



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**POLA RESISTENSI BAKTERI DARI KULTUR DARAH  
TERHADAP GOLONGAN PENISILIN DI LABORATORIUM  
MIKROBIOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS INDONESIA (LMK-FKUI) TAHUN 2001-2006**

**SKRIPSI**

**M. SHIDDIQ AL HANIF  
010500103Y**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS INDONESIA  
JAKARTA  
2009**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**POLA RESISTENSI BAKTERI DARI KULTUR DARAH  
TERHADAP GOLONGAN PENISILIN DI LABORATORIUM  
MIKROBIOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS INDONESIA (LMK-FKUI) TAHUN 2001-2006**

**SKRIPSI**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran.

**M. SHIDDIQ AL HANIF  
010500103Y**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS INDONESIA  
JAKARTA  
2009**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : M. Shiddiq Al Hanif

NPM : 010500103Y

Tanda tangan :

Tanggal : 03 Juli 2009

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : M. Shiddiq Al Hanif  
NPM : 010500103Y  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Judul Skripsi : Pola Resistensi Bakteri dari Kultur Darah terhadap Golongan Penisilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ( LMK-FKUI ) Tahun 2001-2006

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : DR. dr. Anis Karuniawati, PhD, SpMK ( )  
Penguji : DR. dr. Anis Karuniawati, PhD, SpMK ( )  
Penguji : dr. Tjahjani Mirawati Sudiro, PhD ( )

Jakarta, 03 Juli 2009

## KATA PENGANTAR

*Alhamdulillahirobbil'alamain*, karena atas rahmat Allah semata penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai penyusunan skripsi ini, sangat sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada dr. Anis Karuniawati, PhD, SpMK (K), selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran serta dengan sabar membimbing saya dan teman-teman dalam proses pembuatan skripsi ini. Kemudian kepada DR. dr. Ernie H. Purwaningsih atas bimbingan serta ilmu yang telah diberikan. Juga kepada seluruh staf Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI yang terlibat dalam penyediaan data sekunder dalam penelitian ini. Kemudian kepada ibu saya, Atmim, dan keluarga saya yang selalu mendukung dan mendoakan kebaikan belajar saya dan kepada teman-teman satu kelompok riset Darius, Tommie, Tania dan Uti yang telah banyak membantu, serta pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya secara material maupun moral sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang telah diberikan.

Saya menyadari masih banyak kekurangan dalam skripsi ini, semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu, serta dapat digunakan untuk kepentingan kesehatan.

Jakarta, 03 Juli 2009

M. Shiddiq Al Hanif

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : M. Shiddiq Al Hanif  
NPM : 010500103Y  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Skripsi

demikian demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: ” Pola Resistensi Bakteri dari Kultur Darah terhadap Golongan Penisilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ( LMK-FKUI ) Tahun 2001-2006” beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggung jawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 03 Juli 2009

Yang menyatakan

M. Shiddiq Al Hanif

## ABSTRAK

Nama : M. Shiddiq Al Hanif  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Judul : Pola Resistensi Bakteri dari Kultur Darah terhadap Golongan Penisilin di LMK- FKUI tahun 2001-2006

Antibiotika golongan penisilin adalah antibiotika yang paling luas serta paling banyak digunakan untuk terapi pasien infeksi. Dari berbagai studi diperoleh fakta bahwa telah banyak mikroba resisten terhadap penisilin. Pemberian penisilin yang telah resisten berbahaya bagi pasien dengan penyakit infeksi, selain itu lebih lambat nya penemuan obat baru serta lebih mahal nya harga obat baru merupakan hal penting yang berhubungan dengan kejadian resistensi. Resistensi sendiri dapat berubah menurut waktu dan berbeda di setiap tempat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola resistensi bakteri yang diisolasi dari darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (LMK FKUI) terhadap beberapa antibiotik penisilin, yaitu amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat , tikarsilin dan oksasilin selama periode 2001-2006. Pada penelitian ini digunakan data isolat darah dengan bakteri positif yang diisolasi di LMK FKUI selama periode 2001-2006. Data diolah dengan menggunakan piranti lunak WHONET 5.4. Dari 791 isolat darah, didapatkan enam bakteri tersering penyebab bakteremia yaitu *Staphylococcus epidermidis* (25%), *Acinetobacter anitratus* (16%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (8%), *Staphylococcus aureus* (6%), dan *Salmonella Typhi* (5%). Hasil uji resistensi menunjukkan kejadian resistensi bakteri terhadap amoksilin sudah tinggi pada *Klebsiella pneumoniae* , masih cukup rendah pada *Salmonella Typhi*, sedangkan keampuhannya terhadap *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus* mulai menurun. Kejadian resistensi bakteri terhadap sulbenisilin rendah pada *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella Typhi* , dan sudah cukup tinggi pada *Klebsiella pneumoniae*. Kejadian amoksilin/asam klavulanat sudah tinggi pada *Acinetobacter anitratus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan masih cukup rendah pada *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus*. Kejadian resistensi bakteri terhadap tikarsilin sudah tinggi pada *Acinetobacter anitratus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae* dan masih cukup rendah pada, *Salmonella Typhi*, dan *Staphylococcus epidermidis*. Kejadian resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap oksasilin masih cukup rendah, sedangkan keampuhan oksasilin terhadap *Staphylococcus epidermidis* mulai menurun.

Kata Kunci: Infeksi, Pola Resistensi Mikroba, Darah, Penisilin

## ABSTRACT

Name : M. Shiddiq Al Hanif  
Major : General Medicinal  
Title : Bacterial resistance pattern from blood isolates against penicillins in Clinical Microbiology Laboratory FMUI Year 2001-2006.

The group of penicillins antibiotics is the widest and the most used antibiotics for infection patient therapy. From several studies, there is a fact that many microbes have resistance to penicillins. The giving of penicillin that has resisted to a patient who gets an infection may be perilous. Besides that, the slower invention of new medicines and the more expensive their prices are important factors related to the resistance. The resistance itself may change in every second of time and would be different in some places. The research which was conducted in Clinical Microbiology Laboratory FMUI aims to know the pattern of the resistance of bacteria which is isolated from blood toward several kinds of penicillin; they are amoxicillin, sulbenicillin, amoxicillin/ clauvalanic acid, ticarcillin, and oxacillin between 2001-2006. The data was processed using WHONET 5.4 software. From 174 isolat bloods, there are six kinds of bacteria that often cause bacterimia; they are *Staphylococcus epidermidis* (25%), *Acinetobacter anitratus* (16%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (8%), *Staphylococcus aureus* (6%), and *Salmonella typhi* (5%). The result of resistance test shows that the frequency of bacteria's resistance toward amoxillin has been high in *Klebsiella pneumoniae* and still low in *Salmonella Typhi*, on the other hand, the effectiveness of amoxicillin toward *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aerus* is getting decreased. The frequency of bacteria's resistance toward sulbenicillin still low in *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aerus* and *Salmonella Typhi* and has been high in *Klebsiella pneumoniae*. The frequency of bacteria's resistance toward amoxicillin/ clavulaic acid has been high in *Acinetobacter anitratus* and *Pseudomonas aeruginosa* and still low in *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Staphylococcus aureus*. The frequency of bacteria's resistance toward ticarcillin has been high in *Acinetobacter anitratus*, *Pseudomonas aeuginosa* and *Klebsiella pneumoniae* and still low in *Salmonella Typhi* and *Staphylococcus epidermidis*. The frequency of *Staphylococcus aerus* is still low. On the other hand, the effectiveness of oxacillin toward *Staphylococcus epidermidis* is getting decreased.

Keywords: Infection, The Pattern of Microbe's Resistance, Blood, Penicillin

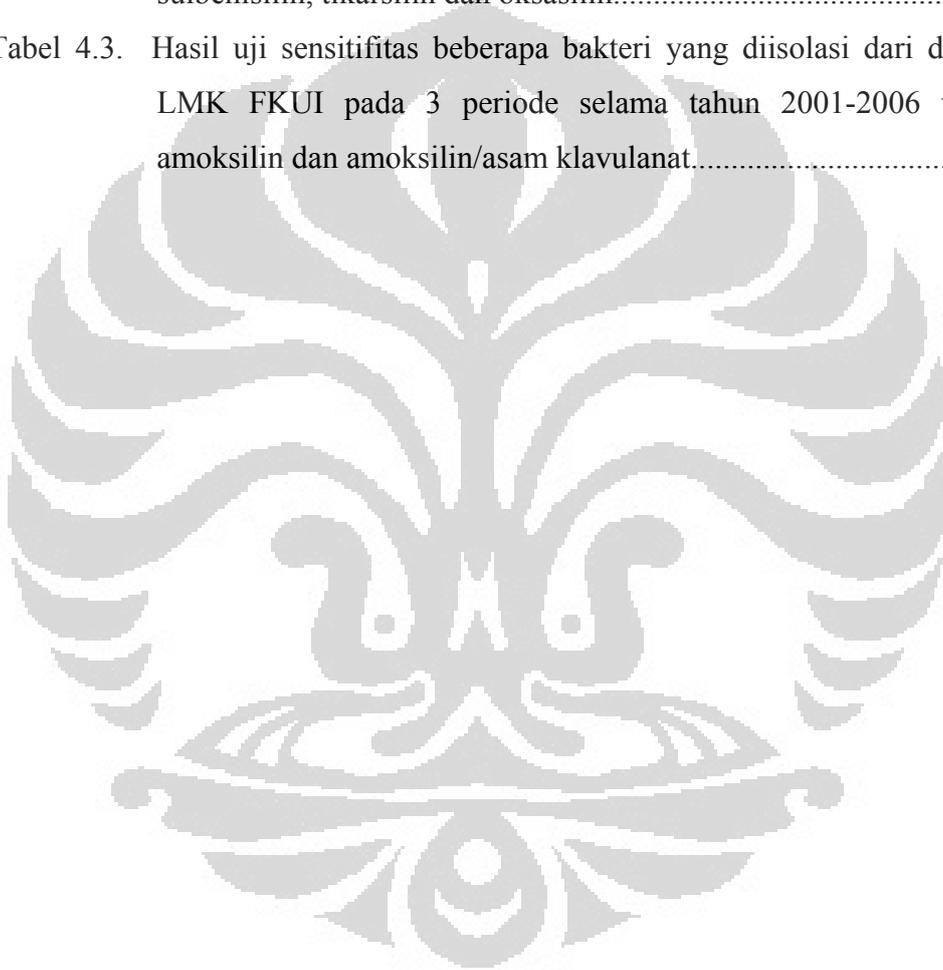
## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	ii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xii
<b>1. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Pertanyaan Penelitian .....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	2
1.3.1. Tujuan Umum .....	2
1.4.2. Tujuan Khusus .....	3
1.5. Manfaat Penelitian .....	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
2.1. Bakteri .....	4
2.1.1. Definisi .....	4
2.1.2. Klasifikasi .....	4
2.1.3. Struktur .....	6
2.1.4. Pertumbuhan dan Reproduksi .....	7
2.2. Antibiotika .....	8
2.2.1. Klasifikasi .....	9
2.2.2. Resistensi Bakteri terhadap Antibiotika .....	12
2.2.3. Aktivitas antimikroba in vitro .....	14
2.2.4. Penisilin .....	15
2.3. Kultur Darah .....	22
2.3.1. Kepentingan Klinis .....	22
2.3.2. Pengambilan Spesimen .....	23
2.3.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen ....	26
2.3.4. Kemaknaan Kultur Darah Positif .....	29
2.4. Kerangka Konseptual .....	30
<b>3. METODE PENELITIAN</b> .....	31
3.1. Desain Penelitian .....	31
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
3.3. Populasi Penelitian .....	31
3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	31
3.5. Besar Sampel .....	32
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	32
3.7. Cara Kerja .....	33

3.7. Definisi Operasional.....	36
3.8. Persetujuan Setelah Penjelasan .....	37
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
4.1. Hasil .....	38
4.1.1. Bakteri pada kultur darah di LMK-FKUI 2001-2006 .....	38
4.1.2. Pola Resistensi <i>Acinetobacter anitratus</i> terhadap amoksilin/ asam klavulanat, dan tikarsilin tahun 2001-2006 .....	41
4.1.3. Pola Resistensi <i>Klebsiella pneumoniae</i> terhadap amoksilin, sulbenisilin amoksilin/asam klavulanat, dan tikarsilin tahun 2001-2006 .....	42
4.1.4. Pola Resistensi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> terhadap amoksilin/ asam klavulanat, dan tikarsilin tahun 2001-2006 .....	43
4.1.5. Pola Resistensi <i>Salmonella</i> Typhi terhadap amoksilin, sulbenisilin amoksilin/asam klavulanat, dan tikarsilin tahun 2001-2006 .....	44
4.1.6. Pola Resistensi <i>Staphylococcus epidermidis</i> terhadap amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin tahun 2001-2006 .....	45
4.1.7. Pola Resistensi <i>Staphylococcus aureus</i> terhadap amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin tahun 2001-2006 .....	46
4.2. Diskusi .....	47
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>55</b>
5.1. Kesimpulan .....	55
5.2. Saran .....	55
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>57</b>

## DAFTAR TABEL

- Tabel 4.1. Sebaran isolat bakteri gram positif dan negatif dari darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI, Tahun 2001-2006..... 38
- Tabel 4.2. Hasil uji sensitifitas beberapa bakteri yang diisolasi dari darah di LMK FKUI pada 3 periode selama tahun 2001-2006 terhadap sulbenisilin, tikarsilin dan oksasilin..... 39
- Tabel 4.3. Hasil uji sensitifitas beberapa bakteri yang diisolasi dari darah di LMK FKUI pada 3 periode selama tahun 2001-2006 terhadap amoksilin dan amoksilin/asam klavulanat..... 40



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Perbandingan struktur antara dinding sel bakteri gram-negatif dan gram-positif.....	6
Gambar 2.2. Struktur Penisilin : inti asam 6-aminopenisilanik .....	16
Gambar 2.3. Reaksi Transpeptidase .....	20
Gambar 4.1. Pola resistensi <i>Acinetobacter anitratus</i> terhadap antibiotika amoksilin/-asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006 .....	42
Gambar 4.2. Pola resistensi <i>Klebsiella pneumoniae</i> terhadap antibiotika amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/-asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006...	43
Gambar 4.3. Pola resistensi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> terhadap antibiotika amoksilin/-asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006 .....	44
Gambar 4.4. Pola resistensi <i>Salmonella Typhi</i> terhadap antibiotika amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2004.....	45
Gambar 4.5. Pola resistensi <i>Staphylococcus epidermidis</i> terhadap antibiotika amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan okasasilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006.....	46
Gambar 4.5. Pola resistensi <i>Staphylococcus aureus</i> terhadap antibiotika amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan okasasilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006 .....	47

## DAFTAR SINGKATAN

1. LMK FKUI : Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
2. RSCM : Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
3. DNA : Deoxyribonucleic Acid
4. LPS : Lipopolisakarida
5. MIC : *Minimum Inhibitory Concentration*
6. MLC : *Minimum Lethal Concentration*
7. mRNA : *messenger-Ribonucleic acid*
8. ESBL : *extended-spectrum beta-laktamase*
9. PBP : *Penicillin-Binding Protein*
10. PUFA : *Polyunsaturated Fatty Acids*
11. NCCLS : *National Committee on Clinical Laboratory Standards*
12. CLSI : *Clinical and Laboratory Standards Institute*
13. MRSA : *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

Sejak Pasteur dan Joubert pada tahun 1877 mempublikasikan bahwa suatu mikroba dapat menghambat pertumbuhan kuman antrax maka penggunaan substansi dari suatu mikroorganisme sebagai agen terapeutik mulai dikenal. Ketika penemuan awal penisilin oleh Alexander Fleming pada tahun 1928, serta ditemukannya sulfonamid pada tahun 1936 kemudian penisilin mulai diaplikasikan pada manusia pada tahun 1941, maka era antimikroba modern pun dimulai<sup>1</sup>. Dalam beberapa dekade selanjutnya antibiotika telah berkembang begitu pesat dan menjadi salah satu obat yang digunakan sangat luas dalam terapi pasien infeksi. Antibiotika telah berkontribusi secara signifikan terhadap berkurangnya kematian dan disabilitas yang disebabkan oleh penyakit infeksi.

Disisi lain, akibat sangat luasnya penggunaan, pengawasan serta pengontrolan antibiotika menjadi sangat sulit sehingga banyak sekali penggunaan yang salah dan berlebihan. Hal tersebut dikemudian hari disadari menjadi salah satu penyebab utama meningkatnya angka kejadian resistensi antibiotika. Kejadian resistensi merupakan hal yang sangat penting bagi dunia kesehatan, karena jika resistensi tidak terkontrol, maka akan semakin banyak mikroba patogen yang tidak dapat diobati, sementara itu laju penemuan obat baru saat ini lebih lambat dibandingkan laju kejadian resistensi. Selain penemuan yang lebih lambat, harga obat baru pada umumnya jauh lebih mahal.

Salah satu golongan antibiotika yang sudah sangat lama serta paling banyak digunakan adalah golongan penisilin<sup>2</sup>. Penisilin merupakan antibiotika yang memiliki spektrum yang luas dan sangat efektif dalam mengobati infeksi ringan maupun berat yang disebabkan bakteri gram-negatif maupun gram-positif. Selain menjadi antibiotika yang paling banyak digunakan, terdapat banyak fakta bahwa spesies bakteri yang bersifat resisten terhadap penisilin terus meningkat,

Pada prinsipnya setiap penggunaan antibiotika seharusnya sesuai dengan prinsip pemilihan antibiotika yang benar yaitu meliputi indikasi, pemilihan jenis antibiotika, cara kerja, dosis, lama pemberian, serta evaluasi efektivitas, Selain itu antibiotika juga seharusnya diberikan sesuai dengan diagnosis bakteri patogen

penyebab suatu infeksi. Namun pada praktek klinis, seringkali sangat sulit untuk menerapkan itu semua karena banyak kasus infeksi yang membutuhkan terapi antibiotika segera sebelum hasil uji etiologi mendapatkan hasil, misalnya pada pasien sepsis. Sepsis merupakan kejadian bakteremia yang sangat mengancam nyawa dan membutuhkan terapi segera yang tepat untuk mencegah terjadinya kegagalan multi-organ yang berujung pada kematian. Jika pemberian terapi antibiotika harus menunggu hasil kultur darah maka akan sangat lama, karena biasanya hasil kultur darah baru akan keluar setelah tiga hari. Oleh karenanya pada praktek klinis dikenal istilah terapi empirik selain profilaksis dan definitif.

