

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Tanaman Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.)

2.1.1. Klasifikasi

Klasifikasi bawang putih menurut Syamsuhidayat dan Hutapea (1991), adalah sebagai berikut:

- Divisi : *Spermatophyta*
Sub divisi : *Angiospermae*
Kelas : *Monocotyledonae*
Bangsa : *Liliales*
Suku : *Liliaceae*
Marga : *Allium*
Jenis : *Allium sativum* Linn.

2.1.2. Nama Daerah dan Nama Asing

Di Indonesia bawang putih mempunyai beberapa istilah, antara lain: Sumatera: lasun (Aceh), dasun, dasun putih (Minangkabau), lasuna (Batak), bawang handak (Lampung). Jawa: bawang bodas, bawang putih (Sunda), bawang putih, bawang (Jawa), bhabang pote (Madura). Kalimantan: bawang kasihona, bawang basihong, bawang puteh, bawang pulak, uduh bawang (Dayak). Nusa Tenggara: kasuna (Bali), lesune, langsuna (Sasak), kalfeo foleu (Timor), incuna (Bima), lisona maboteik, lisona kaboteik (Roti). Sulawesi: lasuna ke'bo

(Makasar), lasuna pute' (Bugis), lasuna mawira (Sangi), lasuna mawuru, lansuna mabida, yantuna mopusi, laasuna moputi, lansuno kulo, lansuno budo, pia moputi (Gorontalo). Maluku: bawa bodudu (Ternate), bawa iso (Tidore), kosai boti (Buru), bawa da are, ba irake (Halmahera Utara).

Tidak hanya di Indonesia, bawang putih juga dikenal di negara lain. Hal tersebut ditunjukkan dengan adanya beberapa istilah asing, antara lain *knoflook* (Belanda), *bawang* (Filipina), *knoblauch* (Jerman), *garlic* (Inggris), bawang putih (Melayu), *swan*, *shintau* (Tionghoa), *ail commin* (perancis), dan *krathiem* (Thailand) (Wijayakusuma, 2001).

2.1.3. Morfologi Bawang Putih



Gambar 2.1. Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.)

Deskripsi bawang putih menurut Syamsuhidayat dan Hutapea (1991) adalah sebagai berikut:

Habitus : herba, semusim, tinggi 50-60 cm

Batang : semu, beralur, hijau

- Daun : tunggal, berupa roset akar bentuk lanset, tepi rata, ujung runcing, beralur, panjang 60 cm, lebar 1,5 cm, menebal dan berdaging serta mengandung persediaan makanan yang terdiri atas subang yang dilapisi daun sehingga menjadi umbi lapis, hijau.
- Bunga : majemuk, bentuk payung, bertangkai panjang, putih
- Akar : serabut-serabut kecil yang berjumlah banyak

Bawang putih merupakan tumbuhan berumbi lapis. Tumbuhan ini tidak berumpun, bentuknya menyerupai bagian rumput, dengan tinggi antara 30-75 cm. Siung bawang putih merupakan bagian pangkal batang bagian bawah yang telah berubah bentuk dan fungsinya. Siung tersebut tersusun menjadi satu balutan lapisan yang kemudian membentuk umbi berwarna putih (Wijayakusuma, 2001). Sebuah umbi bawang putih terdiri dari beberapa siung (8-20 siung), yang seluruhnya terbungkus oleh tiga sampai lima selaput tipis berwarna putih. Tiap siungnya terbungkus pula dalam dua selaput tipis, selaput luar berwarna mendekati putih dan agak longgar, sedangkan selaput dalam membungkus ketat melekat pada bagian luar daging siung, berwarna merah muda yang mudah dikupas (Kartasapoetra, 2004). Tumbuhan ini memiliki akar serabut. Pengembangbiakannya dapat dilakukan dengan siung atau pembelahan umbi (Wijayakusuma, 2001).

2.1.4. Kandungan dan Khasiat Bawang Putih

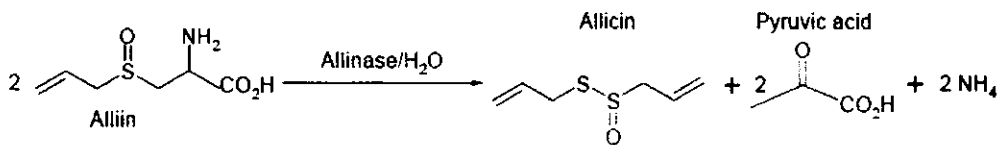
Komposisi bawang putih per 100 gram mengandung protein sebesar 4,5 gram, lemak 0,20 gram, hidrat arang 23,10 gram, vitamin B 10,22 mg, vitamin C

15 mg, kalori 95 kalori, posfor 134 mg, kalsium 42 mg, besi 1 mg dan air 71 gram. Bawang putih juga mengandung *allicin*, *alliin*, enzim allinase, asam nikotinat, allithiamin, belerang, kreatin, kuprum, dialildisulfida, fitonsides, germanium, saponin, HCN, kalium, metionin, metialiltrisulfida, niasin, serat, selenium, scordinins, saltivine, seng, vitamin A dan vitamin D (Wijayakusuma, 2001). Menurut Syamsuhidayat dan Hutapea (1991), selain minyak atsiri, bawang putih mengandung saponin, flavonoida dan polifenol.

Bahan aktif dari bawang putih sebagai antimikroba adalah sejenis minyak atsiri yang dikenal dengan nama *allicin*. *Allicin* adalah senyawa yang mengandung sulfur 40%, tanpa nitrogen dan halogen. *Allicin* bersifat tidak stabil, mudah rusak oleh panas, larut dalam air, mempunyai pH 6,5, beraroma khas bawang putih, penambahan alkali tidak memberikan pengaruh, sedangkan dengan penambahan alkohol dapat mengurangi daya antibakterial (Guenther, 1975; Hahn dan Lawson, 1996).

