>treponema</i>.</p>
Antibodi antinuklear positif (ANA)	Titer abnormal dari antibodi antinuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat.

Dikutip dari : Diagnosis dan Sistem Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia

2.1.4 Terapi

Terdapat beberapa terapi yang digunakan saat ini sebagai terapi lupus. Beberapa di antaranya adalah penggunaan obat anti malaria seperti *hydroxychloroquine* yang menjadi *first line* bagi pasien LES derajat sedang dengan penggunaan NSAID. Namun, penggunaan kortikosteroid masih menjadi terapi yang terus digunakan terutama pasien lupus yang memiliki *flare*.

Pemberian kortikosteroid pada pasien LES pada umumnya diberikan secara oral. Namun, apabila dosis terapi sudah melebihi 60 mg/hari maka obat akan diberikan secara intravena. Selain itu, terdapat pula *cyclophosphamide*, *azathioprine* serta berbagai obat-obatan immunosupresif lainnya (Torunner dan Diamond, 2011).

2.2 Peran Sitokin Interleukin 17 dalam Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Interleukin (IL)-17 atau yang lebih dikenal dengan IL-17A merupakan anggota pertama famili sitokin IL-17 yang terdiri dari berbagai macam sitokin diantaranya IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, dan IL-17F. Sitokin ini mempunyai nama lain yaitu *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8* (CTLA-8) (Harrington, *et al.*, 2006).

Sel Th-17 teraktivasi akan memproduksi IL-17 yang nantinya menginduksi beberapa sitokin seperti IL-6, IL-8, *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *prostaglandin E2* (PGE2) pada epitel, endotel, fibroblas; aktivasi *NF-κB* dan kostimulasi proliferasi sel T; stimulasi migrasi sel, peningkatan ekspresi permukaan *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) pada fibroblas serta pembentukan tali pusat. Beberapa studi terkini pada mencit menunjukkan adanya hubungan antara sel Th-17 teraktivasi dan produksi IL-17 dalam memperantarai artritis autoimun yang secara klinis maupun imunologis mirip dengan artritis reumatoid (Harrington, *et al.*, 2005).

Berbagai macam penelitian telah membuktikan bahwa sel Th-17 ternyata berperan penting dalam patogenesis LES. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persentase sel Th-17 dan sitokin IL-17 pada pasien

LES (Wong, *et al.*, 2008; Nalbandian, *et al.*, 2009; Yang, *et al.*, 2009). Hasil ini juga didapatkan serupa pada pasien LES di Indonesia dimana terjadi peningkatan yang signifikan dari persentase sel Th-17 pada pasien LES (Hasanah, 2012).

Selain itu, IL-17 juga bekerja sinergi dengan *B-cell activating factor* (BAFF) untuk menginduksi diferensiasi sel B dan produksi autoantibodi (Doreau, *et al.*, 2009; Crispin dan Tsokos, 2010). Sel Th-17 juga ditemukan dapat menginfiltrasi jaringan kulit, paru, dan ginjal pada pasien LES (Yang, *et al.*, 2009; Wang, *et al.*, 2010). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa *flare* pada pasien LES kemungkinan diakibatkan dari aktivitas sel Th-17. Hal tersebut dikarenakan pemberian antibodi yang menghambat IL-17 ternyata dapat menghambat inflamasi pada vaskular secara *in vitro* (Yang, *et al.*, 2009).

Berbagai bukti di atas tentu saja membuktikan bahwa sel Th-17 ternyata memiliki peran yang sangat penting dalam patogenesis LES. Oleh karena itu, banyak ahli yang memberikan pendapat bahwa agen yang dapat bekerja dalam menghambat diferensiasi dan aktivitas dari sel Th-17 ini memiliki potensi yang cukup baik untuk dikembangkan sehingga dapat memperbaiki kondisi klinis pasien LES, khususnya di Indonesia.