Pemberian terapi antibiotika secara empirik, tidak berarti pemberian antibiotika secara asal. Pemberian antibiotika yang tidak sesuai dengan penyebab infeksi selain tidak bermanfaat bagi pasien juga akan memperparah angka kejadian resistensi. Oleh karena itu, dibutuhkan banyak pertimbangan untuk memilih antibiotika sebagai terapi empirik, agar antibiotika yang diberikan tepat guna dan menghindari pemberian antibiotika yang telah resisten untuk pasien. Salah satu pertimbangan yang penting adalah profil resistensi mikroba terhadap antibiotika, di berbagai studi didapatkan bahwa pola kepekaan bakteri terhadap antibiotika berubah-ubah serta dapat berbeda di setiap tempat, oleh karena itu studi tentang pola resistensi antibiotika di suatu tempat pada periode tertentu merupakan hal yang penting untuk dilakukan.

## **1.2. Pertanyaan Penelitian**

Uraian singkat dalam latar belakang masalah di atas memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan penelitian.

- Bagaimana pola resistensi bakteri yang diisolasi dari spesimen darah di LMK FKUI selama tahun 2001-2006 terhadap antibiotika golongan penisilin?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola resistensi bakteri yang diisolasi dari darah di LMK FKUI terhadap antibiotika penisilin selama periode 2001-2006.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui profil jenis bakteri yang diisolasi dari spesimen darah selama periode 2001-2006.
2. Mengetahui persentase serta pola resistensi bakteri yang diisolasi dari spesimen darah terhadap amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin dari tahun 2001 sampai 2006.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1. Bagi Bidang Akademik**

Sebagai sarana pendidikan dalam proses melakukan penelitian, melatih cara berpikir analitik sistemik, dan meningkatkan wawasan pengetahuan mengenai pola sensitifitas bakteri dari darah terhadap golongan penisilin.

#### **1.5.2. Bagi Bidang Pelayanan Masyarakat**

Hasil penelitian dapat menjadi data untuk mengetahui pola resistensi bakteri dari darah terhadap penisilin sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan antibiotika yang rasional.

#### **1.5.3. Bagi Bidang Penelitian**

Hasil penelitian dapat dijadikan data dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai pola resistensi di tahun dan tempat berbeda serta penelitian mengenai faktor yang menyebabkan perubahan pola sensitifitas bakteri dari darah terhadap penisilin.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Bakteri

#### 2.1.1 Definisi

Bakteri adalah organisme golongan prokariotik. Berbeda dengan organisme eukariotik seperti manusia, organisme ini tidak memiliki membran inti sehingga informasi genetik berupa DNA yang dimiliki, tidak terlokalisasi dalam tempat khusus (nukleus). DNA pada bakteri berbentuk sirkuler, panjang dan biasa disebut nukleoid. Bakteri juga memiliki DNA ekstrakromosomal berbentuk kecil dan sirkuler yang tergabung menjadi plasmid.<sup>3</sup>

#### 2.1.2 Klasifikasi

Bakteri dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara. Salah satu klasifikasi yang paling umum digunakan adalah dengan menggunakan hasil pewarnaan Gram. Pewarnaan Gram adalah prosedur mikrobiologi dasar untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri. Pewarnaan Gram ditemukan oleh H. C. J. Gram, seorang histologis berkebangsaan Denmark, pada tahun 1884. Prosedur pewarnaan Gram dimulai dengan pemberian pewarna basa, kristal violet. Larutan iodin yang kemudian ditambahkan menyebabkan semua bakteri terwarnai biru pada fase ini. Sediaan kemudian diberi alkohol. Sel Gram positif akan tetap mengikat senyawa kristal violet-iodine sehingga bewarna biru, sedangkan Gram negatif akan hilang warnanya oleh alkohol. Sebagai langkah terakhir ditambahkan *counterstain* (misalnya safranin yang berwarna merah) sehingga sel Gram negatif yang tidak berwarna akan mengambil warna kontras; sedangkan sel Gram positif terlihat dalam warna biru keunguan (violet).<sup>4</sup> Perbedaan ini terjadi karena perbedaan penyusun peptidoglikan pada struktur dinding selnya. Berikut dipaparkan kedua macam golongan bakteri berdasarkan pewarnaan Gram.

- **Bakteri Gram Positif**

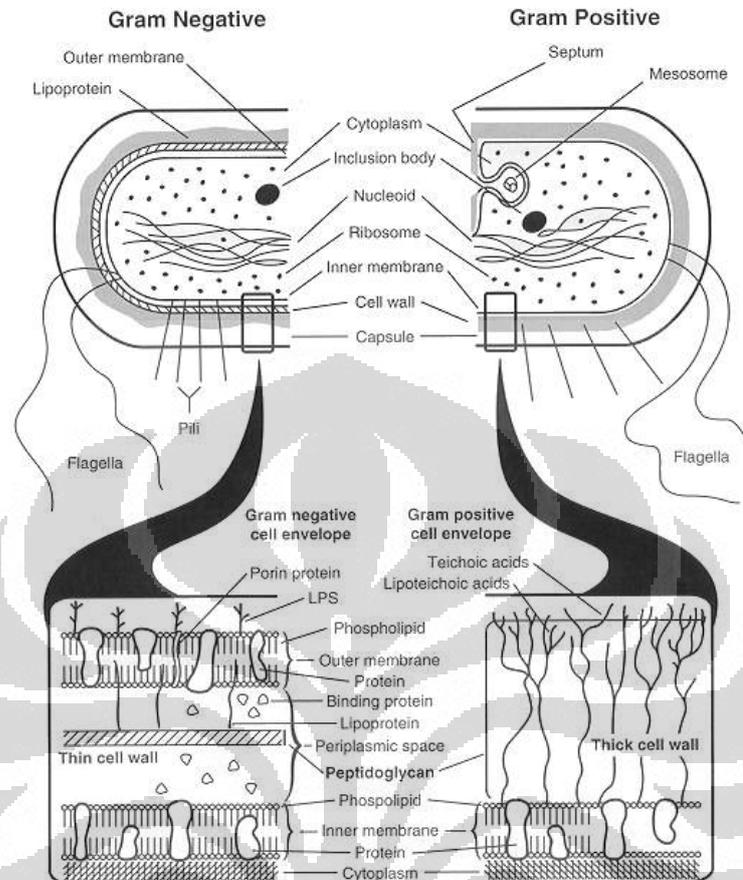
Golongan ini memiliki peptidoglikan setebal 20-80 nm dengan komposisi terbesar *teichoic*, *asam teichuroni*, dan berbagai macam polisakarida.<sup>4</sup> Asam Teikhoat berfungsi sebagai antigen permukaan pada Gram positif. Letaknya berada antara lapisan membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan. Selain itu, golongan ini

memiliki 40 lembar peptidoglikan pada dinding selnya, yang merupakan 50% dari seluruh komponen penyusun dinding sel.<sup>4</sup> Polisakarida dan asam amino pada lembar peptidoglikan bersifat sangat polar, sehingga pada bakteri Gram Positif yang memiliki dinding sel yang sangat tebal, dapat bertahan dari aktivitas cairan empedu di dalam usus. Sebaliknya, lembar peptidoglikan rentan terhadap lisozim sehingga dapat dirusak oleh senyawa bakterisidal.<sup>3</sup> (Gambar 2.1)

- **Bakteri Gram Negatif**

Golongan ini hanya memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis (5-10 nm)<sup>3</sup> dengan komposisi utama: lipoprotein, membran luar dan lipopolisakarida.<sup>4</sup> Membran luar pada Gram negatif juga memiliki sifat hidrofilik, namun komponen lipid pada dinding selnya justru memberikan sifat hidrofobik. Selain itu, terdapat saluran spesial terbuat dari protein yang disebut *Porins* yang berfungsi sebagai tempat masuknya komponen hidrofilik seperti gula dan asam amino yang penting untuk kebutuhan nutrisi bakteri.<sup>3</sup> Lipoprotein mengandung 57 asam amino yang merupakan ulangan sekuen 15 asam amino yang saling bertaut dengan ikatan peptida dengan residu asam diaminopimelic dari sisi tetrapeptida rantai peptidoglikan. Komponen lipidnya terdiri dari *diglyseride thioether* yang terikat pada sistein terminal. Lipoprotein berfungsi sebagai penstabil membran luar dan tempat perlekatan pada lapisan peptidoglikan. Membran luarnya merupakan struktur *bilayer*; komposisi lembar dalamnya mirip dengan membran sitoplasma, hanya saja fosfolipid pada lapisan luarnya diganti dengan molekul lipopolisakarida (LPS).<sup>4</sup> Selain itu, terdapat ruang antara membran dalam dengan membran luarnya yang disebut ruang periplasma, terdiri dari lapisan murein dan larutan protein mirip gel (protein pengikat substrat tertentu), enzim hidrolitik, dan enzim detoksifikasi.<sup>3</sup>

LPS dari dinding sel Gram negatif terdiri dari lipid kompleks yang disebut lipid A, dimana melekat polisakarida yang terangkai dengan pusat dan ujung dari unit pengulangan, inti polisakarida, dan antigen O. LPS terikat pada membran luar dengan ikatan hidrofobik. LPS disintesis pada membran sitoplasma dan dibawa ke posisi akhir di sebelah luar.<sup>4</sup> Lipopolisakarida berfungsi sebagai antigen (Antigen O pada rantai karbohidratnya) dan toxin (Endotoxin yang berasal dari komponen lipid A).<sup>3</sup> (Gambar 2.1)



**Gambar 2.1. Perbandingan struktur antara dinding sel bakteri gram-negatif dan gram-positif<sup>5</sup>**

### 2.1.3 Struktur

Semua bakteri, kecuali mycoplasma, selnya dikelilingi oleh dinding sel yang kompleks. Di sekitar dinding sel bisa ditemukan berbagai struktur eksternal yang melekat seperti kapsul, flagella dan pili. Pengetahuan mengenai dinding sel ini penting dalam menegakkan diagnosis dan mendalami patogenisitas bakteri.<sup>3</sup>

Peptidoglikan adalah polimer kompleks yang terdiri dari 3 bagian: *backbone*, yang terdiri dari N-asetilglukosamin dan Asam N-asetilmuramat, secara berselang-seling yang dihubungkan oleh ikatan Beta 1-4 glikosida; sekelompok rantai tetrapeptida identik yang melekat pada Asam N-asetilmuramat; dan sekelompok *identical peptide-cross bridges*. *Backbone* pada semua bakteri adalah sama, namun rantai tetrapeptida dan *identical peptide-cross bridges* berbeda-beda.<sup>4</sup>

Karbon nomor 3 pada Asam N-Asetilmuramat disubstitusi oleh gugus eter laktil yang merupakan turunan dari piruvat. Gugus Eter Laktil menghubungkan *backbone* dengan rantai samping peptida yang mengandung L-alanin (L-ala), D-Glutamat (D-Glu), Asam Diaminopimelat (DAP), dan D-alanin (D-ala). Untai peptidoglikan (atau Murein pada teks lama) disusun di ruang periplasma dari 10 subunit asam muramat. Lalu, unta tersebut saling berhubungan membentuk molekul glikan yang kontinu yang dapat meliputi seluruh sel. Rantai tetrapeptida yang berasal dari *glycan backbone* dapat saling bersilang-silangan dengan ikatan interpeptida antara gugus amino bebas pada DAP dan gugus karboksil bebas pada D-ala terdekat. Penyusunan peptidoglikan pada bagian luar membran plasma dimediasi oleh enzim periplasma, yaitu transglicosilase, transpeptidase and karboksipeptidase. Tempat ini merupakan sasaran dari antibiotika golongan Beta-Laktam yang bekerja dengan cara menghambat transpeptidase dan karboskipeptidase selama pembentukan murein pada dinding sel.<sup>6</sup>

*Glycan backbone* dari molekul peptidoglikan dapat dipecah oleh enzim yang dinamakan lisozim yang ada di serum binatang, jaringan, dan sekret, serta di dalam lisosom fagosit. Fungsi lisozim adalah melisis sel bakteri sebagai pertahanan konstitutif melawan bakteri patogen. Beberapa bakteri Gram positif sangat sensitif terhadap lisozim meskipun dalam konsentrasi yang sangat rendah. Sekresi lakrimal (air mata) dapat dicairkan dengan perbandingan 1 : 40.000 dan tetap memiliki kemampuan untuk melisis beberapa sel bakteri. Bakteri Gram negatif kurang rentan untuk diserang oleh lisozim karena peptidoglikannya dilindungi oleh membran luar. Sasaran pemecahan oleh lisozim adalah di ikatan 1,4 antara Asam N-asaetilmuramat dan N-asetilglukosamin.<sup>6</sup>

#### **2.1.4 Pertumbuhan dan Reproduksi**

Semua bakteri berkembang biak melalui pembelahan biner (aseksual) dimana dari satu sel membelah menjadi dua sel yang identik. Beberapa bakteri dapat membentuk struktur reproduktif yang lebih kompleks yang memfasilitasi penguraian dua sel yang baru terbentuk. Contoh bakteri yang seperti itu antara lain *fruiting body formation* oleh *Myxococcus* dan *arial hyphae formation* oleh *Streptomyces*.

Pertumbuhan bakteri yang terkontrol akan melewati tiga fase yang berbeda. Biasanya semua kultur bakteri dimulai dari penyediaan kumpulan bakteri yang akan dikembangkan lalu diencerkan dalam media segar. Selanjutnya, masuklah koloni tersebut ke dalam fase pertama, yaitu *lag phase*. *Lag phase* adalah fase pertumbuhan lambat. Hal ini disebabkan akibat kebutuhan bakteri untuk beradaptasi dengan lingkungannya demi mencapai fase pertumbuhan cepat. *Lag phase* memiliki tingkat biosintetik tinggi dimana enzim yang dibutuhkan untuk mencerna berbagai macam substrat dihasilkan dalam jumlah yang banyak. Fase kedua adalah *log phase* (Fase logaritmik), dikenal juga dengan fase eksponensial. Fase ini ditandai dengan pertumbuhan yang sangat cepat secara eksponensial. Tingkat dimana sel berkembang biak pada fase ini disebut sebagai *growth rate (k)*. Waktu yang dibutuhkan sel untuk membelah diri menjadi dua bagian dalam fase ini disebut sebagai *generation time (g)*. Selama *log phase*, nutrisi dicerna pada kecepatan maksimal sampai semuanya habis. Lalu, masuklah koloni tersebut ke dalam fase ketiga, fase stasioner. Fase ini ditandai dengan habisnya nutrisi yang tersedia. Sel mulai menghentikan aktivitas metaboliknya serta menghancurkan protein nonesensial yang mereka miliki. Fase stasioner merupakan masa transisi dari perkembangan yang sangat cepat menuju masa dormansi. Fase terakhir yang dilewati bakteri adalah fase penurunan. Setelah periode waktu pada fase stasioner yang bervariasi pada tiap organisme dan kondisi kultur, kecepatan kematian meningkat sampai mencapai tingkat yang tetap, Sering kali setelah mayoritas sel mati, kecepatan kematian menurun drastis, sehingga sejumlah kecil sel yang hidup akan bertahan selama beberapa bulan atau tahun.<sup>4</sup>

## 2.2 Antibiotika

Kemoterapi menggunakan antimikroba dimulai pada tahun 1935, yaitu dengan penemuan sulfonamid. Pada tahun 1940, diketahui bahwa penisilin, yang ditemukan pada tahun 1929, dapat menjadi substansi terapeutik yang efektif. Selama 25 tahun kemudian, penelitian agen kemoterapi berkisar seputar substansi yang berasal dari mikroba yang dinamakan antibiotika. Antimikroba secara umum digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri.<sup>4</sup>

Antimikroba yang efektif secara klinis adalah yang menunjukkan toksisitas selektif. Yang dimaksud dengan toksisitas selektif adalah antimikroba berbahaya bagi parasit namun tidak berbahaya bagi inangnya.<sup>4</sup> Toksisitas selektif terjadi karena obat-obatan antimikroba mengganggu proses atau struktur bakteri yang tidak ada pada sel mamalia. Sebagai contoh, beberapa agen antimikroba bekerja pada sintesis dinding sel bakteri, dan yang lainnya mengganggu fungsi ribosom 70 S pada bakteri tapi tidak pada ribosom eukariotik 80 S.<sup>7</sup>

Beberapa agen antimikroba, seperti penisilin dan aminoglikosida, dapat membunuh mikroorganisme yang peka terhadapnya tanpa bantuan imunitas humoral atau selular. Pada keadaan demikian antimikroba atau antibiotika tersebut memiliki aktivitas bakterisidal. Sedangkan agen lain, seperti sulfonamid dan tetrasiklin memiliki aktivitas bakteriostatik karena secara reversibel menghambat proses metabolisme penting bakteri dan proses pembunuhan organisme yang menginfeksi inang bergantung pada pertahanan tubuh inang sendiri.<sup>7</sup>

Ukuran aktivitas *in vitro* suatu agen antimikroba dalam melawan organisme adalah *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan *minimum lethal concentration* (MLC). MIC adalah konsentrasi paling sedikit untuk dapat menghambat pertumbuhan organisme pada kondisi standar. Sedangkan MLC adalah konsentrasi paling sedikit untuk membunuh inoculum yang telah ditetapkan terlebih dahulu persinya (biasanya 99,9%) dalam waktu yang diberikan.<sup>7</sup>

### **2.2.1 Klasifikasi**

Antimikroba dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerjanya. Secara umum, mekanisme kerja antimikroba dikelompokkan dalam empat kelompok utama.<sup>4,7</sup>

#### **1. Penghambatan terhadap sintesis dinding sel**

Dinding sel berisi polimer mukopeptida kompleks (peptidoglikan) yang secara kimia berisi polisakarida dan campuran rantai polipeptida. Polisakarida berisi gula amino *N-acetylglucosamine* (NAG) dan asam *acetylmuramic*. Yang disebut terakhir hanya ditemui pada bakteri. Pada gula amino melekat rantai peptida pendek. Kekerasan dinding sel disebabkan oleh hubungan saling silang rantai peptida sebagai hasil reaksi transpeptidasi yang dilakukan oleh beberapa enzim.