Allicin merupakan hasil pemecahan secara enzimatik oleh enzim allinase dari *alliin*. *Alliin* adalah sulfur inaktif yang tidak stabil, tidak berbau dan tidak mempunyai efek antibakterial. Apabila umbi bawang putih diperas atau dihancurkan, maka enzim allinase dalam jaringan terlepas (teraktifkan). Enzim ini mengkatalisis perubahan *alliin* menjadi asam piruvat, amonia dan *allicin*. *Allicin* merupakan komponen yang tidak stabil dan reaktif, sehingga dengan cepat mengalami oksidasi menjadi *diallylsulfida*. Adanya sulfur dan *diallylsulfida* inilah yang menentukan aktifitas bawang putih sebagai antibakterial terhadap kuman Gram positif dan Gram negatif (Guenther, 1975; Handali, 1988; Ebadi, 2002).

Reaksi pemecahan *alliin* oleh enzim allinase tersebut adalah sebagai berikut:



Gambar 2.2. Reaksi Pemecahan *Alliin* (Ebadi, 2002)

Zat *allicin* yang terkandung dalam bawang putih mengandung berbagai khasiat, diantaranya mampu menstimulasi gerak peristaltik pada dinding usus dan memacu gerakan perut sehingga dapat meningkatkan sekresi enzim-enzim pencernaan dan menyebabkan makanan menjadi mudah dicerna (Wijayakusuma, 2001).

Allicin juga mempunyai kemampuan untuk bersatu dengan protein bakteri yang berdaya antibiotik untuk kemudian membunuh bakteri ataupun jamur penyebab penyakit. Beberapa bakteri yang peka terhadap *allicin*, antara lain *Escherichia coli*, *S. aureus*, MRSA, *Staphylococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Clostridium*, dan *Shigella* (Ankri, 1999; Shyh dan Mei, 2001).

Wijayakusuma (2001) juga mengatakan bahwa zat *allicin* juga mampu mengenai sel-sel saraf yang sakit sehingga dapat menghilangkan rasa nyeri. Selain itu, bawang putih sebagai hepatoprotektor (pelindung hati) dan dapat menghambat kerja sel sarkoma. Zat *thiamin* yang dikandungnya berfungsi sebagai pembentuk senyawa yang bersifat allithiamin (senyawa vitamin B1) yang mencegah sembelit. Kandungan *sativine* bawang putih mampu mempercepat

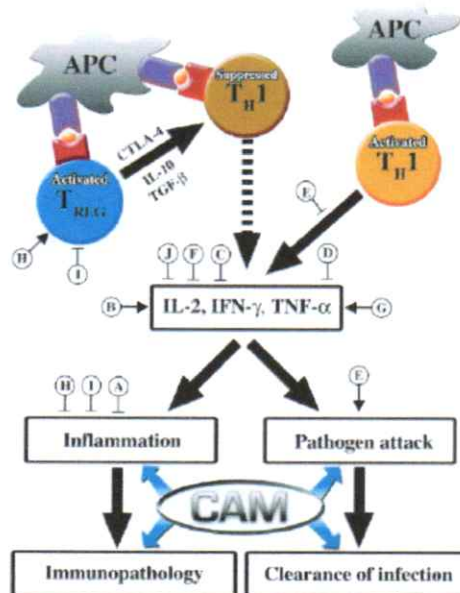
pertumbuhan jaringan serta menstimulasi sistem syaraf. Bawang putih juga berkhasiat melancarkan aktivitas fibrinolitik (pelarutan dan penggumpalan darah) sehingga dapat mencegah penimbunan plak dalam pembuluh darah arteri, sedangkan zat *diallyldisulfida* sebagai zat anti cacing. Menurut Syamsuhidayat dan Hutapea (1991), bawang putih juga berkhasiat sebagai obat tekanan darah tinggi.

Sesuai dengan penjelasan di atas, maka dapat disimpulkan bahwa bawang putih mempunyai efek farmakologis sebagai antimikrobial, antifungal, antiviral, antihipertensi, antineoplastik, antikoagulan, hipolipidemik, antiarthritik dan hipoglikemik (Ebadi, 2002).

2.1.5. Bawang Putih sebagai Imunomodulator

Selain fungsi-fungsi tersebut di atas, bawang putih juga dapat berperan sebagai imunomodulator. Bawang putih dapat meningkatkan efek pada sistem imun. Menurut penelitian Ghazanfari, *et. al.* (2006) mengenai efek bawang putih terhadap respon imun melawan *Leishmania major* menunjukkan bahwa bawang putih dapat meningkatkan aktivitas makrofag dan *NK cells*, meningkatkan respon sitokin Th 1, dan meningkatkan proliferasi sel T. Pada penelitian Hodge, *et. al.* (2002) menunjukkan bahwa sitokin dari sel T, seperti IFN- γ , IL-2, dan TNF- α menurun secara signifikan dengan pemberian ekstrak bawang putih kurang dari atau sama dengan 10 mcg/ml, sedangkan hasil penelitian Chang, *et. al.* (2005) menunjukkan adanya peningkatan aktivitas makrofag.

Respon imun terhadap suatu patogen sering diikuti oleh inflamasi. Inflamasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan patologi yang penting untuk aktivasi dan proliferasi sel T_{reg} . Suatu benda asing patogen ditangkap oleh *Antigen Presenting Cells* (APC) yang mengaktifkan sel T, termasuk sel T helper 1 (Th1). Teraktivasinya sel Th1, merangsang pelepasan sitokin-sitokin, di antaranya IL-2, IFN- γ , dan TNF- α . Pada skema gambar 2.3. di bawah ini, dapat ditunjukkan bahwa bawang putih (E) sebagai obat alternatif dapat membantu merusak benda patogen, kemudian menghilangkan infeksi.