2.3 Hubungan infeksi dengan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Infeksi menjadi salah satu faktor penting dalam menentukan morbiditas dan mortalitas pasien LES. Menurut *Euro Lupus*, 36% odapus mengalami infeksi dan 30 % kematian selama 5 tahun pertama perkembangan penyakit (Cervera,

2003). Sistem respirasi, saluran kemih, kulit serta jaringan lunak menjadi tempat yang paling sering terjadi infeksi (Goldblatt F, *et al.*, 2009). (Lihat tabel 2.3)

Tabel 2.3 Penyebab bakteri tersering beserta lokasi

Tempat infeksi	Penyebab bakteri tersering
Saluran pernafasan	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Saluran kemih	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella spp.</i>
	<i>Pseudomonas spp.</i>
Kulit serta jaringan lunak	<i>Staphylococcus aureus</i>

Pada pasien LES terjadi disregulasi sel imun yang mengganggu fungsi sistem imun. Kemotaksis, fagositosis, metabolisme oksidatif, serta produksi IL-8 oleh *polymorphonuclear leukocytes* (PMN) mengalami gangguan pada pasien. Hal ini menyebabkan respons inflamasi yang dapat mempengaruhi infeksi (Petri, 1998). Jumlah limfosit T pada pasien LES mengalami penurunan dan aktivitas sel *T helper* melawan antigen virus, toksoid dan antigen lain mengalami kerusakan, terutama pada pasien yang mendapat terapi steroid jangka panjang (Bermas, *et al.*, 1994).

2.4 Efek steroid dan agen imunomodulator terhadap kerentanan infeksi pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Penggunaan glukokortikoid dan agen imunomodulator merupakan faktor resiko bagi infeksi. Penggunaan *cyclophosphamide* sebagai agen immunosupresif pada kasus LES berat misalnya. Pada penelitian dengan menggunakan

retrospective study, dilaporkan 100 pasien yang diterapi menggunakan obat ini terdapat 45 pasien mengalami infeksi bakteri, 26 diantaranya mengalami infeksi bakteri. Dosis rata rata yang digunakan adalah 9.3 gram dan pada pasien ini terjadi penurunan jumlah sel darah putih (<3000) (Haga, *et al.*, 1994).

Steroid juga telah dikaitkan dengan adanya infeksi. Menurut sudut farmakologis, steroid meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Steroid menggunakan efek anti inflamasi dan immunosupresif dengan beberapa mekanisme, salah satunya adalah mengganggu fungsi sel endotel, leukosit dan *fibroblast*. Steroid juga menurunkan jumlah monosit dan makrofag (Ruiz, *et al.*, 2012).

Case control study yang dilakukan di Quebec, Kanada menunjukkan bahwa pasien dengan usia lebih dari 65 tahun yang mendapat terapi steroid mengalami peningkatan resiko infeksi. Sedangkan penelitian yang dilakukan *Toronto Lupus Cohort* juga menunjukkan bahwa penggunaan steroid pada pasien LES meningkatkan resiko infeksi. *German registry of patients with autoimmune diseases (GRAID)*, melaporkan bahwa resiko infeksi dari 370 pasien (23 % diantaranya pengidap lupus) yang menerima terapi agen immunosupresif *anti CD-20*, secara keseluruhan adalah 5.3/100. Keadaan ini semakin parah pada pasien LES (Tony, *et al.*, 2011).

2.5 Vaksin Kinoid

2.5.1 Pengembangan Vaksin Kinoid dalam Mencegah Penyakit Autoimun

Vaksin kinoid merupakan vaksin yang berasal dari sitokin derivat yang non toksik melainkan imunogenik. Imunisasi menggunakan kinoid bertujuan untuk menginduksi antibodi yang dapat menetralsir sitokin yang terkait

(Delavallee, *et al.*, 2010). Dalam beberapa tahun terakhir, vaksin kinoid ini telah banyak digunakan untuk berbagai penyakit inflamatif seperti autoimun dan telah banyak derivat sitokin yang digunakan untuk menginduksi terbentuknya antibodi yang terkait.