Semua obat  $\beta$ -laktam menghambat sintesis dinding sel bakteri dan oleh karena itu aktif melawan pertumbuhan bakteri. Langkah awal dari aksi obat berupa ikatan obat pada reseptor sel yang disebut *protein binding penisilin* (PBP). PBP berada di bawah kontrol kromosom dan mutasi dapat mengubah jumlahnya atau afinitasnya terhadap obat  $\beta$ -laktam.

Setelah obat  $\beta$ -laktam melekat pada satu atau beberapa reseptor, reaksi transpeptidasi dihambat dan sintesis peptidoglikan dihentikan. Langkah selanjutnya meliputi perpindahan atau inaktivasi inhibitor otolitik pada dinding sel. Hal ini mengaktifasi enzim lisis dan menghasilkan lisis pada lingkungan yang isotonik.

Kurang toksiknya obat-obat  $\beta$ -laktam terhadap mamalia disebabkan oleh tidak adanya dinding sel seperti pada bakteri. Perbedaan kerentanan bakteri gram positif dan negatif pada berbagai penisilin atau sefalosporin bergantung pada perbedaan struktur dinding sel mereka (contohnya jumlah peptidoglikan, keberadaan reseptor, aktivitas enzim otolitik) yang menentukan penetrasi, ikatan, dan aktivitas obat.

Contoh antimikroba dari kelompok ini adalah penisilin, golongan sefalosporin, vancomycin, dan sikloserin. Beberapa obat lain seperti basitrasin, teikoplanin, ristocetin, dan novobiocin, menghambat langkah awal dari sintesis peptidoglikan.<sup>7</sup>

## **2. Penghambatan terhadap fungsi membran sel**

Sitoplasma semua sel hidup dibatasi oleh membran sitoplasma, yang berperan sebagai barier permeabilitas selektif, membawa fungsi transpor aktif, dan kemudian mengontrol komposisi internal sel. Jika fungsi integritas membran sitoplasma dirusak, makromolekul dan ion keluar dari sel, kemudian sel rusak atau terjadi kematian. Membran sitoplasma bakteri mempunyai struktur berbeda dibanding sel binatang dan dapat dengan mudah dikacaukan oleh agen tertentu. Oleh sebab itu, kemoterapi selektif adalah hal yang memungkinkan. Contoh dari mekanisme ini adalah polimiksin pada bakteri gram negatif.<sup>4</sup>

Golongan polimiksin bekerja dengan merusak komponen membran sel bakteri secara selektif. Polimiksin mengandung peptida siklik yang menyerupai

detergen yang dapat merusak membran yang mengandung fosfatidiletanolamin secara selektif. Selain itu sejumlah antibiotika juga mengganggu fungsi biosintetik membran sel, contohnya adalah novobiocin yang menghambat sintesis DNA dan menghambat sintesis asam teikoat. Mekanisme ketiga adalah *ionophore*, yaitu zat yang memungkinkan difusi cepat dari kation tertentu melalui membran. Sebagai contoh adalah valinomycin yang memediasi pengeluaran ion kalium. Contoh antimikrobia lain yang bekerja dengan menghambat fungsi membran sel adalah amfoterisin B, colistin, dan imidazol.<sup>7</sup>

### **3. Penghambatan terhadap sintesis protein**

Kebanyakan inhibitor translasi protein atau sintesis protein bereaksi dengan kompleks ribosom-mRNA. Walaupun sel manusia juga memiliki ribosom, ribosom pada eukariotik berbeda dalam ukuran dan struktur dari ribosom prokariotik. Konsekuensi yang potensial terjadi dari penggunaan antimikrobia ini adalah kerusakan ribosom mitokondria eukariotik yang mengandung ribosom yang sejenis dengan prokariotik. Dua target pada ribosom yang dapat diganggu adalah subunit 30S dan subunit 50S.<sup>8</sup> Aminoglikosida, contohnya streptomisin, menambahkan aminoglikan pada reseptor protein spesifik pada subunit 30S mikrobia, kemudian aminoglikosida memblokir aktivitas normal pembentukan peptida, dan terakhir pesan mRNA salah dibaca pada daerah pengenalan ribosom sehingga pada akhirnya dihasilkan protein nonfungsional.<sup>4</sup> Tetrasiklin merintangi penempelan tRNA pada situs penerimaan A dan secara efektif menghentikan sintesis lebih jauh. Antibiotika lain menempel pada subunit 50S dan mencegah pembentukan ikatan peptida dengan menghambat enzim peptidil transferase.<sup>4,8</sup> Antimikrobia lain yang menghambat sintesis protein adalah makrolid, linkomisin, tetrasiklin dan kloramfenikol.

### **4. Penghambatan terhadap sintesis asam nukleat**

Gangguan sintesis asam nukleat juga dapat disebabkan oleh inhibitor kompetitif, sebagai contoh sulfonamide dan trimetoprim. Sulfonamide adalah struktur yang analog dengan asam p-aminobenzoat (PABA) yang merupakan metabolit penting dalam pembentukan asam folat. Sulfonamide masuk ke dalam reaksi yang

melibatkan PABA dan bersaing pada sasaran enzim yang aktif. Sebagai hasilnya, dibentuk asam folat analog yang nonfungsional, sehingga pertumbuhan bakteri tertekan. Trimetoprim memiliki struktur yang analog dengan bagian pteridine pada molekul asam folat. Trimetoprim secara selektif menghambat aktivitas dihidrofolat reduktase bakteri, yang mengkatalisis perubahan folat pada bentuk koenzim yang kurang aktif.<sup>7</sup>

### 2.2.2 Resistensi Bakteri terhadap Antibiotika

Resistensi bakteri terhadap antibiotika terjadi melalui tiga mekanisme berikut: (1) Obat tidak mencapai target, (2) Obat menjadi tidak aktif, atau (3) target berubah bentuk atau fungsi.

Gagalnya antibiotika mencapai target dapat disebabkan oleh mutasi kanal protein yang disebut porin. Molekul polar kecil, termasuk antibiotika, masuk ke dalam sel melalui kanal protein yang disebut porin. Jika porin mengalami mutasi sehingga fungsinya atau bentuknya terganggu akan mengakibatkan perlambatan masuknya obat ke dalam sel atau bahkan mencegah masuknya obat sehingga akan mengurangi konsentrasi obat pada target organ. Selain itu bakteri juga memiliki pompa efluks yang dapat mentransport obat ke luar sel. Resistensi terhadap banyak obat, seperti tetrasiklin, kloramfenikol, fluorokuinolon, macrolide, dan  $\beta$ -laktam, dimediasi oleh mekanisme pompa efluks.

Inaktivasi obat merupakan mekanisme umum kedua pada resistensi obat. Resistensi bakteri terhadap aminoglikosida dan Beta laktam umumnya disebabkan produksi enzim inaktivator atau laktamase. Variasi dari mekanisme ini adalah gagalnya sel bakteri mengaktivasi *prodrug*. Hal ini merupakan dasar resistensi isoniazid terhadap *M. Tuberculosis*.

Mekanisme resistensi obat yang ketiga adalah perubahan target organ. Hal ini disebabkan oleh mutasi (contoh: resistensi pada fluorokuinolon) atau modifikasi target (contoh: proteksi ribosom pada makrolid dan tetrasiklin). Resistensi obat lebih umum didapatkan secara transfer horizontal dari sel resisten ke sel sensitif, baik dengan transduksi, transformasi, atau konjugasi. Cara ini memungkinkan resistensi berjalan dengan cepat dan luas baik dengan replikasi strain resisten atau transfer gen resisten ke strain yang masih sensitif

### Mutasi-Seleksi

Mutasi dapat terjadi pada gen pengkode: (1) protein target, dengan mengubah struktur sehingga obat tidak dapat lagi terikat; (2) protein yang terlibat pada transport obat; (3) protein untuk aktivasi atau inaktivasi obat, terjadi pada *extended-spectrum- $\beta$ -lactamases*; (4) gen pengatur atau promotor yang mempengaruhi ekspresi target organ, transport protein, atau enzim inaktivator. Pada beberapa keadaan, mutasi tunggal dapat menghasilkan resistensi level tinggi. Sebagai contoh: mutasi titik di dalam daerah pengikat obat pada subunit RNA polimerase bakteri dapat menimbulkan resistensi level tinggi terhadap rifampin.

### Transfer Gen Horizontal

Transfer horizontal gen penyebab resistensi difasilitasi dan tergantung oleh elemen genetik dinamis. Proses ini difasilitasi oleh plasmid, *transducing phages*, elemen *transposable*, integron, dan *gene cassettes*. Elemen *transposable* terdiri dari tiga jenis: *insertion sequences*, transposon, dan *transposable phages*; dua pertama sangat penting terhadap timbulnya resistensi.

*Insertion sequences* adalah fragmen pendek DNA yang mengkode fungsi enzim yang penting untuk rekombinasi spesifik pada tempat-tempat tertentu dengan sekuens pengulangan inversi pada tiap-tiap ujungnya. Sekuens tersebut tidak berperan langsung terhadap timbulnya resistensi, tetapi berfungsi sebagai tempat terintegrasinya elemen yang dapat menimbulkan resistensi, seperti plasmid atau transposon.

Transposon adalah *insertion sequences* yang juga mengkode fungsi-fungsi terkait resistensi. Transposon dapat berpindah-pindah antara kromosom dan plasmid sehingga gen-gen resistensi dapat berpindah dengan leluasa dari sel induk ke sel penerima. Transposon merupakan elemen *mobile* yang dapat menyusun dirinya sehingga dapat berintegrasi ke dalam genom bakteri atau plasmid DNA (contoh dari plasmid ke plasmid, plasmid ke kromosom, dari plasmid ke kromosom, atau kromosom ke plasmid).

Integron merupakan elemen yang tidak *mobile* dan tidak dapat menggandakan diri, tetapi mereka dapat mengkode integrase dan menyediakan

tempat spesifik untuk *gene cassettes*. *Gene cassettes* adalah elemen pengkode penentu resistensi, umumnya tidak memiliki promotor dan dengan sekuens berulang *downstream*.

### 2.2.3 Aktivitas antimikroba in vitro

Aktivitas antimikroba diukur secara in vitro untuk menentukan potensi agen antibakteri terlarut, konsentrasinya pada cairan dan jaringan tubuh, dan mengetahui kerentanan mikroorganisme tertentu terhadap konsentrasi antimikroba tertentu.

Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikroba in vitro antara lain:

- pH lingkungan  
Beberapa obat lebih aktif pada suasana asam dan sebaliknya
- Komponen dari medium yang digunakan
  - Media kultur darah menghambat aminoglikosida
  - PABA pada ekstrak jaringan merupakan antagonis sulfonamid
  - Penambahan NaCl pada medium dapat meningkatkan deteksi *Staphylococcus aureus* yang resisten metisilin.
- Stabilitas obat
- Ukuran inokulum  
Populasi bakteri yang lebih kurang terhambat oleh antimikroba. Selain itu mutan resisten lebih cenderung muncul pada populasi yang lebih besar.
- Lama inkubasi  
Semakin lama masa inkubasi semakin tinggi kemungkinan munculnya mikroorganisme yang resisten.
- Aktivitas metabolisme mikroorganisme  
Organism yang aktif dan tumbuh lebih rentan dibandingkan dengan yang sedang dalam fase istirahat.

Untuk menentukan sensitivitas mikroorganisme patogen terhadap obat antimikrobia dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu metode dilusi dan difusi. Penggunaan kedua metode tersebut harus mengikuti metode yang sudah standar.

Salah satu metode standar yang dapat digunakan adalah metode *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*.

- Metode dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian bakteri uji diinokulasi pada media dan diinkubasi. Batas akhir yang diambil adalah kadar antimikroba terendah yang menghambat atau membunuh bakteri. Uji sensitivitas cara dilusi agar memerlukan waktu lebih lama dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Uji sensitivitas cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi tidak praktis dan jarang dipakai, namun kini ada cara yang lebih sederhana dan banyak digunakan yaitu *microdilution plate*.

- Metode difusi

Metode ini adalah yang paling sering digunakan, yakni dengan menggunakan metode difusi agar. Cakram kertas saring yang berisi sejumlah tertentu antimikroba ditempatkan pada permukaan medium padat yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji pada permukaannya. Setelah inkubasi, diameter zona hambat sekitar cakram diukur dan dijadikan ukuran kekuatan hambatan obat terhadap organisme uji. Metode ini dipengaruhi beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekular dan stabilitas obat). Meskipun demikian standarisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan untuk dilakukannya uji sensitivitas dengan baik.

## **2.2.4 Penisilin**

### **2.2.4.1 Sejarah**

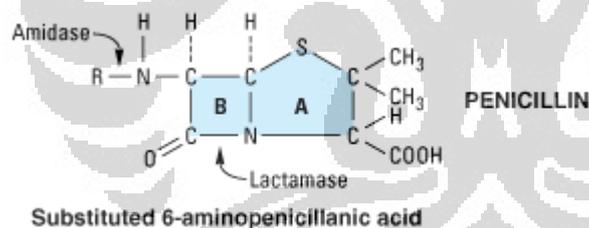
Lebih dari 80 tahun yang lalu, saat sedang mempelajari varian stafilokokus di laboratorium rumah sakit St. Mary's di London, Alexander Fleming menemukan, suatu jenis jamur yang mengkontaminasi kultur dapat menghasilkan substansi yang menyebabkan penghambatan pertumbuhan beberapa bakteri. Karena jamur

tersebut berasal dari genus *Penicillium*, maka Fleming memberi nama substansi tersebut penisilin. Satu dekade kemudian penisilin mulai dikembangkan sebagai agen terapeutik oleh sekelompok ilmuwan di Oxford University yang dikepalai Florey, Chain, dan Abraham. Pada tahun 1941, hasil penelitian tersebut mulai di aplikasikan pada pasien<sup>9</sup>.

Tahun 1942, 122 juta unit penisilin telah dibuat dan pada tahun yang sama percobaan klinis pertama telah dilakukan di Yale University dan Mayo Clinic di Amerika Serikat dengan hasil yang dramatis. Setelah itu terjadi ledakan produksi dan penggunaan penisilin di seluruh dunia, diperkirakan hingga tahun 1950 telah diproduksi sekitar 200 triliun unit penisilin atau sekitar 150 ton<sup>9</sup>. Setelah itu dalam beberapa dekade penisilin terus berkembang sebagai antibiotika paling banyak digunakan hingga saat ini.

#### 2.2.4.2 Struktur Kimia

Penisilin adalah salah satu obat antimikrobal golongan  $\beta$ -laktam (baca: beta-laktam). Semua jenis penisilin memiliki struktur seperti pada gambar 2.1.



**Gambar 2.2. Struktur Penisilin : inti asam 6-aminopenisilanik<sup>2</sup>**

Penisilin merupakan asam organik terdiri dari satu inti siklik dengan satu rantai samping. Inti siklik terdiri dari cincin tiazolidin(A) dan cincin betalaktam(B). Rantai samping (R) merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal. Dengan mengikat radikal pada gugus amino bebas tersebut akan diperoleh berbagai jenis penisilin, misalnya pada penisilin G, radikalnya adalah gugus benzil. Pengikatan radikal yang berbeda menyebabkan penisilin memiliki berbagai sifat farmakologis serta aktivitas antimikroba yang berbeda. Struktur inti penisilin yang disebut asam 6-aminopenisilanat sangat penting dalam aktivitas biologis penisilin. Jika cincin beta-laktam rusak akibat

pengaruh enzim betalaktamase, aktivitas antimikroba penisilin dapat berkurang secara signifikan<sup>2</sup>.

#### 2.2.4.3 Klasifikasi<sup>2</sup>

Penisilin dapat dibagi menjadi tiga golongan :

- **Penisilin**

Golongan ini memiliki aktivitas yang baik terutama terhadap organisme gram-positif, kokus gram-negatif, serta *non-beta-lactamase-producing anaerobes*. Golongan ini memiliki sedikit aktivitas terhadap batang gram-negatif serta mudah dihidrolisis oleh enzim beta-laktamase. Contoh penisilin golongan ini yang umum digunakan adalah penisilin G dan penisilin VK.

- **Penisilin anti-stafilokokus**

Golongan penisilin ini tahan terhadap enzim beta-laktamase yang dihasilkan oleh stafilokokus sehingga aktivitasnya baik terhadap stafilokokus dan streptokokus tetapi tidak baik terhadap enterokokus, bakteri anaerob, serta gram-negatif kokus dan batang. Contoh penisilin golongan ini yang umum digunakan adalah kloksasilin, dikloksasilin, nafsilin, dan **oksasilin**.

- **Penisilin dengan spektrum diperluas**

Obat golongan ini memiliki spektrum antibakteri penisilin serta memiliki aktivitas tambahan terhadap organisme gram-negatif. Seperti halnya penisilin, obat ini juga dapat di hidrolisis oleh enzim beta-laktamase. Contoh penisilin golongan ini yang umum digunakan adalah amoksilin, **amoksilin/asam klavulanat**, piperacillin, dan **tikarsilin**.