Gambar 2.3. Modulasi Respon Imun Sel Th oleh Pengaturan Sel T dan Obat Alternatif (Vojdani dan Erde, 2005)

Keterangan:

A. *Brazilian green propolis*; B. *Ganoderma lucidum*; C. *Phellinus linteus*; D. *Piper methysticum*; E. *Allium sativum*; F. (-)+epigallocatechin gallate (green tea); G. KRN7000; H. Probiotic; I. *Staphylococcal superantigen B*; J. *Ergosterol peroxide*

2.2. *Staphylococcus aureus*

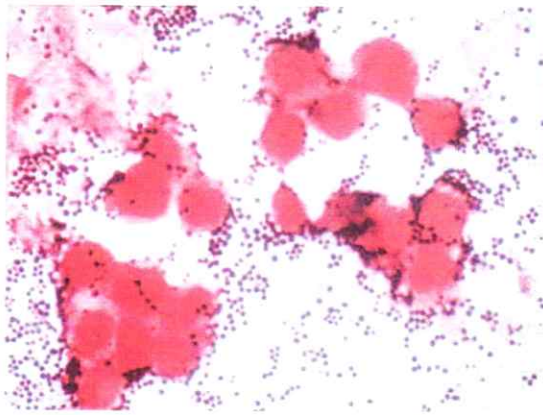
2.2.1. Klasifikasi

Menurut Burnett (1955), klasifikasi *S. aureus* adalah sebagai berikut:

- Filum : *Protophyta*
- Kelas : *Schizomycetes*
- Ordo : *Eubacteriales*
- Sub ordo : *Eubacteriinae*
- Famili : *Micrococcaceae*
- Genus : *Staphylococcus*
- Species : *Staphylococcus aureus*

2.2.2. Morfologi dan Sifat Pewarnaan

S. aureus berbentuk bulat berdiameter 0,3-1 μm . Biasanya tersusun bergerombol seperti buah anggur, dapat pula terletak sendiri-sendiri, berpasangan atau membentuk rantai pendek. Kuman bersifat non motil, tidak membentuk spora, tidak mempunyai kapsul maupun flagella, tumbuh dalam suasana aerob dan fakultatif, bersifat koagulasi positif dan patogenik. Kuman ini pada pewarnaan Gram bersifat Gram positif (Jawetz, *et. al.*, 2001).



Gambar 2.4. Gambar Mikroskopis *S. aureus* pada Eksudat Pustular dengan Pewarnaan Gram (Todar, 2008)

2.2.3. Sifat Biakan dan Biokimia

S. aureus bersifat aerobik, dapat tumbuh dalam udara yang mengandung 20-30% CO₂ dan mampu hidup dengan derajat keasaman antara 4,2-9,3. Bakteri ini dapat tumbuh dengan baik pada perbenihan mengandung NaCl 7,5% atau empedu 40% (Bonang dan Koeswardana, 1982). Menurut Jawetz, *et. al.* (2001), *S. aureus* tumbuh dengan cepat pada temperatur 37°C, namun pembentukan pigmen pada temperatur kamar (20-35°C).

S. aureus pada media padat membentuk koloni berbentuk bulat (kokus) yang tepinya rata, permukaan halus, mengkilat, sedikit cembung. Media selektif untuk mengisolasi *S. aureus* adalah *Manitol Salt Agar* (Jawetz, *et. al.*, 2001; Ryan, 2004). Bakteri ini bervariasi dalam pembentukan pigmennya. Pigmen dapat berwarna putih, kuning atau kuning oranye (Lay dan Hastowo, 1992). Pada *Manitol Salt Agar* membentuk koloni kuman yang berwarna kuning, dalam *Blood Agar* membentuk koloni halus yang diindikasikan sebagai polisakarida berwarna putih atau kuning (Ryan, 2004).

S. aureus membentuk asam laktat tanpa gas dari glukosa, maltosa, manitol, laktosa, sukrosa dan gliserol, tetapi tidak pada salisin, raffinosa dan inulin. Kuman ini tidak membentuk indol, membentuk amonia (NH₃), reaksi terhadap Voges Proskauer positif, reaksi terhadap Methyl Red positif, mereduksi Methylen Blue, mereduksi nitrat menjadi nitrit, membentuk gas H₂S sedikit, mencairkan gelatin, mengkoagulasi serum darah, uji katalase positif, menghemolisis darah pada media agar darah (Ryan, 2004).

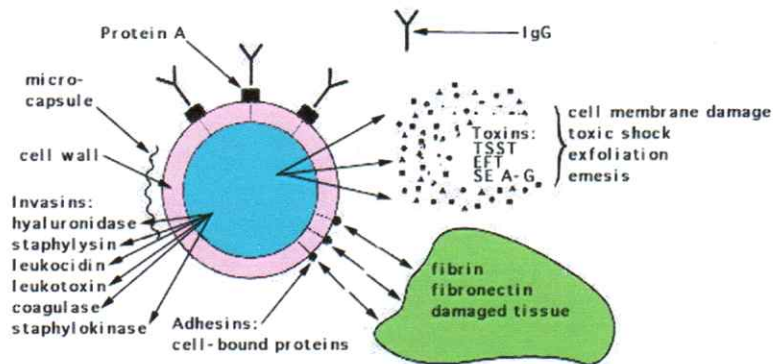
2.2.4. Struktur Antigen, Toksin dan Enzim

Bagian utama dari dinding sel *S. aureus* adalah peptidoglikan, ribitol, asam teikoat dan protein A (presipitinogen). Sifat imunogenik terletak pada bagian asam teikoat yang terdiri dari polisakarida A dan B. Protein A hanya ditemukan pada *S. aureus* dan merupakan protein basa (BM 13000) yang bereaksi dengan bagian Fc dari IgG. Protein A bersifat antifagosit dan memfiksasi komplemen (Lay dan Hastowo, 1992).

S. aureus merupakan kuman Gram positif yang menghasilkan banyak toksin dan enzim ekstraseluler. Eksotoksin merupakan suatu zat protein dengan berat molekul 3×10^4 yang menyebabkan nekrosis pada kulit dan mengandung beberapa hemolisin yaitu alpha hemolisin, beta hemolisin, gama hemolisin, dan delta hemolisin. Alpha hemolisin dapat melisiskan sel darah merah domba dan kelinci, bersifat dermonekrotik dan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah (Jawetz, *et. al.*, 2001). Beta hemolisin tidak dapat melisiskan sel darah merah domba dan sapi secara sempurna pada temperatur 37°C (Jawetz, *et. al.*, 2001).