Salah satu contoh vaksin kinoid yang telah dihasilkan dan telah mencapai tahap penelitian trial klinik fase IIb adalah vaksin kinoid *TNF- α* . Vaksin kinoid *TNF- α* tersebut telah digunakan dalam mencegah penyakit artritis reumatoid. Penelitian sebelumnya yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan adanya penurunan aktivitas penyakit dan derajat keparahan artritis reumatoid pada hewan coba yang diinjeksikan vaksin kinoid *TNF- α* . Injeksi vaksin tersebut ditemukan dapat menginduksi terbentuknya antibodi yang imunogenik dan dibuktikan tidak mengakibatkan efek samping pada hewan coba (Semerano, *et al.*, 2011).

Vaksin kinoid lain yang telah dikembangkan adalah vaksin terhadap *VEGF* dalam menghadapi tumor. Injeksi kinoid *VEGF* pada hewan coba dapat menginduksi terbentuknya antibodi yang menetralkan *VEGF* yang dapat menghambat pertumbuhan serta metastasis dari karsinoma kolorektal. Terlebih lagi pemberian vaksin ini ternyata memiliki efikasi yang serupa ketika dibandingkan dengan obat anti tumor *Paclitaxel* maupun *Bevacizumab* (Rad, *et al.*, 2006).

Penggunaan vaksin kinoid terhadap pencegahan penyakit LES masih belum banyak dilakukan. Satu-satunya penelitian yang pernah dilakukan adalah penggunaan vaksin kinoid *IFN- α* dalam mencegah progresivitas penyakit LES pada mencit *NZB* yang rentan terhadap lupus. Pemberian vaksin tersebut ternyata dapat menurunkan tingkat keparahan, proteinuria, *survival*, serta

menurunkan derajat nefritis yang terjadi. Penggunaan vaksin tersebut juga dibuktikan aman ketika diberikan pada hewan coba (Zagury, *et al.*, 2009). Mengingat banyaknya sitokin yang mengalami kelainan dan banyak berperan dalam patogenesis LES, maka perlu dieksplorasi lebih lanjut lagi mengenai penggunaan vaksin kinoid dalam mencegah progresivitas dari penyakit LES.

2.5.2 Efek terhadap kerentanan infeksi pada pasien autoimun

TNF inhibitor, *IL-1 receptor antagonist* telah dilaporkan memiliki efikasi terapeutik pada pasien dengan penyakit autoimun. Namun, fakta bahwa agen biologis ini merupakan agen imunomodulator perlu diperhatikan. Resiko terjadi infeksi yang serius mungkin muncul. Pasien bisa saja mengalami reaktivasi berbagai penyakit terkait infeksi. Keamanan penggunaan agen biologis membutuhkan monitoring baik saat terapi maupun sesudah terapi. Serta dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek yang mungkin timbul (Rubbert, Andrea. 2012).

Data mengenai efek penggunaan agen biologis sebagai terapi pada pasien dengan penyakit autoimun masih kontroversial. Meta analisis yang dilakukan oleh Bongartz menunjukkan bahwa terjadi peningkatan resiko infeksi pada pasien yang diterapi agen biologis seperti *anti TNF- α* (Bongartz T, *et al.*, 2006). Berbeda dengan Bongartz, *The British Society for Rheumatology Biologics Register* dan *The Swedish Arthritis Treatment Group* melaporkan bahwa terdapat rasio relatif yang tidak signifikan antara penggunaan agen biologis seperti *anti TNF- α* terhadap resiko infeksi berat. Pada penelitian yang telah dilakukan, tingkat keparahan infeksi yang berat pada pasien dengan terapi agen biologis (*anti TNF- α*) tidak mengalami peningkatan dibandingkan dengan

pasien yang hanya mendapat terapi DMARD. Dilaporkan bahwa angka mortalitas pada pasien dengan terapi anti *TNF- α* mengalami penurunan (Dixon, *et al.*, 2006). Agen biologis lain seperti *IL-1 inhibitor* dalam pengamatan selama 3 tahun, tidak meningkatkan resiko terjadinya infeksi dan tidak terjadi kematian akibat infeksi.