Penjelasan beberapa jenis penisilin :

- **Amoksilin**

Antibiotika ini memiliki kemampuan untuk menembus membran luar bakteri gram negatif sehingga dapat bekerja pada bakteri jenis ini. Amoksilin memiliki spektrum dan aktivitas yang sama dengan ampisilin

tetapi lebih baik diserap dalam usus sehingga memiliki kadar lebih tinggi dalam darah. Obat ini diberikan secara oral untuk mengobati infeksi saluran kening, sinusitis, otitis, dan infeksi saluran nafas bawah serta dapat diberikan juga untuk pasien carier *Salmonella* Thypi. Amoksilin adalah obat beta-laktam oral yang paling aktif terhadap pneumokokus yang resisten penisilin dan merupakan obat pilihan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri tersebut.<sup>2</sup>

- **Sulbenisilin**

Sulbenisilin adalah merupakan penisilin dengan spektrum diperluas, antibiotika ini termasuk karboksipenisilin seperti halnya karbenisilin dan tikarsilin. Antibiotika yang digunakan terhadap infeksi yang disebabkan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Proteus sp.* yang tidak menghasilkan beta-laktamase, serta infeksi saluran pernafasan bawah akut. Antibiotika ini diberikan secara injeksi intravena atau intramuskular.<sup>2</sup>

- **Amoksilin/asam klavulanat**

Antibiotika ini merupakan kombinasi antara Amoksilin dengan salah satu penghambat enzim beta-laktamase yaitu asam klavulanat. Selain memiliki aktivitas seperti amoksilin, dengan penambahan asam klavulanat memperluas aktivitas antibiotika ini sehingga dapat bekerja juga terhadap strain penghasil beta-laktamase termasuk strain *Staphylococcus aureus* dan juga beberapa strain bakteri gram-negatif penghasil beta-laktamase<sup>2</sup>.

- **Tikarsilin**

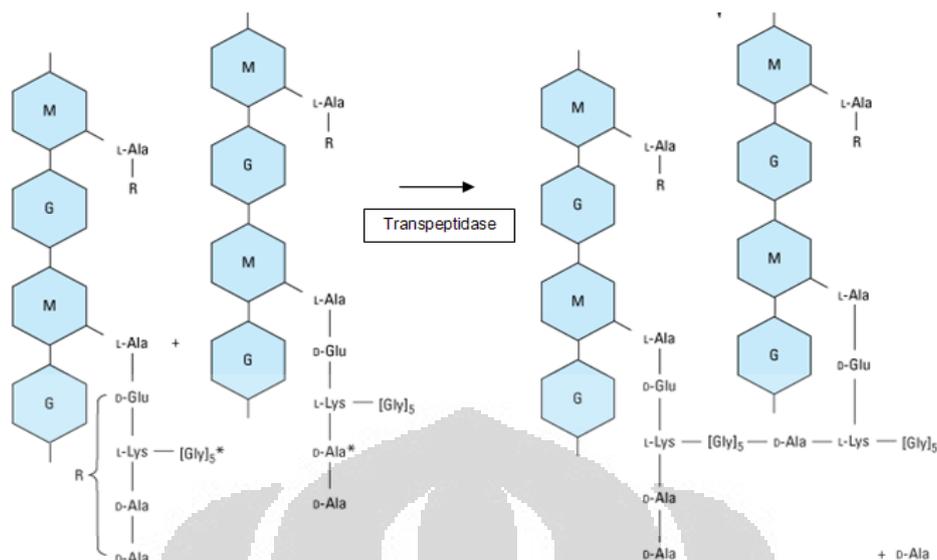
Antibiotika ini termasuk karboksipenisilin, memiliki aktivitas yang sama dengan karbenisilin tetapi efektif pada dosis yang lebih rendah. Tikarsilin memiliki spektrum yang lebih luas dibandingkan ampisilin diantaranya dapat bekerja terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan spesies enterobakter, tetapi aktivitasnya lebih rendah terhadap enterokokus<sup>2</sup>. Dalam literatur lain, tikarsilin digolongkan dalam penisilin antipseudomonas.<sup>9</sup>

- **Oksasilin**

Antibiotika ini diindikasikan terutama terhadap infeksi stafilocokus yang memproduksi beta-laktamase sekalipun streptokokus dan pneumokokus juga dapat diatasi dengan antibiotika ini. Oksasilin merupakan salah satu isoksazolil penisilin, dosis oral obat ini cocok untuk mengatasi infeksi stafilocokus sedang yang terlokalisasi. Semua isoksazolil penisilin relatif stabil terhadap asam dan diserap dengan baik di usus. Pada pemberian oral absorpsi obat ini dipengaruhi oleh makanan, oleh karena itu harus diberikan 1 jam sebelum atau setelah makan. Untuk infeksi stafilocokus sistemik yang serius, oksasilin dapat diberikan secara infus intravena intermiten<sup>2</sup>.

#### 2.2.4.4 Mekanisme aksi<sup>2</sup>

Seperti semua antibiotika beta-laktam lainnya, penisilin bekerja menghambat pertumbuhan bakteri dengan mempengaruhi reaksi transpeptidasi sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel membungkus seluruh bagian luar membran plasma dan sangat penting dalam mengatur ukuran sel, menjaga integritas sel serta mencegah lisis sel akibat tekanan osmotik yang tinggi. Dinding sel tersusun atas polimer ikatan silang yang kompleks dari polisakarida dan polipeptida, yang disebut peptidoglikan. Polisakarida terdiri atas gula amino, *N-acetylglucosamine* dan asam *N-acetylmuramic*. Peptida lima asam amino berikatan dengan gula asam *N-acetylmuramic*, peptida ini memiliki ujung berupa ikatan D-alanyl-D-alanin. Enzim Penisilin-Binding Protein (PBP) memutus ikatan alanin yang diteruskan terbentuknya ikatan silang rantai alanin dari empat rantai yang tersisa dengan asam amino gysin dari rantai peptida didekatnya. Ikatan silang tersebut yang menyebabkan terbentuknya dinding sel yang kokoh pada bakteri.(Gambar 2.3)



**Gambar 2.3. Reaksi Transpeptidase<sup>2</sup>**

Antibiotika beta-laktam yang memiliki struktur yang analog dengan rantai D-Ala-D-Ala alami dapat berikatan secara kovalen pada bagian aktif PBP. Hal tersebut menyebabkan terhambatnya reaksi transpeptidasi, menghentikan sintesis peptidoglikan, dan mengakibatkan kematian sel. Antibiotika beta-laktam dapat membunuh sel bakteri hanya jika bakteri tersebut tumbuh dan mensintesis dinding sel.

#### 2.2.4.5 Mekanisme Resistensi

Sekalipun semua bakteri yang ber dinding sel memiliki PBP, antibiotika beta-laktam tidak dapat membunuh ataupun menghambat pertumbuhan semua bakteri karena terdapat berbagai macam mekanisme terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika ini. Secara intrinsik beberapa organisme mungkin memiliki struktur PBP yang berbeda dengan target obat ini<sup>9</sup>. Selain itu organisme yang semula sensitif dapat berubah menjadi resisten karena empat mekanisme umum<sup>2</sup> :

1. Inaktivasi antibiotika oleh enzim beta-laktamase.
2. Modifikasi target PBP.
3. Kelemahan penetrasi obat pada target PBP.

#### 4. Eflux.

Produksi enzim beta-laktamase merupakan mekanisme paling umum terjadinya resistensi. Berbagai organisme mampu memproduksi berbagai jenis beta-laktamase, sekalipun sebagian besar organisme hanya memproduksi satu jenis beta-laktamase. Hingga saat ini terdapat ratusan jenis beta-laktamase telah teridentifikasi. Beta-laktamase dapat dibagi menjadi empat kelas, yaitu kelas A hingga D. Beta-laktamase kelas A adalah *extended-spectrum beta-laktamase* (ESBLs) mampu mendegradasi penisilin, beberapa sefalosporin, dan dalam beberapa kasus karbapenem. Beta-laktamase kelas A dan D dapat diatasi oleh penghambat beta-laktamase seperti klavulanat dan tazobaktam. Beta-laktamase kelas B merupakan  $Zn^{2+}$ -dependen enzim yang dapat menghancurkan semua beta-laktam kecuali aztreonam. Sedangkan kelas C beta-laktamase aktif terhadap sefalosporin. Pada umumnya bakteri gram-positif memproduksi dan mensekresi beta-laktamase dalam jumlah yang banyak, terutama penisilinase. Informasi yang mengkode penisilinase yang dihasilkan oleh stafilokokus berada didalam plasmid, dan hal ini memungkinkan pemindahan kemampuan tersebut oleh bakteriofaga ke bakteri lain<sup>9</sup>.

Organisme lain mempunyai sifat resisten terhadap beta-laktam dengan memodifikasi target PBP dengan meningkatkan berat molekul tinggi sehingga dapat menurunkan afinitas antibiotika. Modifikasi tersebut dapat terjadi melalui rekombinasi homolog antar gen PBP pada spesies bakteri yang berbeda<sup>9</sup>.

Resistensi yang terjadi karena kelemahan penetrasi obat pada target PBP hanya terjadi pada spesies gram-negatif karena organisme ini memiliki membran luar yang bersifat *impermeable*, hal ini tidak ditemukan pada organisme gram-positif. Beberapa antibiotika beta-laktam dapat melewati membran luar dan memasuki organisme gram-negatif melalui melalui kanal protein membran luar yang disebut porins. Hilangnya atau berkurangnya jumlah porins dapat menyebabkan obat tidak dapat memasuki sel organisme gram-negatif. Selain memiliki porins organisme gram-negatif juga memiliki pompa efflux, yang terdiri dari komponen protein sitoplasmik dan periplasmik yang secara efisien mentransportasi beberapa antibiotika beta-laktam dari periplasma kembali keluar membran luar<sup>9</sup>.

## 2.3 Kultur Darah<sup>10</sup>

### 2.3.1 Kepentingan Klinis

Keberadaan mikroorganisme yang hidup pada aliran darah pasien mempunyai kepentingan diagnostik dan prognostik yang substansial terhadap penyakit infeksi. Kultur darah positif menegakkan diagnosis dan mengkonfirmasi bahwa ada etiologi infeksi pada penyakit yang sedang diderita pasien. Lebih jauh lagi, hal ini juga memberi informasi mengenai identitas agen etiologik sehingga terapi antibiotika dapat dilakukan secara tepat. Dari sudut pandang prognosis, tumbuhnya patogen yang penting secara klinis dari kultur darah mengindikasikan adanya kegagalan pertahanan *host* untuk menahan infeksi pada lokasi primer atau kegagalan dokter dalam mengeradikasi fokus infeksi.

### 2.3.2 Pengambilan Spesimen

Pada orang sehat, hasil kultur spesimen darah yang diambil dengan baik akan steril. Walaupun mikroorganisme normal dari saluran napas dan cerna terkadang masuk ke darah, mereka dengan cepat akan dikeluarkan dari sistem retikuloendotelial. Kondisi transien ini sangat jarang mempengaruhi interpretasi hasil kultur darah. Jika kultur darah menunjukkan adanya mikroorganisme dan kemungkinan kontaminasi di eksklusi, maka fakta ini menunjukkan kemaknaan klinis yang besar. Kontaminasi kultur darah dengan flora normal kulit paling sering disebabkan karena kesalahan prosedur dalam pengambilan sampel. Oleh karena itu, teknik yang benar dalam melakukan kultur darah penting sekali.

Peraturan berikut ini bila dilakukan dengan benar akan memberikan hasil kultur darah yang dapat baik dan benar.<sup>3,11</sup>

1. Gunakan teknik aseptik yang ketat. Gunakan sarung tangan (tidak harus steril)
2. Gunakan *tourniquet* dan fiksasi vena. Lepas *tourniquet* ketika kulit sedang dipersiapkan
3. Setelah lokasi pungsi ditetapkan, bersihkan kulit dengan 70-95% *isopropyl alcohol* atau 70% etanol. Gunakan 2% *tinctur iodine* atau preparat *iodophor*, mulai pada daerah untuk pungsi vena dan bersihkan kulit dengan lingkaran konsentrik dari dalam ke luar. Biarkan preparat iodin basah di kulit paling

tidak 1 menit. Jangan sentuh kulit setelah dipersiapkan, kecuali dengan sarung tangan steril.

4. Pakai kembali tourniquet, lakukan pungsi vena. Untuk dewasa, ambil kurang lebih 20-30 ml darah per kultur. Untuk anak-anak, jumlah darah yang diambil tidak boleh lebih dari 1% dari total volume darah individu.
5. Kumpulkan 2-3 set per kultur darah.
6. Masukkan darah ke botol kultur darah aerobik dan anaerobik yang berlabel.
7. Inkubasi botol kultur dalam suhu 35-37 derajat *Celsius*.
8. Botol kultur darah harus dikirim ke Laboratorium dalam waktu dua jam atau kurang, sebab menunda untuk memasukkan botol kultur ke instrumen kultur darah monitoring yang berkelanjutan dapat menghambat deteksi pertumbuhan.

Rekomendasi Koleksi Spesimen dan Transportasi:<sup>3</sup>

- **Waktu pengambilan darah**

Hanya sedikit studi yang mencoba untuk menetapkan waktu yang optimal untuk melakukan kultur darah berhubungan dengan memaksimalkan waktu pulih patogen dari darah. Data eksperimen memperlihatkan bahwa influks bakteri di aliran darah diikuti oleh relai waktu kira-kira satu jam sebelum demam dan menggigil muncul. Walaupun sudah menjadi kebiasaan praktik untuk melakukan kultur darah pada interval 30-60 menit, Li et al menyatakan bahwa tidak ada perbedaan pada waktu pulih bakteri saat spesimen darah dibuat secara simultan atau dibuat saat lebih dari 24 jam. Thompson et al mendapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada laju kepositifan dari kultur darah yang dibuat sesuai dengan puncak terjadinya demam pada pasien.

Kultur darah sebaiknya dibuat secara simultan (atau dalam batasan waktu yang singkat). Pembuatan kultur darah dengan interval waktu panjang hanya diindikasikan ketika ada kepentingan untuk mendokumentasikan bakteremia yang berkelanjutan pada pasien yang dicurigai endokarditis infeksi atau infeksi endovaskular lainnya.

- **Jumlah kultur darah**

Pedoman terbaru jumlah kultur darah yang dianjurkan adalah membuat dua atau tiga set per episode. Kultur darah tunggal tidak boleh dilakukan pada pasien dewasa karena akan menyebabkan volum kultur darah yang tidak adekuat dan hasil dari kultur darah tunggal lebih sulit untuk diinterpretasikan. Kultur darah hendaknya tidak diulang dalam dua hingga lima hari setelah memulai terapi antibiotika karena darah tidak menjadi steril segera.

- **Volume kultur darah**

Volume darah yang akan dikultur merupakan variabel sangat penting dalam mendeteksi bakteremia atau fungemia. Untuk dewasa, direkomendasikan untuk mengambil volume untuk kultur darah sebanyak 20-30ml per kultur. Walaupun, dari penelitian-penelitian yang ada, makin besar volume darah, makin besar kemungkinan untuk mendeteksi bakteri/fungi dalam darah. Untuk anak-anak, volume darah yang diambil tidak melebihi 1% dari total volume darah.

- **Distribusi darah antara botol darah aerobik dan anaerobik**

Masih terdapat kontroversi mengenai penggunaan botol aerobik dan anaerobik dalam kultur darah. Beberapa penulis merekomendasikan untuk hanya menggunakan botol aerobik saja pada kultur rutin. Akan tetapi, studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan satu pasang botol kultur darah aerobik/anaerobik menghasilkan lebih banyak stafilokokus, anggota famili *Enterobacteriaceae*, dan anaerob dibandingkan dengan satu pasang botol kultur aerob saja. Karena masih terbatasnya data yang ada, direkomendasikan untuk menggunakan satu pasang botol kultur darah aerobik dan anaerobik pada kultur darah rutin.

- **Disinfeksi kulit dan pencegahan kontaminasi kultur darah**

Untuk meminimalisasi kontaminasi dengan flora kulit, situs venipunktur harus di disinfeksi. Beberapa jenis disinfektan yang selama ini digunakan antara lain: *rubbing alcohol* (70% isopropyl), tinktura iodin, povidin-iodin, iodofor, klorin

peroksida, dan klorheksidin glukonat. Beberapa studi yang membandingkan disinfektan-disinfektan tersebut menghasilkan beberapa kesimpulan, yaitu:

- Tinktura iodin, klorin peroksida, dan klorheksidin glukonat superior dibandingkan dengan preparat povidin iodin.
- Tinktura iodin dan klorheksidin glukonat memiliki kekuatan disinfeksi yang sama.

Preparat yang mengandung iodin membutuhkan waktu untuk bekerja sebagai disinfektan permukaan, yaitu 30 detik untuk tinktura iodin dan 1,5-2 menit untuk iodofor. Klorheksidin glukonat membutuhkan waktu yang kurang lebih sama dengan tinktura iodin, dengan tidak menyebabkan reaksi alergi dan tidak perlu dibersihkan dari kulit setelah pungsi vena selesai dilakukan. Kerugian utama dari klorheksidin glukonat adalah tidak boleh digunakan pada anak usia kurang dari 2 tahun.

- **Pengumpulan kultur darah**

Pengumpulan spesimen kultur darah harus sesuai dengan metode standar. Teknik antiseptik yang ketat harus dilakukan, dengan pengambilan darah harus dari vena. Kultur darah yang diambil dari alat akses intravaskular, seperti kateter dan *ports* berkaitan dengan laku kontaminasi yang lebih besar dibandingkan dengan kultur darah yang diambil dari pungsi vena. Walaupun terkadang perlu untuk diambil dari jalur intravena dan alat akses sejenisnya, kultur darah dari alat-alat tersebut harus berpasangan dengan kultur lain yang didapatkan dari pungsi vena untuk membantu interpretasi hasil positif yang didapatkan.