Menurut Lay dan Hastowo (1992), sifat hemolisisnya akan berubah menjadi sempurna (*complete hemolysis*) bila disimpan pada suhu 4-15°C. Perubahan dari sifat hemolisis ini dikenal sebagai hemolisis panas dingin (*hot cold hemolysis*). Gama hemolisin mengakibatkan dermonekrotik, merusak leukosit dan melisiskan sel darah merah manusia, kelinci, domba dan kuda (Jawetz, *et. al.*, 2001). Lay dan Hastowo (1992) mengatakan bahwa delta hemolisin dapat mengakibatkan dermonekrotik. Selain hemolisin, eksotoksin juga terdiri atas lekosidin (penyebab degranulasi leukosit), eksofoliatin toksin, enterotoksin (penyebab emesis dan diarreha) dan *Toxic Shock Syndrome Toxin* (TSST) (Lay dan Hastowo, 1992; Jawetz, *et. al.*, 2001; Quinn, *et. al.*, 2002).

Enzim ekstraseluler *S. aureus* antara lain enzim koagulase, stafilokinase, katalase, hyaluronidase, lipase, protease, DNA-ase. Enzim koagulase menyebabkan plasma dikoagulasikan, adanya koagulase berkaitan erat dengan virulensi *Staphylococcus* yang menyebabkan bakteri ini dapat tumbuh subur dalam serum dan tahan terhadap bahan-bahan yang bersifat antibakterial (Lay dan Hastowo, 1992). Hyaluronidase bersifat menghidrolisis asam hialuronat pada substansi intraseluler, enzim ini akan mempercepat penyebaran infeksi dalam jaringan. Enzim yang lain adalah fibrinolisin atau staphylokinase yang bersifat mencairkan fibrin dengan aktifitas plasminogen (Lay dan Hastowo, 1992; Jawetz, *et. al.*, 2001).



Gambar 2.5. Skema Determinan Virulensi dari *S. aureus* (Todar, 2008)

2.2.5. Resistensi

S. aureus adalah kuman yang relatif tahan terhadap pemanasan. Pada pemanasan dengan temperatur 60°C selama 30 menit dapat menghancurkan bakteri, tetapi ada beberapa yang tahan sampai pemanasan 80°C. Kuman ini tidak tahan terhadap pemanasan dengan sinar matahari langsung (Todar, 2008).

S. aureus dapat terbunuh dalam bahan kimia larutan formaldehid 10% selama 10 menit, phenol 1% selama 35 menit, phenol 2% selama 15 menit, HgCl₂ 0,5% selama satu jam dan larutan gentian violet dengan konsentrasi 1 : 25000 akan membunuh sel bakteri dalam waktu 5-10 menit (Quinn, *et. al.*, 2002).

Saat ini, *S. aureus* telah resisten terhadap beberapa antibiotik, diantaranya golongan penicillin (termasuk ampicillin, amoxycillin, dan methicillin), tetracyclin, oytetracyclin, dan kanamycin (Salvatore, *et. al.*, 2010). Menurut Larry, *et. al.* (2009), antibiotik yang sensitif terhadap *S. aureus* saat ini, antara lain dicloxacillin, clindamycin, erythromycin dan trimethoprim.

2.2.6. Patogenitas

S. aureus sebagian besar dihubungkan dengan kasus infeksi supuratif yang terjadi pada manusia dan hewan. Bakteri ini dapat berlokasi di berbagai jaringan dalam tubuh. *S. aureus* merupakan flora normal permukaan kulit dan saluran pernafasan serta saluran pencernaan pada manusia maupun hewan. Bakteri ini juga ditemukan secara teratur dalam udara dan lingkungan sekitar manusia (Bonang dan Koeswardono, 1982).

Menurut Jawetz, *et. al.* (2001), jika *S. aureus* menyebar di seluruh tubuh dan terjadi bakterimia, maka dapat terjadi osteomyelitis, sinusitis, tonsilitis, mastoiditis, endocarditis dan ulcerative keratitis. Pada hewan, *S. aureus* dapat menyebabkan mastitis, dermatitis, benigna folliculitis, omphalitis (Quinn, *et. al.*, 2002).

Enterotoksin stafilokokal menyebabkan keracunan makanan dengan periode inkubasi yang pendek (1-8 jam), ditandai dengan rasa mual, muntah, diare dan tanpa demam (Jawetz, *et. al.*, 2001).

Furunkel atau abses setempat merupakan salah satu lesi dari *S. aureus*. Kuman ini berkembang biak dalam folikel rambut dan menyebabkan terjadinya nekrosis pada jaringan setempat, kemudian terjadi koagulasi eritrosit di sekitar lesi dan pembuluh getah bening. Proses selanjutnya diikuti dengan reruntuhan sel radang, di pusat lesi akan terjadi pencairan jaringan nekrotik dan cairan berupa pus (Jawetz, *et. al.*, 2001).

Menurut Lay dan Hastowo (1992) keganasan infeksi *S. aureus* dipengaruhi oleh:

1. Resistensi terhadap fagositosis, resistensi ini tergantung pada protein dan bahan kapsel.
2. Kemampuan mengatasi sifat antibakterial dalam sel fagosit (*intracellular survival*).
3. Resistensi terhadap faktor antibakterial dalam serum yang ditengahi oleh koagulase.
4. Penyebaran infeksi dipermudah dengan adanya enzim hialuronidase.