2.6 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus merupakan bakteri gram positif berbentuk bulat bersifat non motil dan non spora yang berbentuk tersusun seperti anggur yang tidak teratur dan berdiameter 1 μ m. Klasifikasi *Staphylococcus aureus* menurut Syahrurahman, dkk. (2010) adalah:

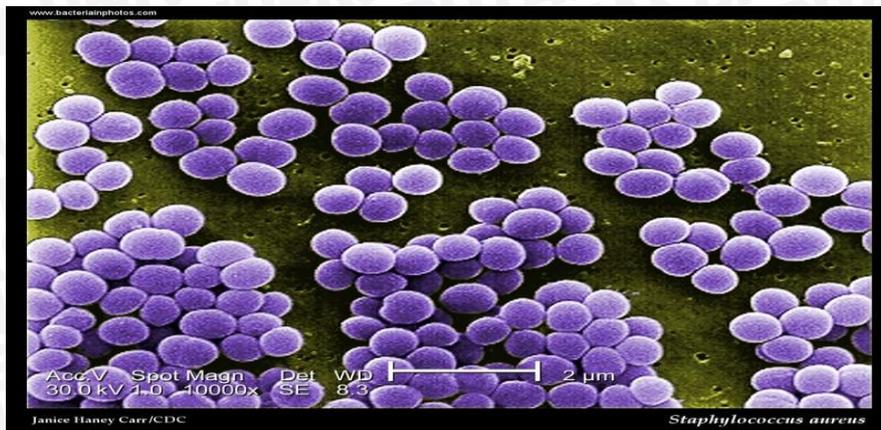
Ordo : *Eubacteriales*

Famili : *Micrococcaceae*

Genus : *Staphylococcus*

Spesies: *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan flora normal manusia yang terdapat pada saluran pernapasan atas dan kulit. Pada umumnya, *Staphylococcus aureus* jarang menyebabkan penyakit pada individu sehat, bakteri ini berperan sebagai karier. Namun saat terjadi hal yang menyebabkan pelemahan imunitas host seperti hormon, munculnya suatu penyakit, luka, pemakaian steroid maka dapat berpotensi terjadinya infeksi yang serius (Jawetz, 2005; Willey, 2008).



Gambar 2.2 *Staphylococcus aureus* (CDC,2005)

2.7 *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan bentuk infeksi bakteri yang tahan terhadap berbagai antibiotik. Bakteri ini mengalami resistensi karena adanya perubahan genetik yang disebabkan paparan terapi antibiotik yang tidak rasional. Awal mula kemunculan bakteri ini terjadi saat ditemukan penisilin. Penemuan obat penisilin, pada awalnya mampu mengobati infeksi *Staphylococcus aureus* secara efektif. Namun hanya selang beberapa tahun kemudian, bakteri ini sudah dapat melawan obat tersebut dengan memproduksi enzim spesifik yang disebut *penicillinase* (Lyon B, Skurray. 1987). Resistensi MRSA tidak hanya pada antibiotik *b-lactamase* namun juga antibiotik lain seperti *fluoroquinolones*, *tetracyclines*, *macrolides*, *lincosamides* and *aminoglycosides* (Pantosti, et al.,2007 ; Hope, et al., 2008). Laporan mengenai kemunculan kasus infeksi yang serius karena MRSA meningkat setiap tahunnya. MRSA juga ditemukan pada hewan bahkan makanan hewan termasuk sapi, babi. Orang orang yang terpapar dengan hewan tersebut juga memiliki resiko terhadap infeksi MRSA (Pantosti dan Venditti, 2009).