- **Transportasi spesimen ke laboratorium**

Inkubasi botol kultur dalam suhu 35-37 derajat *Celsius*. Botol kultur darah harus dikirim ke Laboratorium dalam waktu dua jam atau kurang, sebab menunda untuk memasukkan botol kultur ke instrumen kultur darah monitoring yang berkelanjutan dapat menghambat deteksi pertumbuhan.

- **Kriteria penolakan spesimen untuk kultur darah**

Spesimen kultur darah yang memenuhi kriteria berikut ini seharusnya ditolak dan dilakukan pengumpulan spesimen lainnya:

- Label salah atau tidak berlabel
- Botol rusak atau bocor
- Terdapat bekuan darah (*clotting*) pada tuba
- Tuba mengandung antikoagulan lain selain SPS

### 2.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen

Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen dari spesimen darah antara lain:

- **Volume darah**

Terdapat korelasi langsung antara volume darah yang dikultur dengan hasil yang terkait dengan jumlah *Coloni Forming Unit* (CFU) dalam mililiter pada darah dewasa. Makin besar volume darah, makin besar kemungkinan untuk mendeteksi bakteri/fungi dalam darah. Pediatrik seringkali memiliki jumlah mikroorganisme yang lebih banyak di dalam darah, dan hasil yang cukup memuaskan dapat dihasilkan dengan volume kultur darah yang lebih sedikit.

- **Rasio *blood-broth***

Darah manusia normal mengandung substansi yang menghambat pertumbuhan mikroba, antara lain lisozim, fagosit, antibodi, dan agen antimikroba (bila pasien menggunakan antimikroba sebelum pengambilan kultur darah). Untuk mereduksi konsentrasi faktor inhibitor, dan menghambat aktivitas inhibitoriknya, darah harus didilusi pada media *broth* dengan rasio *blood-broth* 1:5 sampai 1:10. Kegagalan untuk mempertahankan rasio ini dapat berakibat hasil kultur yang *false negative*. Spesimen darah pediatrik dapat di inokulasi pada vial pediatrik yang didesain untuk mempertahankan rasio *blood-broth* dengan volume darah yang lebih sedikit.

- **Media (Tipe, Indikasi/Formulasi)**

Berbagai formulasi medium *broth* tersedia untuk metode kultur darah konvensional dan otomatis. Medium basal yang luas digunakan antara lain *soybean-casein digest broth*. Sedangkan untuk menumbuhkan mikroorganisme aerobik dan anaerobik digunakan *brain heart infusion (BHI)*, *Columbia*, *Brucella*, *thiol*, *thioglycolate*, dan *supplemented peptone broth*.

- **Zat Tambahan ( Antikoagulan, Resin, Charcoal)**

Semua *broth* untuk kultur darah mengandung antikoagulan untuk menghambat pembentukan bekuan darah. Antikoagulan yang paling efektif, SPS (*sodium polyathenolsulfonate*), dapat menetralisasi lisozim, menghambat fagositosis, menginaktivasi beberapa jenis aminoglikosida, dan menghambat beberapa bagian kaskade komplemen.

Konsentrasi SPS berkisar 0,025-0,05%, walaupun beberapa sistem komersial menggunakan konsentrasi 0,006%. SPS juga dapat menghambat pertumbuhan beberapa bakteri, seperti spesies *Neisseria*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Moxarella catarrhalis*, dan *Garnerella vaginalis*. Walaupun demikian, SPS masih menjadi antikoagulan yang paling sering digunakan dan dapat meningkatkan laju dan kecepatan didaptkannya bakteri gram positif dan negatif dari darah.

Heparin, *Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (EDTA), dan *citrate* bersifat toksik terhadap mikroorganisme, sehingga darah tidak boleh diinokulasi pada tuba yang mengandung antikoagulan tersebut.

- **Kondisi Inkubasi**

- Temperatur

Kultur darah harus diinkubasi pada 35°C setelah pengambilan dan dikirim ke laboratorium. Walaupun penundaan inkubasi kultur setelah pengambilan spesimen tidak mempengaruhi hasil, penundaan harus diminimalisasi untuk mencegah pemanjangan waktu deteksi keberadaan mikroba.

- Atmosfir

Untuk dapat mengakomodir volume darah agar dapat diinokulasi ke botol, diperlukan kondisi vakum sebagian, sehingga botol kultur darah mengandung atmosfer pada bagian atas botol yang memiliki tekanan yang lebih rendah dari tekanan atmosfer.

- Lama Inkubasi

Untuk metode konvensional manual, inkubasi yang direkomendasikan adalah selama 7 hari (*Bartonella*, *Legionella*, *Brucella*, *Nocardia*) dan fungi dimporfik membutuhkan waktu yang lebih lama. Periode inkubasi standar untuk kultur darah rutin yang dikerjakan dengan sistem otomatis adalah 5 hari.

- **Agitasi**

Studi-studi mengindikasikan bahwa melakukan agitasi pada botol, terutama pada 24 jam pertama inkubasi, meningkatkan hasil dan kecepatan deteksi mikroorganisme pada botol aerobik yang mungkin disebabkan karena meningkatnya oksigensisasi dari medium *broth*. Agitasi dari botol anaerobik tidak mempengaruhi pertumbuhan bakteri.

- **Frekuensi Monitoring/subkultur**

Metode kultur konvensional membutuhkan pemeriksaan visual yang lebih sering dan setiap hari untuk membuktikan adanya pertumbuhan makroskopik. Pada beberapa sistem kultur darah manual, terutama yang menggunakan media agar yang menjadi bagian integral dari botol, membutuhkan inspeksi visual setiap hari untuk mendeteksi adanya pertumbuhan bakteri.

### 2.3.4 Kemaknaan Kultur Darah Positif

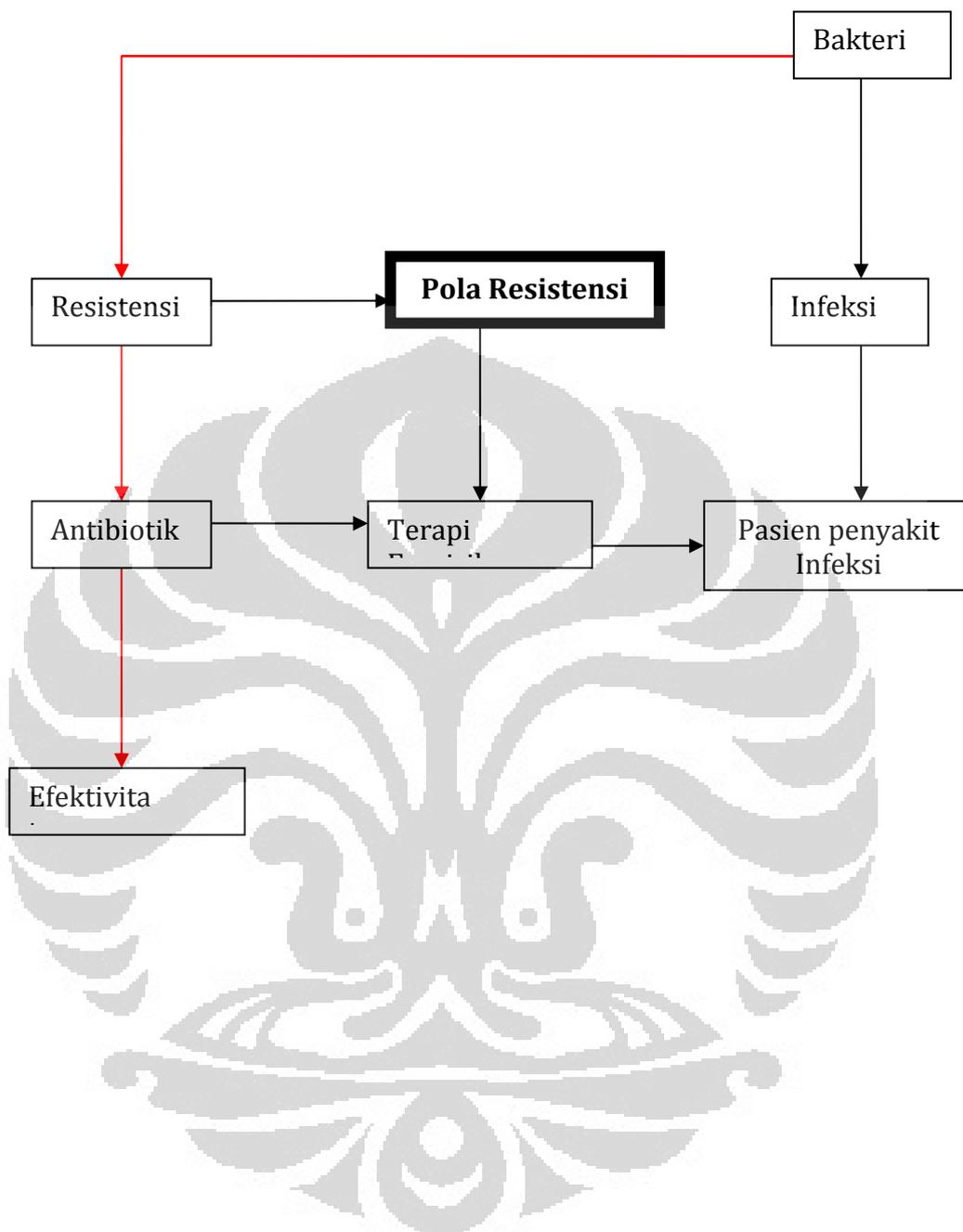
Penting untuk menentukan kemaknaan dari kultur darah yang positif. Kriteria-kriteria ini berguna untuk membedakan “*true positive*” dari spesimen yang terkontaminasi.<sup>3</sup>

1. Pertumbuhan organism yang sama pada kultur ulangan yang diambil pada waktu yang berbeda pada tempat anatomis yang berbeda menunjukkan "*true bacteremia*"
2. Pertumbuhan organisme yang berbeda pada botol kultur yang berbeda dapat merupakan kontaminasi tapi terkadang dapat mengikuti masalah klinis, seperti fistula enterovaskuler.
3. Pertumbuhan flora normal kulit, seperti *Staphylococcus epidermidis*, difteroid (*Corynebacteria* dan *Propionibacteria*), atau kokus gram positif anaerob, hanya pada satu dari beberapa kultur merupakan kontaminasi. Pertumbuhan dari bakteri-bakteri tersebut pada lebih dari satu kultur atau spesimen dari pasien dengan penggunaan protesis vaskular meningkatkan kemungkinan bakteremia bermakna secara klinis.
4. Organisme seperti *Streptokokus viridians* atau enterokokus lebih sering tumbuh pada kultur darah dari pasien suspek endokarditis, dan batang gram negatif seperti *E.coli* pada kultur darah dari pasien dengan klinis sepsis gram negatif; Oleh sebab itu, jika organisme yang "diharapkan" ditemukan, maka hal itu lebih bermakna secara etiologis.

Terlihat bahwa spesies bakteri tumbuh pada kultur darah dalam beberapa waktu. Yang paling sering ditemukan: *Staphylococcus*, termasuk *S.aureus*, *S.viridans*, Enterokokus, termasuk *E. faecalis*, bakteri enterik gram negatif, termasuk *E.Coli* dan *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, pneumokokus, dan *H.influenza*. Spesies *Kandida*, beberapa ragi, dan beberapa fungi bifasik seperti *Histoplasma capsulatum* tumbuh juga dalam kultur darah. Selain itu, fungi sangat jarang dapat diisolasi dari darah. Sitomegalovirus dan herpes simpleks virus terkadang dapat dikultur dari darah

Pada sebagian besar tipe bakteremia, pemeriksaan sediaan hapus langsung tidak berguna. Pemeriksaan teliti dengan pewarnaan gram dari *buffy coat* darah yang telah diberi antikoagulan akan seringkali menunjukkan bakteri pada pasien dengan infeksi *S.aureus*, sepsis klostridial, atau demam berulan

## 2.4. Kerangka Konseptual



### 3. METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1. Desain Penelitian

Desain penelitian dalam penelitian ini adalah desain *cross-sectional* (potong lintang) dengan menggunakan data sekunder, yaitu data hasil uji kepekaan bakteri yang diisolasi dari spesimen/isolat darah yang diperiksa di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI (LMK-FKUI) pada tahun 2001-2006 dalam bentuk *software* WHONet 5.4. .

#### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penelitian dimulai dari bulan Juli 2007 sampai dengan bulan Juli 2009

#### 3.3. Populasi Penelitian

##### 3.3.1. Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah data berbagai isolat di LMK FKUI dengan bakteri positif yang telah diuji kepekaanya terhadap antibiotika.

##### 3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah sampel darah dengan bakteri positif di LMK FKUI pada periode tahun 2001-2006 yang telah diuji kepekaanya terhadap antibiotika golongan penisilin.

#### 3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel adalah seluruh anggota populasi terjangkau yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.5. Besar Sampel

Besar sampel (n) minimum untuk penelitian ini diperkirakan dengan menggunakan rumus:<sup>12</sup>

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times PQ}{d^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel

$z_{\alpha}$  = deviat baku normal untuk  $\alpha = 1.96$  ( $\alpha = 0,05$ ;  $z_{\alpha}$  dua arah)

P = proporsi = 0.5

Q = 1-P = 0,5

d = tingkat ketepatan absolut = 0,1

Sehingga akan didapatkan perhitungan sebagai berikut:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times (0,5 \times 0,5)}{(0,1)^2} = 96,04 \approx 96 \text{ orang}$$

Jadi, sampel jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah sebanyak 96 isolat darah yang dilakukan uji resistensi.

### 3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.6.1 Kriteria Inklusi

Karakteristik yang harus dipenuhi subyek dalam penelitian ini adalah

1. Data berasal dari kultur darah positif yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI dari bulan Januari 2001- Desember 2006.
2. Data kultur positif yang dilakukan uji kepekaannya terhadap golongan penisilin.

#### 3.6.2 Kriteria Eksklusi

Subyek yang telah memenuhi kriteria inklusi di atas akan tidak diikutsertakan dalam penelitian ini apabila:

1. Data suatu jenis bakteri yang ditemukan kurang dari 10 isolat dalam 3 tahun berturut-turut
2. Data resistensi antibiotika tidak lengkap selama 5 tahun berturut-turut

3. Jumlah isolat yang diuji kurang dari 10 isolat dalam 2 tahun berturut-turut

### 3.7. Cara Kerja

Cara kerja peneliti dalam melakukan penelitian ini, yaitu:

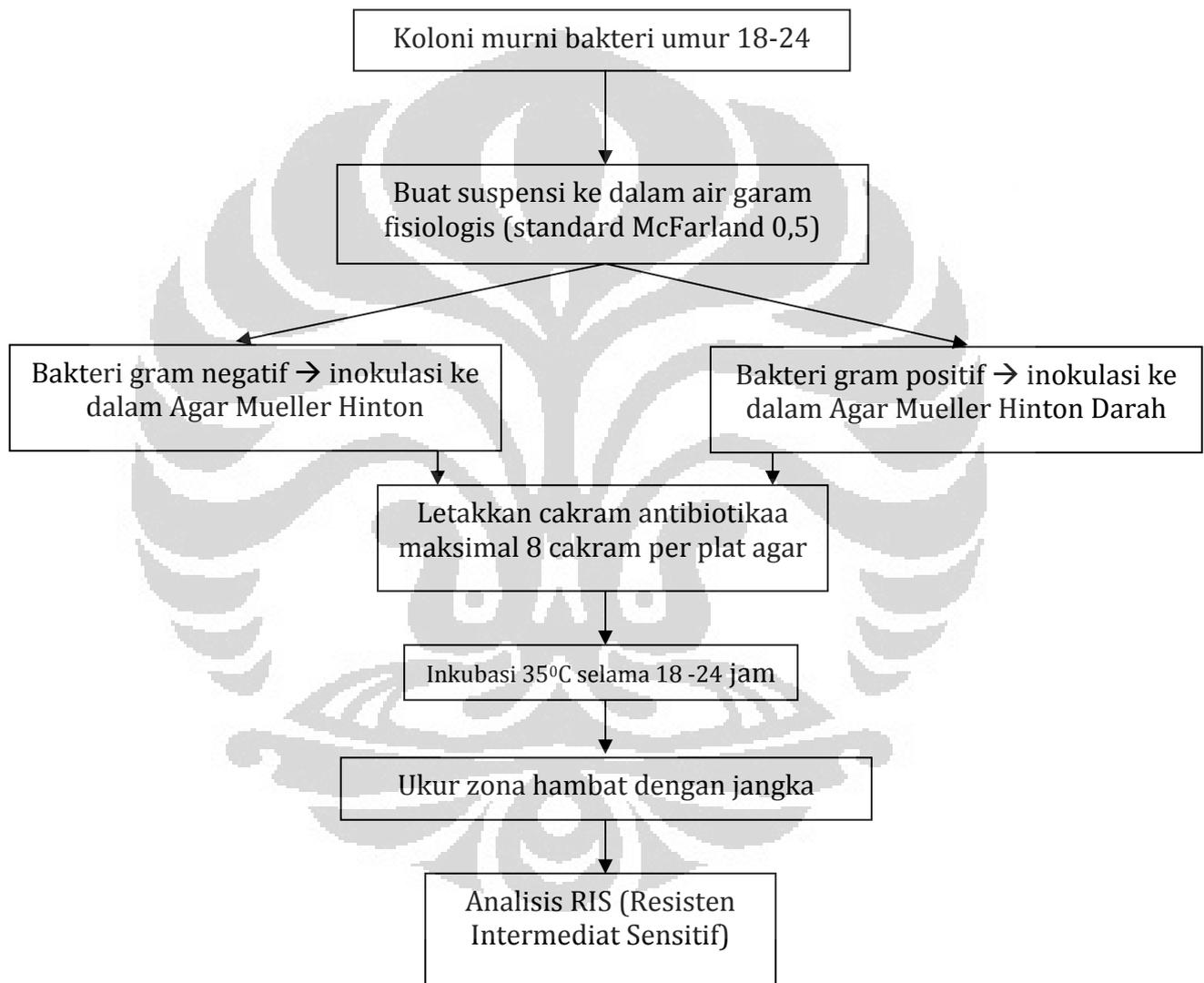
- a. Diambil data sekunder daftar bakteri yang didapat dari berbagai spesimen di LMK-FKUI dari Januari 2001- Desember 2006.
- b. Data isolat bakteri kemudian diolah dengan menggunakan piranti lunak WHONET 5.4. Diambil data yang berasal dari spesimen darah yang dilakukan uji kepekaan terhadap antibiotika golongan penisilin, kemudian data dipilah berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
- c. Isolat bakteri yang jumlahnya kurang menurut kriteria inklusi dan eksklusi atau bakteri dengan data spesies yang tidak spesifik, misalnya, *Klebsiella sp*, *Haemophylus sp*, dijadikan satu menjadi organisme lain.
- d. Dianalisisnya data hasil pemeriksaan uji resistensi terhadap antibiotika golongan penisilin selama tahun 2001-2006.