2.2.7. Respon Imun terhadap *S. aureus*

Tubuh memiliki mekanisme pertahanan tubuh terhadap masuknya mikroorganisme patogen ke dalam tubuh, seperti bakteri. Mekanisme pertahanan tubuh tersebut terbagi menjadi respon imun non spesifik dan respon imun spesifik. Beberapa yang dapat berperan dalam respon imun non spesifik, antara lain makrofag, eosinophil, PMN, monosit, sitokin (interferon dan interleukin). Sedangkan respon imun spesifik dapat diperantarai oleh antibodi (imunitas humoral) dan sel (imunitas seluler) (Jawetz, *et. al.*, 2001).

Mekanisme kompleks dari respon tubuh setelah invasi oleh agen patogen meliputi produksi disertai pelepasan sitokin proinflamasi dan sitokin lain. Sintesis sitokin penting untuk pertahanan tubuh melawan infeksi. Respon inflamasi dengan produksi sitokin yang berlebihan dapat menyebabkan efek samping, disfungsi berbagai organ dan dapat menyebabkan kematian (Fournier dan Philpott, 2005).

Sel monosit berperan penting pada *innate immunity* dan juga berperan penting pada patofisiologi dari sepsis bakteri. Monosit/makrofag adalah sumber utama dari sitokin terhadap *septic shock*. Terdapat sejumlah sitokin berbeda yang berpengaruh terhadap inflamasi dan septic shock. *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), dan IL-6 merupakan sitokin proinflamasi. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang menghambat sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α . IL-8 adalah *chemoattractant* bagi neutrofil, sedangkan MCP-1 (*Macrophage/monocyte Chemoattractant Protein-1*) dan MIP (*Macrophage-Inflammatory Protein-1*) adalah *chemoattractive* yang utama bagi monosit (Fournier dan Philpott, 2005).

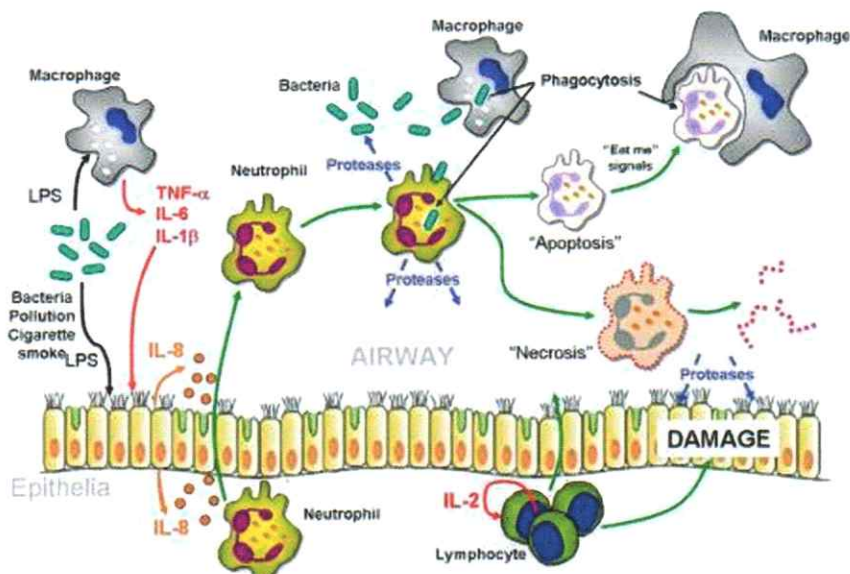
IL-1 dilepaskan oleh makrofag yang teraktivasi dan mempunyai aktivitas luas dalam inflamasi. IL-1 berperan dalam terjadinya demam dan aktivasi sel limfoid, menyebabkan pelepasan sitokin lain oleh berbagai tipe sel (Jawetz, *et. al.*, 2001). IL-1 α dan IL-1 β diketahui sebagai ligand primer yang mengaktifkan signaling IL-1R. IL-1 α diekspresikan oleh epitel sel, termasuk keratinosit, dan dilepaskan pada respon imun nonspesifik akibat infeksi. IL-1 β diproduksi dengan diaktifkannya sel-sel kekebalan tubuh seperti monosit/makrofag, sel dendritik, dan sel-sel Langerhans (Murphy, *et. al.*, 2000; Kupper, *et. al.*, 2004). Sebelumnya penelitian yang melibatkan kulit telah menunjukkan peran IL-1 α dalam inflamasi dermatitis dan dalam perlindungan terhadap kulit yang disebabkan kimia karsinoma (Nakae, *et. al.*, 2001; Murphy, *et. al.*, 2003). Aktivitas IL-1 β dalam kulit terlibat dalam patogenesis kontak dermatitis dan psoriasis.

TNF- α merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh makrofag. TNF- α berperan dalam aktivasi sel, demam, merangsang terjadinya apoptosis, dan menghambat perkembangan tumor, serta menstimulasi pelepasan *acute phase protein* (Jawetz, *et. al.*, 2001; Locksley, *et. al.*, 2001).

S. aureus dapat menimbulkan respon sistemik sitokin. Pada beberapa penelitian telah dikemukakan bahwa puncak respon sitokin pada infeksi bakteri gram positif terjadi pada 50-75 jam setelah terpapar infeksi, sedangkan pada infeksi bakteri gram negatif terjadi pada 1-5 jam setelah terpapar infeksi. TNF- α , IL-1, dan IL-6 diproduksi dari *peripheral blood mononuclear cells* dan makrofag jaringan. IL-12 juga meningkat pada keadaan sepsis. Interferon gamma (IFN- γ) juga diproduksi pada respon terhadap IL-12 dan IL-8 (Fournier dan Philpott, 2005). *S. aureus* meningkatkan ekspresi *Toll-like Reseptor 2* (TLR-2) pada microglia, merangsang pelepasan TNF- α dan nitric oxide pada makrofag, merangsang ekspresi IL-6 dan IL-12, *Major Histocompatibility Complex II* (MHC II), dan CD40, serta merangsang apoptosis pada osteoblast.