Data sekunder pada penelitian ini berasal dari hasil uji resistensi terhadap berbagai isolat darah yang dikirim ke LMK FKUI selama periode 2001-2006. Uji resistensi bakteri terhadap antibiotika dilakukan dengan metode difusi sesuai ketentuan CLSI, sebagai berikut (tidak dikerjakan oleh peneliti):

#### 1. Alat dan bahan:

- **Alat-alat:**
  - a. Inkubator
  - b. Ose/sengkelit
  - c. Lampu spirtus
  - d. Tabung + rak
  - e. Pinset
  - f. Usap kapas steril
  - g. Jangka sorong

- **Bahan:**
  - a. Agar Mueller Hinton
  - b. Agar Mueller Hinton Darah
  - c. Air garam fisiologis steril
  - d. Larutan McFarland 0,5
  - e. Cakram antibiotika



## 2. Medium

Berdasarkan CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) media yang digunakan Mueller-Hinton Agar dengan tebal 4 mm. Untuk bakteri tertentu:

- *Streptococcus sp.* menggunakan agar Mueller-Hinton ditambah darah domba 5%
- *Neisseria gonorrhoeae* menggunakan agar coklat
- *Haemophilus influenzae* menggunakan agar coklat
- Medium disimpan pada 4<sup>0</sup>C sampai satu jam sebelum digunakan , medium dikeluarkan ke suhu kamar dan diletakkan terbalik untuk pengeringan

### 3. Cara Pemeriksaan

Menggunakan metode agar difusi cakram dan dilakukan cara Kirby-Bauer (*Standard Single Disc Method*).

- Biakan bakteri murni yang berumur 24 jam dibuat suspensi ke dalam 2,5 ml NaCl fisiologis sampai kekeruhan mencapai McFarland 0,5
- Swab kapas dicelupkan ke dalam suspensi bakteri lalu diperas dengan cara menekan dan memutar swab kapas pada dinding tabung diluar cairan sebanyak dua kali, lalu diusapkan pada lempeng agar Mueller-Hinton secara merata ke seluruh permukaan agar.
- Biakan bakteri pada lempeng agar ini dibiarkan mengering selama 4-5 menit (tidak boleh lebih dari 15 menit).
- Kemudian letakkan cakram antibiotika pada lempeng agar menggunakan pinset atau *dispenser disc*. Pada plat agar berdiameter 10 cm dapat diletakkan sebanyak 6 cakram antibiotika.
- Selanjutnya lempeng agar tersebut diinkubasi pada suhu 35<sup>0</sup>C selama 18-24 jam.
- Keesokan harinya dilihat ada tidaknya zona hambatan yang terbentuk di sekitar cakram antibiotika.
- Pemeriksaan harus diulang bila biakan bakteri:
  - tidak tumbuh merata.
  - Terkontaminasi.
  - belum tumbuh, eramkan lagi selama 48 jam.
- Untuk kuman yang memerlukan CO<sub>2</sub>, inkubasi dilakukan dengan pada inkubator CO<sub>2</sub> atau *Candle Jar*.

- Untuk kuman-kuman: *Streptococcus pneumoniae*, MRSA pembacaan dilakukan setelah 20-24 jam.

#### 4. Penulisan dan Interpretasi hasil

- a. Pengukuran zona hambatan dengan menggunakan alat ukur geser (Caliper) atau penggaris pada zona yang jernih.
- b. Interpretasi hasil  
Pembacaan dan evaluasi kepekaan mengikuti petunjuk tabel yang dibuat oleh CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*), yaitu S (Sensitif), I (Intermediat), dan R (Resisten).

#### 3.8. Definisi Operasional

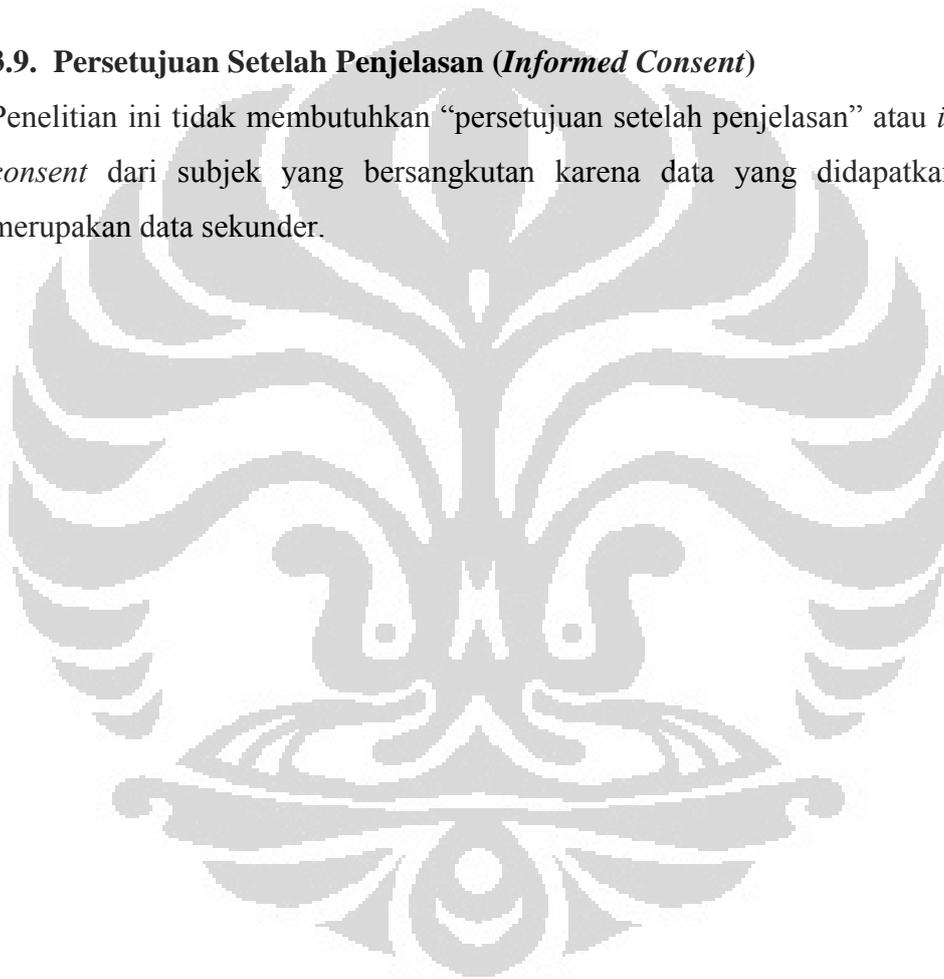
Dalam penelitian ini peneliti menggunakan istilah-istilah yang didefinisikan sebagai berikut:

- Antibiotika :Substansi antibakteri yang menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri.
- Penisilin :Salah satu golongan antibiotika beta-laktam .
- Resistensi :Kegagalan antimikroba/antibiotika bekerja terhadap suatu bakteri tertentu.
- Bakteremia :Keberadaan bakteri dalam aliran darah
- Bakteri resisten :Bakteri yang tidak dapat dihambat pertumbuhannya atau dibunuh oleh antibiotika tertentu
- Bakteri sensitif :Bakteri yang dapat dihambat pertumbuhannya atau dibunuh oleh antibiotok yang dimaksud
- Infeksi aliran darah (*bloodstream infection*): Infeksi yang berhubungan dengan bakteremia.
- Kultur : 1) Pertumbuhan mikroorganisme yang disengaja, pada lingkungan yang di kontrol, dengan tujuan untuk mengidentifikasi atau studi ilmiah lainnya, atau untuk komersial dan atau penggunaan pengobatan.

- Kultur darah : Hasil perumbuhan bakteri yang disengaja. : Spesimen darah yang digunakan untuk kultur bakteri
- WHONET 5.4 : Piranti lunak yang diterbitkan oleh WHO dan dapat menganalisis data hasil pemeriksaan mikrobiologi di di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI.

### 3.9. Persetujuan Setelah Penjelasan (*Informed Consent*)

Penelitian ini tidak membutuhkan “persetujuan setelah penjelasan” atau *informed consent* dari subjek yang bersangkutan karena data yang didapatkan sudah merupakan data sekunder.



## 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil

#### 4.1.1. Bakteri pada kultur darah di LMK-FKUI 2001-2006

Jumlah seluruh isolat dari spesimen darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI selama kurun waktu tahun 2001-2006 berjumlah 791 isolat yang berasal dari 770 pasien dengan bakterimia positif. Dari seluruh jumlah isolat tersebut bakteri gram negatif yang diisolasi adalah 525 isolat sedangkan bakteri gram positif 266 isolat. Dari tahun 2001 hingga 2006 jumlah isolat bakteri yang diisolasi dari spesimen darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI secara umum mengalami penurunan. (tabel 4.1).

Dari 525 isolat bakteri gram-negatif yang ditemukan selama kurun waktu tahun 2001-2006 bakteri terbanyak adalah *Acinetobacter anitratus*(16,3%), *Klebsiella pneumoniae*(9,36%), *Pseudomonas aeruginosa*(12,77%), dan *Salmonella Typhi*(5,31%). Sedangkan dari 266 isolat bakteri gram positif bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus epidermidis* (24,65%) dan *Staphylococcus aureus*(6,19). (tabel 4.1)

**Tabel 4.1. Sebaran isolat bakteri gram positif dan negatif dari darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI, Tahun 2001-2006**

Nama Bakteri	2001	2002	2003	2004	2005	2006	total	%
<b>Gram negative</b>								
<i>Acinetobacter anitratus</i>	19	59	32	8	7	5	129	16,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	24	9	12	5	4	74	9,36
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	43	27	10	6	2	101	12,77
<i>Salmonella Typhi</i>	11	8	4	9	7	3	42	5,31
Lain-lain							62	7,84
Total gram negative							525	66,27
<b>Gram positif</b>								
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	11	11	3	9	4	49	6,19
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	58	53	31	28	20	9	195	24,65
Lain-lain							22	2,78
Total gram positif							266	33,63

Pada penelitian ini diperoleh juga bakteri gram negatif lain yaitu *Acinetobacter sp.* (0,38%). *Alcaligenes faecalis* (5.15%), *Burkholderia (Pseudo.)*

*mallei* (0,13%) *Enterobacter aerogenes* (6,19%) , *Enterobacter cloacae* (0,13%), *Enterobacter gergoviae* (0,88%), *Enterobacter sp.* (0,13%), *Escherichia coli* (3,41%), *Klebsiella oxytoca* (2,02%), *Moraxella catarrhalis* (0,13%), *Proteus mirabilis* (0,76%), *Proteus vulgaris* (0,25%), *Pseudomonas sp* (1,14%), *Salmonella Paratyphi A* (0,76%), *Serratia liquefaciens* (0,38%), *Serratia marcescens* (0,25%), *Shigella sonnei* (0,13%), *Yersinia pseudotuberculosis* (0,25%), *Corynebacterium sp.* (0,76%). Sedangkan bakteri gram positif yang juga didapatkan adalah *Staphylococcus saprophyticus* (0,13%), *Streptococcus viridans* (1,01%), *Streptococcus, beta-haemolytic* (0,38%), dan *Streptococcus, gamma-haemolytic* (0,51%).

Dari enam bakteri dengan jumlah terbanyak, dilihat hasil uji resistensinya setiap periode 2001-2002, 2003-2004, dan 2005-2006. Hasil uji resistensi terhadap amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin ditampilkan pada tabel 4.2.

**Tabel 4.2 Hasil uji resistensi beberapa bakteri yang diisolasi dari darah di LMK FKUI pada 3 periode selama tahun 2001-2006 terhadap sulbenisilin, tikarsilin dan oksasilin**

Nama Bakteri	Tahun	sulbenisilin				tikarsilin				oksasilin			
		n	%R	%I	%S	n	%R	%I	%S	N	%R	%I	%S
<i>Acinetobacter anitratus</i>	2001-2002					71	64.8	8.5	26.8				
	2003-2004					40	77.5	2.5	20				
	2005-2006					12	41.7	8.3	50				
<i>Salmonella typhi</i>	2001-2002	19	0	0	100	14	0	0	100				
	2003-2004	13	0	0	100	13	0	0	100				
	2005-2006					10	0	10	90				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2001-2002					42	69	0	31				
	2003-2004					37	81.1	0	18.9				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2001-2002	39	71.8	5.1	23.1	30	80	0	20				
	2003-2004	20	70	10	20	21	85.7	9.5	4.8				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2001-2002	111	18	4.5	77.5	12	8.3	16.7	75	97	45.4	0	54.6
	2003-2004	59	15.3	8.5	76.3					51	54.9	0	45.1
	2005-2006	27	29.6	3.7	66.7					28	57.1	0	42.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	2001-2002	23	8.7	4.3	87					22	31.8	0	68.2
	2003-2004	14	7.1	7.1	85.7					14	0	7.1	92.9
	2005-2006	10	20	10	70					12	25	0	75

Selain diuji terhadap sulbenisilin, tikarsilin dan oksasilin, keenam bakteri tersebut dilihat juga hasil uji resistensinya terhadap amoksilin dan amoksilin/asam klavulanat. Hasil uji resistensi ditampilkan pada table 4.3.

**Tabel 4.3 Hasil uji resistensi beberapa bakteri yang diisolasi dari darah di LMK FKUI pada 3 periode selama tahun 2001-2006 terhadap amoksilin dan amoksilin/asam klavulanat**

Nama Bakteri	Tahun	amoksilin				amoksilin/asam klavulanat			
		N	%R	%I	%S	n	%R	%I	%S
<i>Acinetobacter anitratus</i>	2001-2002					55	70.9	5.5	23.6
	2003-2004					40	67.5	7.5	25
<i>Salmonella typhi</i>	2001-2002	18	11.1	0	88.9	11	0	0	100
	2003-2004	13	0	7.7	92.3				
	2005-2006	10	0	0	100				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2001-2002					43	83.7	7	9.3
	2003-2004					35	77.1	2.9	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2001-2002	39	92.3	2.6	5.1	25	12	28	60
	2003-2004	21	90.5	0	9.5	17	17.6	23.5	58.8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2001-2002	111	51.4	14.4	34.2	59	16.9	0	83.1
	2003-2004	59	37.3	18.6	44.1	48	22.9	0	77.1
	2005-2006	29	44.8	17.2	37.9				
<i>Staphylococcus aureus</i>	2001-2002	23	30.4	21.7	47.8	12	25	0	75
	2003-2004	14	50	0	50	12	8.3	0	91.7
	2005-2006	13	53.8	7.7	38.5				

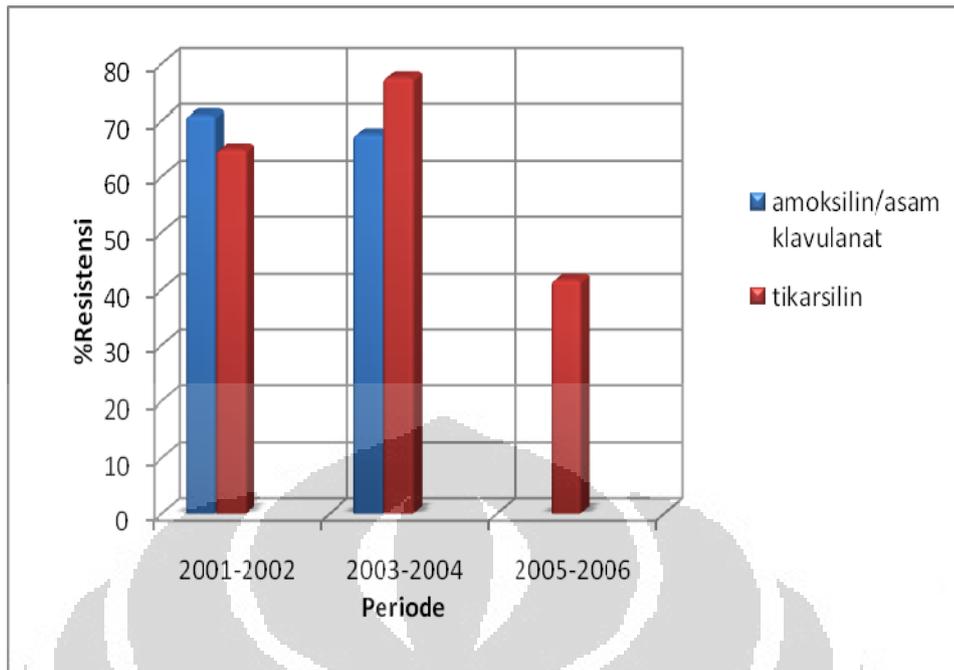
Dari tabel 4.2 dan tabel 4.3 dapat dilihat bahwa tidak semua bakteri gram positif dan gram negatif yang diisolasi dengan jumlah terbanyak, diuji kepekaannya terhadap kelima antibiotika amoksilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin, oksasilin dan sulbenisilin pada semua periode, kecuali *Staphylococcus epidermidis* pada periode tahun 2001-2002. Pada periode tahun tertentu dan pada bakteri tertentu analisis pola resistensi tidak dapat dilakukan karena jumlah isolat yang kurang dari 10. *Acinetobacter anitratus* diuji kepekaannya terhadap amoksilin/ asam klavulanat pada 2 periode (2001-2002 dan 2003-2004), dan terhadap tikarsilin pada ketiga periode. *Klebsiella pneumoniae* diuji kepekaannya pada 2 periode (2001-2002 dan 2003-2004) terhadap amoksilin, sulbenisilin,

amoksilin/ asam klavulanat dan tikarsilin. *Pseudomonas aeruginosa* diuji kepekaanya pada 2 periode terhadap (2001-2002 dan 2003-2004) terhadap tikarsilin dan amoksilin/asm klavulanat. *Salmonella Typhi* diuji kepekaannya terhadap tikarsilin dan amoksilin pada ketiga periode, sedangkan terhadap sulbenisilin hanya diuji pada 2 periode (2001-2002 dan 2003-2004) dan terhadap amoksilin/asam klavulanat hanya diuji pada 1 periode (2001-2002). Hanya *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* yang diuji kepekaanya terhadap oksasilin dan dilakukan pada ketiga periode. *Staphylococcus epidermidis* juga diuji kepekaannya terhadap amoksilin dan sulbenisilin pada 3 periode, terhadap amoksilin/ asam klavulanat pada 2 periode (2001-2002 dan 2003-2004) sedangkan terhadap tikarsilin diuji kepekaannya pada tiga periode namun hanya pada periode 2001-2002 yang jumlah isolatnya lebih dari 10 isolat. *Staphylococcus aureus* selain diuji terhadap oksasilin, juga diuji kepekaanya terhadap amoksilin dan sulbenisilin pada ketiga periode sedangkan terhadap amoksilin/ asam klavulanat pada 2 periode (2001-2002 dan 2003-2004).

#### **4.1.2. Pola Resistensi *Acinetobacter anitratus* terhadap amokisilin/asam klavulanat, dan tikarsilin 2001-2006**

Dari seluruh isolat *Acinetobacter anitratus* yang diisolasi dari spesimen darah selama tahun 2001 hingga 2006. Terhadap amoksilin/asam klavulanat pada periode 2001-2002 didapatkan 70,9% dari 55 isolat telah resisten dan 67,5% dari 40 isolat pada periode 2003-2004. Pada periode 2001-2002 didapatkan 64,8% dari 71 isolat telah resisten terhadap tikarsilin , 77,5% dari 40 isolat pada periode 2003-2004, dan 41,7% dari 12 periode 2005-2006.(tabel 4.2 dan 4.3)

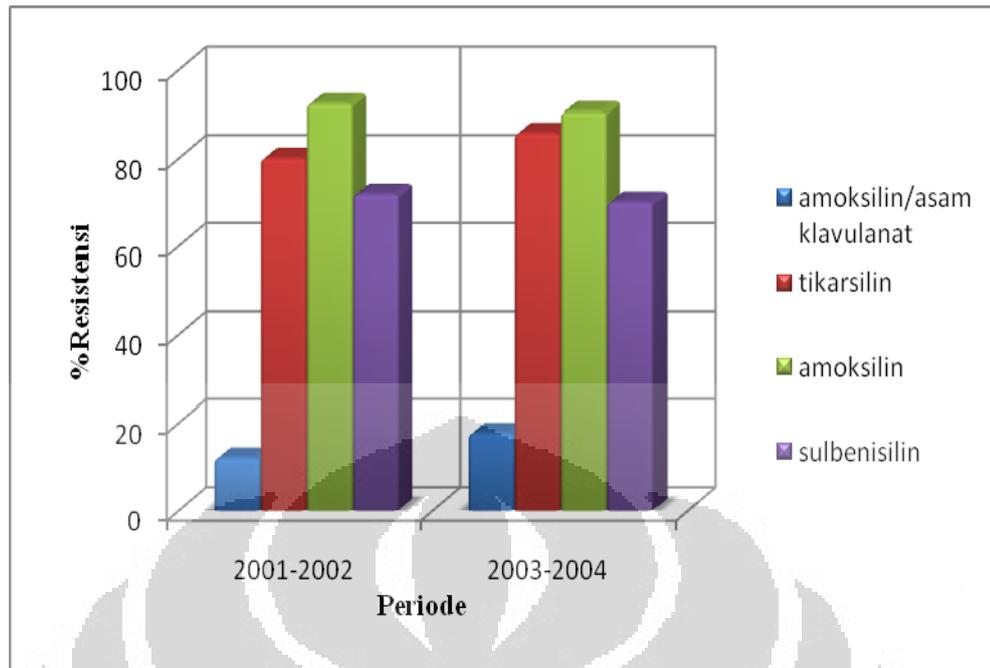
Pada gambar 4.1 ditunjukkan bahwa resistensi *Acinetobacter anitratus* terhadap amoksilin/asam klavulanat berkisar antara 67,5-70,9% dengan pola sedikit menurun sedangkan terhadap tikarsilin berkisar antara 41,8-77,5% dengan pola berfluktuasi.



**Gambar 4.1. Pola resistensi *Acinetobacter anitratus* terhadap antibiotika amoksilin/asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006**

#### **4.1.3. Pola Resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap amoksilin, sulbenislin, amoksilin/asam klavulanat, dan tikarsilin 2001-2004**

*Klebsiella pneumoniae* yang diisolasi dari spesimen darah pada tahun 2001-2006 berjumlah 9,36% dari seluruh isolat namun hanya dapat dianalisis pola resistensinya hingga tahun 2004. Dari hasil uji kepekaanya terhadap amoksilin didapatkan jumlah isolat yang telah resisten sebanyak 92,3% dari 39 isolat pada periode 2001-2002 dan 90,5% dari 21 isolat pada periode berikutnya. Jumlah isolat yang telah resisten terhadap sulbenisilin 71,8% dari 39 isolat pada periode 2001-2002 dan 70% dari 20 isolat pada periode berikutnya. Isolat yang resisten terhadap amoksilin/asam klavulanat pada periode 2001-2002 adalah 12% dari 25 isolat, dan 17,6% dari 17 isolat pada periode 2003-2004 . Isolat yang diuji kepekaanya terhadap tikarsilin pada periode 2001-2002 sebanyak 30 isolat dengan 80% diantaranya telah resisten, pada periode 2003-2004 terdapat 85,7% dari 21 isolat telah resisten. (tabel 4.2 dan 4.3)

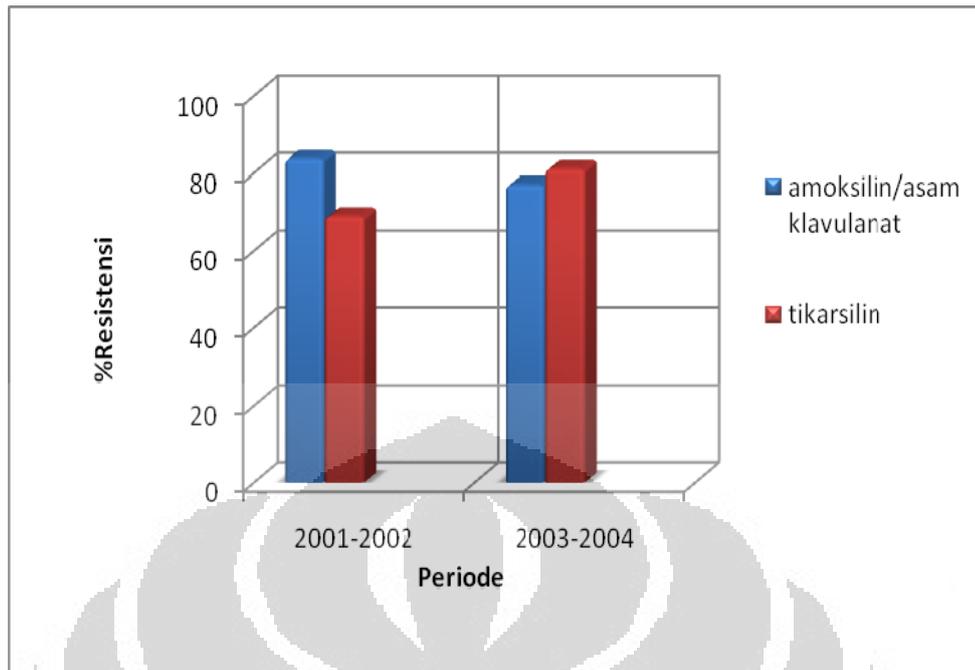


**Gambar 4.2. Pola resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotika amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2004**

Resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap tikarsilin dan amoksilin/asam klavulanat selama 2001-2004 masing-masing berkisar antara 80-85,7% dan 12-17,6% dengan pola yang sedikit meningkat. Sedangkan *Klebsiella pneumoniae* terhadap amoksilin dan sulbenisilin masing-masing berkisar antara 90,5-92,3% dan 70-71,8% dengan pola yang sedikit menurun. (Gambar 4.2)

#### **4.1.4. Pola Resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap amoksilin/asam klavulanat, dan tikarsilin 2001-2004**

*Pseudomonas aeruginosa* yang diisolasi dari spesimen darah pada tahun 2001-2006 berjumlah 12,77% dari seluruh isolat, namun seperti halnya *Klebsiella pneumoniae* analisis pola resistensinya hanya dapat dilakukan hingga tahun 2004... Terhadap amoksilin/asam klavulanat pada periode 2001-2002 didapat sebanyak 83,7% dari 43 isolat telah resisten dan sebanyak 77,1% dari 35 isolat telah resisten pada periode 2003-2004. Terhadap tikarsilin pada periode 2001-2002 sebanyak 69% dari 42 isolat telah resisten, dan sebanyak 81,1% dari 37 isolat telah resisten pada periode berikutnya. (tabel 4.2 dan 4.3)

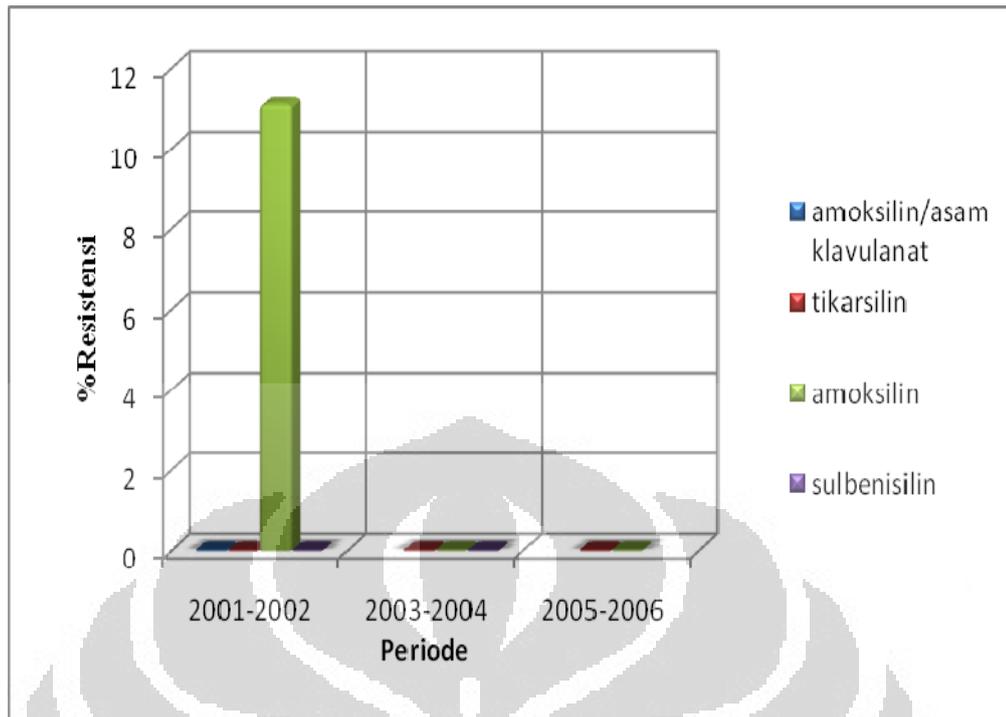


**Gambar 4. 3. Pola resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap antibiotika amoksilin/asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2004**

Resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap amoksilin/asam klavulanat tahun 2001-2004 antara 77,1-83,7%.

#### **4.1.5. Pola Resistensi *Salmonella Typhi* terhadap amoksilin, sulbenislin, amokisilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin 2001-2006**

*Salmonella Typhi* yang diisolasi dari spesimen darah pada tahun 2001-2006 sebanyak 5,31% dari seluruh isolat darah. Hasil uji kepekaanya terhadap amoksilin pada ketiga periode didapatkan 11,15% dari 18 isolat telah resisten pada periode 2001-2002, pada periode lain tidak ditemukan isolat yang resisten. Tidak terdapat isolat yang resisten terhadap amoksilin/asam klavulanat pada periode 2001-2002. Demikian halnya resistensinya terhadap tikarsilin dan sulbenisilin selama 3 periode. (tabel 4.2, 4.3, dan gambar 4.4)

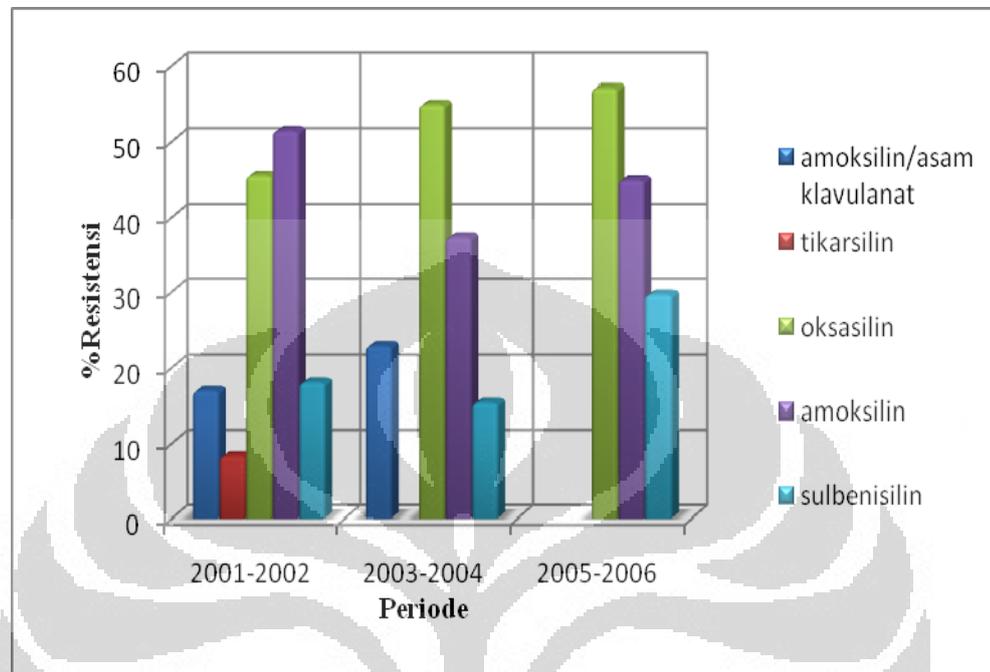


**Gambar 4. 4. Pola resistensi *Salmonella Typhi* terhadap antibiotika amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat dan tikarsilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2004**

#### **4.1.6. Pola Resistensi *Staphylococcus epidermidis* terhadap amoksilin, sulbenisilin, amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin 2001-2006**

*Staphylococcus epidermidis* yang diisolasi dari spesimen darah pada tahun 2001-2006 berjumlah 24,65% dari seluruh isolat. Hasil uji kepekaanya terhadap amoksilin didapatkan jumlah isolat yang telah resisten sebanyak 51,4% dari 111 isolat pada periode 2001-2002, 37,3% dari 59 isolat pada periode 2003-2004 dan 44,8% dari 29 isolat pada periode berikutnya. Terhadap sulbenisilin didapatkan jumlah isolat yang telah resisten sebanyak 18% dari 111 isolat pada periode 2001-2002, 15,3% dari 59 isolat pada periode 2003-2004, dan 29,6% dari 27 isolat pada periode berikutnya. Terhadap amoksilin/asam klavulanat pada periode 2001-2002 didapat sebanyak 16,9% dari 59 isolat telah resisten dan sebanyak 22,9% dari 48 isolat telah resisten pada periode 2003-2004. Terhadap tikarsilin pada periode 2001-2002 sebanyak 8,3% dari 12 isolat telah resisten. Tidak seperti pada organisme gram-negatif, *Staphylococcus epidermidis* banyak diuji kepekaanya terhadap oksasilin dengan hasil didapatkan sebanyak 45,4% dari 97 isolat telah resisten pada periode 2001-2002, sebanyak 54,9% dari 51 isolat telah resisten

pada periode 2003-2004 dan sebanyak 57,1% dari 28 isolat telah resisten pada periode 2005-2006 (tabel 4.2).