Pada gambar 2.6. dijelaskan mengenai respon inflamasi sebagai bentuk respon imun terhadap suatu infeksi bakteri, termasuk *S. aureus*, yang dapat memperjelas uraian-uraian di atas. Makrofag dapat teraktivasi oleh adanya fragmen bakteri, seperti lipopolisakarida (LPS) pada bakteri gram negatif. Makrofag yang teraktivasi tersebut merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1. Sitokin proinflamasi tersebut merangsang pelepasan IL-8 yang berfungsi mengumpulkan monosit dan neutrofil dari darah ke tempat infeksi. Kemudian neutrofil sebagai salah satu bentuk leukosit akan

membunuh bakteri pada jaringan yang mengalami nekrosis dan apoptosis dengan cara fagositosis.



Gambar 2.6. Respon Inflamasi sebagai Bentuk Respon Imun terhadap Suatu Infeksi Bakteri (Icagen, 2010)

2.3. Luka Infeksi

Infeksi merupakan perkembangan atau multiplikasi mikroorganisme di dalam tubuh yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis mikroorganisme tersebut yang berhubungan dengan patogenitas dan virulensi. Salah satu jalan masuknya mikroorganisme hingga terjadi infeksi adalah melalui luka.

Luka dapat didefinisikan sebagai kerusakan bagian tubuh yang disebabkan oleh kekuatan mekanis, terganggunya (*disruption*) integritas normal dari kulit dan jaringan di bawahnya yang terjadi secara tiba-tiba atau disengaja, tertutup atau terbuka, bersih atau terkontaminasi, *superficial* atau dalam.

Timbulnya luka infeksi ditandai adanya peradangan dengan manifestasi lokal dan sistemik. Manifestasi lokal terjadi berupa gejala sakit (*dolor*), panas (*kalor*), merah (*rubor*), bengkak (*tumor*), dan penurunan fungsi (*functio laesa*). Manifestasi sistemik berupa demam, leukositosis, dan peningkatan jumlah protein plasma. Demam merupakan manifestasi sistemik yang paling sering dijumpai pada respon inflamasi dan gejala utama terjadinya infeksi (Jawetz, *et. al.*, 2001).

Tahapan penyembuhan luka meliputi tahap inflamasi dan tahap perbaikan. Mekanisme dalam tahap inflamasi akan dibahas lebih lengkap pada sub bab 2.4. Tahap perbaikan luka terdiri atas beberapa fase, meliputi fase fibroblastik, fase epitelisasi, fase kontraksi, dan maturasi.

Pada fase fibroblastik terjadi migrasi fibroblas menuju ke daerah luka dan proliferasi sel-sel fibroblas secara progresif diikuti dengan pembentukan kapiler-kapiler pembuluh darah (*angiogenesis*). Sel fibroblas memegang peranan penting dalam proses penyembuhan luka, oleh karena mensintesis kolagen yang diperlukan untuk memberi kekuatan pada jaringan luka.

Aktivitas utama pada awal epitelisasi salah satunya adalah mobilisasi dan migrasi sel epitel pada tepi luka, diikuti oleh proliferasi sel epitel di belakang sel epitel tersebut. Secara umum, epitelium baru tidak terlihat pada tepi luka 4 – 5 hari setelah luka. Pada luka iris yang dijahit dengan batas kulit bertaut, epitelisasi dapat selesai secepat-cepatnya dalam 24 sampai 48 jam setelah luka.

Segera setelah terjadi luka, sel epidermal pada tepi luka mengalami perubahan fenotip, yang termasuk retraksi monofilament intraselular, pemutusan

sebagian besar desmosom yang menyediakan koneksi fisik antar sel, dan formasi filament aktin sitoplasmik perifer yang memungkinkan pergerakan sel.

Sel epidermal di belakang sel yang bermigrasi mulai berproliferasi satu sampai dua hari setelah luka. Banyak faktor yang menstimuli migrasi dan proliferasi sel, termasuk diantaranya faktor pertumbuhan epidermis (*epidermal growth factor/EGF*), faktor pertumbuhan pengubah- α (*transforming growth factor- α / TGF- α*), dan faktor pertumbuhan keratinosit (*keratinocyte growth factor/KGF*) yang diproduksi oleh sel epitel, fibroblast luka dan makrofag luka. Seiring terjadinya epitelisasi ulang, terdapat akumulasi progresif dari material membrana basalis baru (laminin) di bawah sel-sel yang bermigrasi, dimulai dari tepi luka menuju ke dalam. Sel epidermal kembali kepada fenotip normalnya dan menempel erat pada membrana basalis dan dermis di bawahnya. Lapisan epidermal menjadi bertingkat-tingkat seiring waktu. Pada luka terbuka yang lebar, proses ini dapat berlangsung dalam hitungan minggu sampai bulan.

Fase kontraksi merujuk pada berkurangnya ukuran luka yang berhubungan dengan perubahan tegangan luka dan jaringan di sekelilingnya. Kontraksi luka dapat terlihat jelas pada hari ke 5 – 9 setelah luka. Untuk memulai kontraksi penting adanya invasi fibroblastik secara signifikan ke dalam luka. Kontraksi luka melibatkan interaksi kompleks dari sel, matriks ekstraselular, dan mediator, termasuk diantaranya faktor pertumbuhan pengubah- β 1, faktor pertumbuhan pengubah- β 2, dan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari keping darah. Seiring berlanjutnya proses penyembuhan, fibroblast luka dengan fenotip myofibroblastik berkurang jumlahnya di dalam luka, berhubungan dengan

penurunan kontraksi luka. Kolagen dalam jaringan granulasi tidak memiliki sifat kontraktil.

Selama kontraksi luka, kulit di sekelilingnya meregang dan luka menampilkan bentukan seperti bintang. Kontraksi luka terus berlanjut sampai tepi luka bertemu. Kontraksi juga berhenti jika tegangan dari kulit yang mengelilingi luka seimbang atau melebihi kekuatan kontraksi. Jika kontraksi berhenti dan luka masih memiliki jaringan granulasi yang tampak, epitelisasi dapat terus berlanjut dan menutupi luka. Pada beberapa luka, kandungan myofibroblast rendah dalam jaringan granulasi, dapat berakibat gagalnya luka untuk berkontraksi meskipun terdapat kelemahan pada kulit di sekelilingnya.

Fase maturasi atau pemulihan jaringan merupakan fase terakhir dalam proses perbaikan luka. Pada fase ini terjadi penurunan jumlah fibroblas ke dalam jumlah normal dengan pergantian kolagen lama dengan yang baru untuk menyesuaikan dengan kondisi luka yang menutup dan cenderung mengerut disertai fungsi sirkulasi yang telah berjalan normal (Giselle, 2008).

2.4. Inflamasi

2.4.1. Definisi Inflamasi

Radang atau inflamasi ialah reaksi lokal jaringan hidup terhadap adanya kerusakan sel. Pada dasarnya inflamasi adalah suatu pertahanan oleh sel-sel tubuh. Tujuan dari terjadinya reaksi inflamasi ini adalah untuk membatasi bertambah luas dan bertambah parahnya kerusakan sel tersebut.

Proses inflamasi sangat erat berhubungan dengan penyembuhan luka. Inflamasi cenderung menimbulkan nyeri. Tanpa adanya inflamasi, tidak akan terjadi proses penyembuhan dan luka akan tetap menjadi sumber nyeri (Constantinnides, 1994; Cotran, *et. al.*, 1999; Mercandetti *and* Cohen, 2002). Fase inflamasi terjadi pada hari ke 0 – 5 dan dimulai segera setelah terjadi luka. Luka mengakibatkan kerusakan struktur jaringan dan pendarahan.

Menurut Robbin dan Cotran (2005), reaksi inflamasi dibagi menjadi dua macam, yaitu:

a. Inflamasi akut

Terjadi dalam waktu relatif singkat (menit/jam/beberapa hari) dan mempunyai beberapa karakteristik berupa eksudasi dari cairan, protein plasma (edema) serta emigrasi leukosit, terutama neutrofil.

b. Inflamasi kronis

Durasinya lebih lama dan secara histologis berhubungan dengan adanya limfosit serta makrofag, proliferasi pembuluh darah, terjadinya fibrosis, dan nekrosis jaringan.

2.4.2. Mediator Inflamasi

Respon inflamasi merupakan suatu sistem yang kompleks dan melibatkan beberapa mediator yang sebagian interaksinya telah diketahui. Beberapa diantaranya didapatkan dari jaringan yang mengalami proses inflamasi, beberapa sistem enzim, dan sebagian lagi diproduksi oleh sel darah putih yang memegang

peranan penting dalam inflamasi. Mediator inflamasi yang dapat memperantarai inflamasi antara lain:

- a. Histamin yang dihasilkan oleh jaringan yang mengalami proses inflamasi dan dapat menstimulasi terjadinya vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler.
- b. Kerusakan membran sel akan melepaskan senyawa *phospholipid* yang mengandung asam *arakhidonat* dan dengan pengaruh *prostaglandin endoperoxide synthase* akan membentuk mediator inflamasi sekaligus mediator nyeri yaitu tromboksan, prostaglandin dan prostasiklin. Kombinasi senyawa ini akan menimbulkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler lokal. Tubuh akan melepaskan sitokin proinflamasi yaitu: IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ . Proses ini dapat dihambat oleh obat antiinflamasi non steroid.
- c. *Chemokines*, merupakan protein kecil yang mengatur perjalanan leukosit dan membantu penarikan leukosit ke tempat terjadinya inflamasi. Protein ini mengikat proteoglikan pada sel endotel dan mengatur proses migrasi leukosit. Contoh dari *chemokines* adalah IL-8, RANTES (mengatur aktivasi ekspresi sel T), dan *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP).
- d. *Pro-inflammatory Cytokines* yang merespon keberadaan *chemokines*, dan memasuki jaringan yang mengalami proses inflamasi dalam beberapa jam. Contoh sitokin proinflamasi antara lain IL-1, IL-6, dan TNF- α . Ketiga sitokin tersebut menginduksi produksi *acute phase protein* pada liver dan meningkatkan hematopoiesis pada sumsum tulang.

- e. *Acute Phase Protein*, yang disintesis di hepar dengan bantuan sitokin IL-1, IL-6, dan TNF- α . Contoh dari *Acute Phase Protein* adalah *C-reactive protein* (CRP) dan *mannose-binding protein* yang mengatur pelepasan komponen komplemen (C3b) yang berfungsi sebagai opsonin.
- f. Mediator lain yang diproduksi oleh tubuh ketika mengalami proses inflamasi, yaitu nitric oxide, peroxide, dan oxygen radical (Chauhan, 2006).

2.4.3. Mekanisme Inflamasi

Salah satu fungsi paling penting pada reaksi inflamasi adalah mengirimkan leukosit ke tempat jejas dan mengaktifkan leukosit sebagai pertahanan fungsi normal tubuh. Leukosit akan membunuh bakteri dan mikroba pada jaringan nekrotis dan benda asing dengan cara fagositosis dengan menyelubungi sekelilingnya dengan membran plasma mereka. Kemudian akan membentuk fagosom yang akan bersatu dengan lisosom, membentuk fagolisosom dan memaparkan sasaran mereka dengan granula-granula toksik atau radikal bebas. Dengan mekanisme ini, sel radang membunuh atau menghancurkan penyebab inflamasi/ keradangan. Opsonisasi pada penyebab keradangan akan meningkatkan kemampuan fagosit sel radang. Tahap perjalanan leukosit dari pembuluh darah ke jaringan interstitial disebut extravasasi, yang dibagi menjadi beberapa tahapan, yaitu:

1. Di dalam lumen: marginasi, rolling, dan adhesi ke endothel. Pembuluh darah endotel normal tidak terikat pada sel sirkulasi. Pada inflamasi, endothel mengaktifkan leukosit, sehingga leukosit terikat pada endothel sebagai pembuka agar leukosit dapat keluar dari pembuluh darah.
2. Transmigrasi menyeberang endothel disebut diapedesis.
3. Migrasi ke jaringan interstitial akibat stimulus dari kemotaktik. Pada situasi yang normal, eritrosit menggantikan leukosit ke dinding pembuluh darah. Karena aliran darah lambat pada inflamasi (statis). Keadaan haemodinamik berubah (dinding pembuluh darah stress) dan banyak sel darah putih mengambil posisi ke bagian perifer di sepanjang permukaan endothel pembuluh darah. Proses pengumpulan leukosit ini disebut *marginasi*. Tahapan leukosit jatuh bergulir-gulir di sepanjang pembuluh darah, disebut sebagai *rolling*. Akhirnya pada saat tertentu, leukosit benar-benar menempel pada endothel, proses ini dinamakan *pavementing*. Setelah benar-benar melekat, leukosit masuk dengan pseudopod antara sel-sel endothel melalui *intraendothelial junction* dan berada pada posisi diantara sel endothel dan membran basement. Akhirnya leukosit akan ke membran basement dan keluar ke ekstravaskuler (ekstravasasi). Neutrofil, monosit, eosinofil, limfosit, basofil, akan melalui jalan yang sama dalam proses migrasi dari pembuluh darah ke jaringan (Robbin dan Cotran, 2005).

2.4.4. Sel Radang

a. Neutrofil

Neutrofil adalah sel leukosit berbentuk bulat dengan diameter kira-kira 10 μm . Inti selnya berbentuk multilobular (biasanya mengandung 3 lobus), dengan masing-masing lobus berdiameter sekitar 2 μm . Lobus tersebut tercat gelap dan tampak padat. Sitoplasma neutrofil mengandung granula-granula yang tercat ungu tua. Granula tersebut tidak memiliki ikatan khusus terhadap asam maupun basa. Neutrofil dibentuk di sumsum tulang dari sel prekursor, kemudian dilepaskan ke sirkulasi darah perifer. Neutrofil merupakan jenis leukosit terbanyak dalam darah perifer, yaitu sekitar 60%. Di dalam sirkulasi darah perifer, neutrofil hidup sekitar 4 hari. Fungsi neutrofil yang utama adalah untuk fagositosis dan proteolisis. Neutrofil banyak keluar dari kapiler ke jaringan interstitial pada kasus inflamasi akut. Neutrofil mempunyai reseptor untuk IgG dan komplemen (Fallis, 1964; Garna, 2006).

b. Eosinofil

Eosinofil adalah sel leukosit berbentuk bulat dengan diameter kira-kira 10 μm . Inti selnya mengandung 2 lobus, dengan diameter masing-masing lobus sekitar 2-3 μm . Sitoplasma eosinofil mengandung granula-granula yang tercat merah terang. Eosinofil dibentuk dalam sumsum tulang, berasal dari mielosit eosinofilik. Sel ini meninggalkan sirkulasi menuju daerah inflamasi, terutama akibat reaksi alergi seperti asma atau pada penyakit yang disebabkan oleh parasit. Seperti neutrofil, eosinofil juga berfungsi untuk fagositosis. Eosinofil memiliki berbagai reseptor, antara lain untuk IgE (Fallis, 1964; Garna, 2006).

c. Basofil

Dalam sirkulasi darah, jumlah sel basofil sangat sedikit, yaitu < 0,5% dari seluruh sel darah putih. Sel basofil diduga juga dapat berfungsi sebagai fagosit, tetapi yang jelas sel tersebut melepas mediator inflamasi. Basofil yang diaktifkan melepas berbagai sitokin, seperti IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF- β , TNF- α , dan IFN- γ . Granul-granul di dalam sel basofil mengandung histamin, heparin, leukotrin (Garna, 2006).

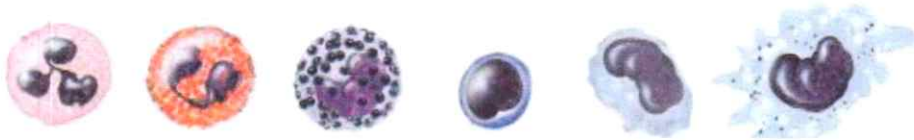
d. Limfosit

Limfosit berbentuk bulat dengan diameter sekitar 7 μm . Inti selnya bulat, mengandung benang-benang kromatin yang padat. Sitoplasmanya sempit, bersifat basofilik. Limfosit dibentuk dari limfoblast di dalam germinal center pada jaringan limfoid, kemudian memasuki aliran darah melalui pembuluh limfe. Limfosit banyak didapatkan pada lamina propria dari saluran pernafasan, saluran cerna, dan traktus urogenital dan berperan dalam pertahanan tubuh terhadap patogen dan substansi asing yang masuk melalui saluran-saluran tersebut. Pada paru, limfosit memiliki tiga fungsi utama, yaitu memproduksi antibodi, aktifitas sitotoksik, dan produksi sitokin (Fallis, 1964).

e. Makrofag

Makrofag merupakan sel yang besar dengan bentuk dan ukuran bervariasi, biasanya 10-25 μm . Makrofag berasal dari sel prekursor di sumsum tulang yang kemudian menjadi monosit di dalam sirkulasi darah. Setelah 24 jam, sel monosit bermigrasi ke jaringan ikat untuk berdiferensiasi sebagai makrofag.

Makrofag memiliki permukaan yang tidak rata dengan lipatan, tonjolan, dan lekukan yang menunjukkan aktivitas pinositosis dan fagositosis. Menurut fungsinya, makrofag dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu sebagai fagosit dan APC. Makrofag merupakan sel fagosit yang berada pada berbagai organ. Makrofag pada berbagai organ memiliki nama yang berbeda-beda sesuai dengan organ tersebut, seperti monosit pada darah, histiosit pada jaringan ikat, mikroglia pada susunan saraf pusat, dan sel septal pada dinding alveolus. (Fallis, 1964; Garna, 2006).



Neutrophil Eosinophil Basophil Lymphocyte Monocyte Macrophage

Gambar 2.7. Berbagai Macam Sel Radang (Winslow, 2007)