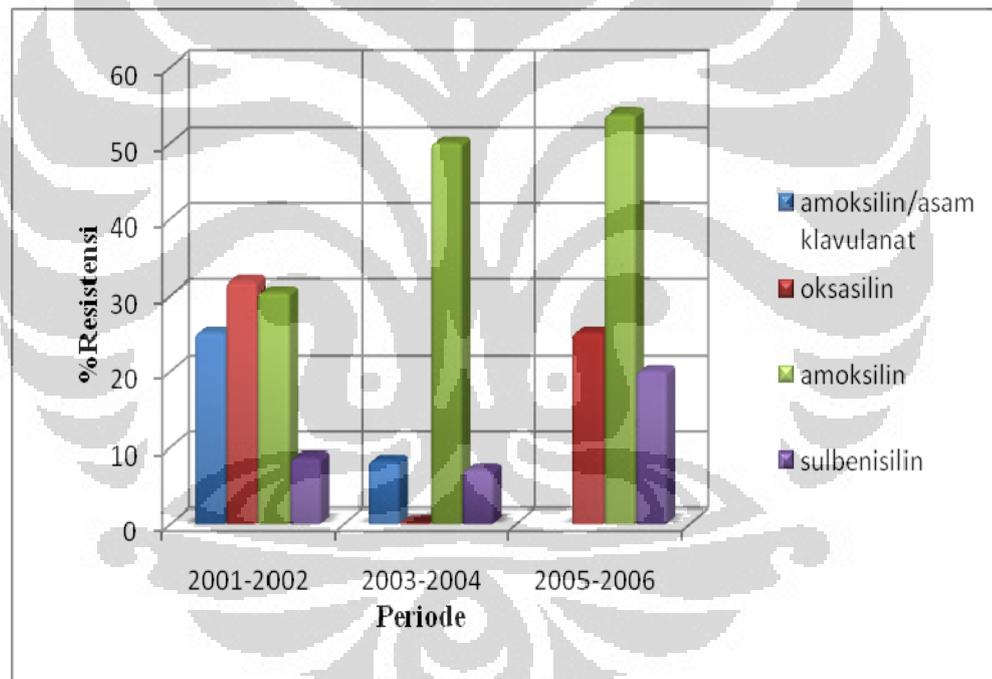
**Gambar 4.5. Pola resistensi *Staphylococcus epidermidis* terhadap antibiotika amoksisilin, sulbenisilin, amoksisilin/asam klavulanat, dan oksasilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006**

Resistensi *Staphylococcus epidermidis* terhadap amoksisilin/asam klavulanat dan oksasilin masing-masing berkisar antara 16,9-22,9% dan 45,4-57,1% dengan pola yang sedikit meningkat. Terhadap amoksisilin dan sulbenisilin masing-masing berkisar antara 37,3-51,4% dan 15,3-29,6% dengan pola berfluktuasi. Sedangkan terhadap tikarsilin tidak didapat perbandingan perubahan pola, hasil uji kepekaanya hanya didapat pada periode 2001-2002 dengan resistensi 8,3% (gambar 4.5.).

#### **4.1.7. Pola Resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap amoksisilin, sulbenisilin, amoksisilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin 2001-2006**

*Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari spesimen darah pada tahun 2001-2006 berjumlah 6,19% dari seluruh isolat. Hasil uji kepekaanya terhadap amoksisilin didapatkan jumlah isolat yang telah resisten sebanyak 30,4% dari 23 isolat pada periode 2001-2002, 50% dari 14 isolat pada periode 2003-2004 dan 53,8% dari 13

isolat pada periode berikutnya. Terhadap sulbenisilin didapatkan jumlah isolat yang telah resisten sebanyak 8,7% dari 23 isolat pada periode 2001-2002, 7,1% dari 14 isolat pada periode 2003-2004, dan 20% dari 10 isolat pada periode berikutnya. Terhadap amoksisilin/asam klavulanat pada periode 2001-2002 didapatkan sebanyak diuji 25% dari 12 isolat telah resisten dan sebanyak 8,3% dari 12 isolat telah resisten pada periode 2003-2004. Seperti halnya pada *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* banyak diuji kepekaanya terhadap oksasilin dengan hasil uji sebanyak 31,8% dari 22 isolat telah resisten pada periode 2001-2002, pada periode 2003-2004 tidak ada (0%) dari 14 isolat yang telah resisten sedangkan pada periode 2005-2006 sebanyak 25% dari 12 isolat telah resisten. (tabel 4.2).



**Gambar 4.6. Pola resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotika amoksisilin, sulbenisilin, amoksisilin/asam klavulanat, dan oksasilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006**

Resistensi *Staphylococcus aureus* antara tahun 2001-2006 terhadap amoksisilin/asam klavulanat berkisar antara 8,3-25% dengan pola yang sedikit menurun. Terhadap amoksisilin berkisar antara 30,4-53,8 dengan pola yang meningkat. Terhadap oksasilin dan sulbenisilin masing-masing berkisar antara 0-31,8% dan 7,1-20% dengan pola berfluktuasi (gambar 4.6.).

## 4.2 Diskusi

Terdapatnya bakteri didalam spesimen darah pasien merupakan hal yang memiliki makna klinis penting terhadap pasien yang mengalami infeksi, sebab keberadaan bakteri patogen atau toksin yang dilepaskannya di dalam sistem sirkulasi dapat menyebabkan aktivasi proses inflamasi yang dapat mengakibatkan sepsis atau terjadinya sindrom renjatan toksik yang dapat berujung pada kegagalan multi organ yang sangat mengancam nyawa. Sekitar 20-35% pasien dengan sepsis parah dan 40-60% dengan renjatan septik mengalami kematian dalam 30 hari.<sup>13</sup> Disisi lain angka kejadian sepsis saat ini terus meningkat, dalam 20 tahun terakhir di Amerika Serikat, diperkirakan jumlah kasus sepsis mencapai 400.000-500.000 setiap tahunnya.<sup>14</sup>

Keberhasilan pengobatan sepsis sangat bergantung pada penetapan diagnosis secara dini, jika diagnosis dapat ditegakkan maka terapi antimikroba yang tepat serta optimalisasi dan terapi suportif dapat dilakukan. Namun, pada praktek klinis, penetapan diagnosis sepsis seringkali mendapat kesulitan, kultur darah sebagai salah satu instrumen penting dalam mendiagnosis sepsis baru dapat memberikan hasil positif dalam waktu 1-2 hari. Lalu dibutuhkan waktu semalam untuk menumbuhkan bakteri pada plat agar untuk dapat mengidentifikasi jenis bakteri yang dilanjutkan uji kepekaan bakteri terhadap antibiotika.<sup>15</sup> Sementara itu hasil kultur positif yang didapatpun hanya berkisar 30-50% kasus.<sup>16</sup> Terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan hasil kultur menjadi negatif, diantaranya akibat bakteremia transien yang hanya terjadi dalam periode yang singkat sebelum sistem imun tubuh membersihkannya dari darah sehingga tidak akan ditemukan bakteri pada pemeriksaan. Terlalu sedikitnya volume darah yang diambil dan pengambilan isolat yang hanya 1 kali merupakan penyebab lain kultur darah menjadi negatif. Selain itu, penggunaan antibiotika sebelum dilakukan pengambilan darah juga dapat menyebabkan kultur menjadi negatif.

Oleh karena sulit dan lamanya mendapatkan hasil kultur serta profil kepekaan bakteri penyebab infeksi, maka sangat penting untuk mengetahui jenis bakteri yang sering ditemukan di darah di suatu rumah sakit dan pola resistensinya terhadap antibiotika, agar dokter dapat segera memberikan pengobatan antimikroba empirik yang paling tepat.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini didapat jumlah seluruh isolat dari spesimen darah di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI selama kurun waktu 5 tahun (2001-2006) berjumlah 791 isolat, isolat berasal dari hasil kultur darah yang positif atau menunjukkan terdapatnya bakteremia. Hasil kultur darah yang negatif tidak diikutsertakan dalam input data penelitian ini. Hampir seluruh data yang terdapat di LMK FKUI merupakan kultur darah dari pasien di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, sehingga hasil ini cukup menggambarkan profil bakteri dalam darah di rumah sakit tersebut. Namun demikian data tidak menggambarkan angka kejadian bakterimia di RSCM, sehingga penurunan jumlah kultur yang didapat setiap tahunnya tidak menggambarkan penurunan angka kejadian bakterimia di RSCM.

Bakterimia dapat disebabkan oleh bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif.<sup>18</sup> Berdasarkan data yang telah diolah didapatkan bahwa mayoritas bakteri yang terdapat dalam darah di LMK FKUI periode 2001-2006 merupakan bakteri gram negatif, yaitu sebanyak 66,37% dibandingkan dengan bakteri gram positif yang berjumlah 33,63% dari total bakteri. Bakteri gram negatif terbanyak ditemukan adalah *Acinetobacter anitratus* (16.31%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.77%), *Klebsiella pneumoniae* (9.36%), dan *Salmonella Typhi* (5.31%). Sedangkan untuk gram positif jumlah yang terbanyak ditemukan adalah *Staphylococcus epidermidis* (24,65%), diikuti oleh *Staphylococcus aureus* (6,19%). Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Agus Sjahrurachman<sup>19</sup> pada tahun 1999-2002 tentang profil etiologi bakteremia dan resistensinya terhadap antibiotika di RSCM. Pada studi tersebut dilaporkan bahwa bakteri gram negatif merupakan bakteri mayoritas yang ditemukan dalam isolat darah dengan 3 bakteri Gram negatif terbanyak, yaitu *Acinetobacter* sebanyak 20,9%, *Klebsiella* sebanyak 13,6%, dan *Pseudomonas* sebanyak 12%. Hasil proporsi bakteri penelitian ini juga selaras dengan studi di Rumah Sakit Pendidikan di India pada tahun 2002-2004, dimana isolat bakteri gram negatif didapatkan sebanyak 67,5%.<sup>20</sup> Hasil yang berbeda didapatkan dari studi yang dilakukan oleh Blomberg, Bjorn et al di Muhimbili National Hospital (MNH), Dar es Salaam, Tanzania (2004). Pada studi tersebut didapatkan bahwa bakteri terbanyak yang ditemukan dari darah adalah bakteri gram positif (73%) dengan

jenis bakteri terbanyak *coagulase-negative staphylococcus* sedangkan 23% sisanya adalah bakteri gram negatif dengan bakteri terbanyak *E. coli*.<sup>21</sup> Hasil yang selaras dengan studi yang dilakukan Blomberg, Bjorn et al, juga didapat dari studi yang dilakukan oleh Falagas, Mathew E. et al di Henry Dunant Hospital, di Athena, Yunani (2006). Selama periode 2001-2005, penelitian tersebut mendapatkan hasil bahwa bakteri terbanyak ditemukan dari darah adalah bakteri gram-positif, yaitu *coagulase-negative staphylococcus* (52,5%) dan *Staphylococcus aureus* (5,9%) sedangkan bakteri gram negatif terbanyak yang ditemukan adalah *E. coli* (8,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,2%) dan *Klebsiella spp* (4,8%).<sup>22</sup> Hal ini menunjukkan bahwa bakteri penyebab bakterimia di berbagai tempat dapat berbeda .

*Acinetobakter sp.* merupakan bakteri gram negatif aerobik yang tersebar luas di tanah dan air, dan dapat dibiakkan dari kulit, selaput lendir, sekret, dan lingkungan rumah sakit. Dalam sediaan apusan bakteri ini menyerupai neisseria, sehingga sering disalahartikan. Bakteri ini sering merupakan komensal, tetapi kadang-kadang menyebabkan infeksi nosokomial yang berkaitan dengan pemasangan alat dalam tubuh, terutama kateter intravena. Antibiotika yang digunakan sebagai terapi terhadap infeksi oleh *Acinetobakter sp.* adalah gentamisin, amikasin atau tobramisin dan penisilin atau sefalosporin.<sup>23</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* dapat bersifat saprofit pada manusia, bakteri ini dapat menjadi penyebab berbagai penyakit seperti meningitis, infeksi saluran kemih, pneumonia nekrotika, otitis eksterna, infeksi pada mata dan dapat menyebabkan bakterimia yang berujung pada sepsis terutama pada bayi dan orang dengan pertahanan tubuh yang lemah. Infeksi oleh bakteri ini biasanya diobati dengan antibiotika kombinasi, penisilin yang aktif terhadap bakteri ini seperti tikarsilin biasanya dikombinasi dengan aminoglikosida.<sup>23</sup>

*Klebsiella pneumoniae* dapat ditemukan dalam sistem pernafasan serta pencernaan pada sekitar 5% individu normal. Bakteri ini dapat menyebabkan infeksi nosokomial dan dapat menjadi penyebab bakterimia yang berbahaya. Bakterimia oleh bakteri ini dapat terjadi pada pasien dengan konsolidasi nekrotik hemoragik pada paru yang luas dan dengan kondisi tubuh lemah. Infeksi oleh bakteri ini diobati dengan kombinasi antibiotika. Antibiotika yang dapat

digunakan terhadap bakteri ini adalah sulfonamid, penisilin (ampisilin), cephalosporin, fluoroquinolon, dan aminoglikosida.<sup>23</sup>

*Salmonella Typhi*, merupakan bakteri patogen yang sering ditemukan. Bakteri ini dapat menyebabkan demam enterik, enterokolitis, serta bakterimia dengan kultur darah positif. Infeksi oleh bakteri ini diobati dengan kloramfenikol ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol atau sefalosporin generasi tiga.<sup>23</sup> Amoksisilin dapat digunakan untuk mengobati pasien yang mengalami kronik karier bakteri ini yang jumlahnya sekitar 1 hingga 4% dari pasien dengan infeksi *Salmonella Typhi*.<sup>24</sup>

*Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif yang sebagian strainnya merupakan flora normal pada kulit, respirasi dan gastrointestinal pada manusia. Strain yang lain bakteri ini merupakan penyebab infeksi yang berbahaya. Jika *S. aureus* menyebabkan bakterimia, maka dapat terjadi endokarditis, osteomielitis hematogenus akut, meningitis atau infeksi paru-paru, selain itu bakteri ini merupakan penyebab terjadinya sindrom renjatan sepsis. Banyak strain bakteri ini yang telah resisten terhadap antibiotika, dan termasuk yang paling fenomenal serta menjadi masalah serius kejadian infeksi hingga saat ini. Pada tahun 1961, 1 tahun setelah diperkenalkannya metisilin, sebagai antibiotika golongan penisilin semisintetik pertama, strain bakteri ini yang resisten terhadap metisilin ditemukan, strain ini disebut *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA resisten terhadap semua antibiotika beta-laktam pada saat itu, termasuk penisilin, sefalosporin, dan karbapenem. Pada tahun 1980an ditemukan juga strain MRSA yang memiliki resistensi lebih luas lagi terhadap antibiotika lain termasuk kloramfenikol, tetrasiklin dan makrolid.<sup>25</sup> sehingga penentuan strain penyebab infeksi bakteri ini merupakan hal yang penting untuk terapi infeksi oleh bakteri ini. *S. aureus* yang tidak menghasilkan beta-laktamase penisilin G merupakan obat pilihan. Terhadap strain yang menghasilkan beta-laktamase termasuk MRSA, saat ini telah dikembangkan golongan penisilin ini tahan terhadap stafilokokus beta-laktamase salah satunya adalah oksasilin.<sup>23</sup> Pada penelitian ini *S. aureus* tidak dibedakan menjadi MRSA dan MSSA, sehingga *S. aureus* yang dimaksud dalam penelitian ini meliputi MRSA dan MSSA.

Antibiotika golongan penisilin merupakan antibiotika yang paling efektif terhadap bakteri yang aktif dan sangat banyak digunakan.<sup>2</sup> Menurut studi yang dilakukan Van de Sande-Bruinsma, Nienke et al, tentang penggunaan dan resistensi antibiotika di 21 negara Eropa selama tahun 2000-2005, dikatakan bahwa antibiotika golongan penisilin merupakan antibiotika paling banyak digunakan di Eropa dibandingkan antibiotika lain.<sup>24</sup> Antibiotika golongan ini banyak digunakan untuk mengobati infeksi berat maupun ringan, baik yang disebabkan oleh bakteri gram positif maupun gram negatif. Akibat penggunaannya yang begitu banyak selama lebih dari 40 tahun serta banyaknya kesalahan penggunaan seperti penggunaan yang tidak sesuai dengan indikasi, pemberian dosis yang salah, serta ketaatan pasien untuk menghabiskan seluruh dosis obat, saat ini banyak bakteri yang mengalami resistensi terhadap antibiotika golongan ini. Contoh kasus yang terjadi adalah pada bakteri golongan *Staphylococcus*, pada tahun 1950-an, penisilin merupakan obat pilihan terhadap bakteri ini, namun saat ini 90% *Staphylococcus* yang terdapat di rumah sakit dan di masyarakat adalah strain yang menghasilkan beta-laktamase.<sup>2</sup>

Pada penelitian ini, dengan menggunakan piranti lunak WHONET 5.4 dilihat pola resistensi keenam bakteri tersebut terhadap beberapa antibiotika golongan penisilin yaitu amoksisilin, sulbenisilin, amoksisilin/asam klavulanat, tikarsilin dan oksasilin.

Amoksisilin adalah antibiotika yang termasuk golongan penisilin dengan spektrum diperluas yang dapat bekerja seperti penisilin G dan aktif terhadap bakteri gram-negatif.<sup>2</sup> Hasil penelitian kami tentang pola resistensi keenam bakteri terbanyak di LMK FKUI selama periode 2001-2006 terhadap amoksisilin menunjukkan bahwa *Klebsiella pneumoniae* telah memiliki resistensi yang tinggi terhadap amoksisilin yaitu masing-masing berkisar antara 90,5-92,3%. Tingginya resistensi ini karena antibiotika ini merupakan obat yang sangat banyak digunakan dan beredar bebas masyarakat, dengan tingginya resistensi ini sebaiknya penggunaan amoksisilin terhadap infeksi oleh bakteri ini harus dipertimbangkan sangat teliti. *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotika ini memiliki resistensi masing-masing berkisar antara 37,3-51,4% dan 30,4-53,8% sehingga penggunaan amoksisilin untuk infeksi kedua bakteri ini harus

berhati-hati, jika tidak kemungkinan meningkatnya angka kejadian resistensinya akan meningkat. Sedangkan resistensi *Salmonella* Typhi terhadap antibiotika ini yaitu berkisar antara 0-11,15%, sehingga antibiotika ini masih cukup efektif untuk dipertimbangkan sebagai obat terhadap infeksi oleh bakteri ini.

Sulbenisilin adalah antibiotika yang digunakan terhadap infeksi yang disebabkan *Proteus sp.* yang tidak menghasilkan beta-laktamase, antibiotika ini diberikan secara injeksi intravena atau intramuskular. Saat ini sulbenisilin sudah jarang digunakan dalam praktek klinis, sejalan dengan itu hasil penelitian ini menunjukkan bahwa resistensi *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella* Typhi terhadap antibiotika ini rendah yaitu masing-masing berkisar antara 15,3-29,6%, 7,1-20%, dan 0%. Sedangkan *Klebsiella pneumoniae* telah memiliki resistensi yang cukup tinggi yaitu antara 70-71,8%.

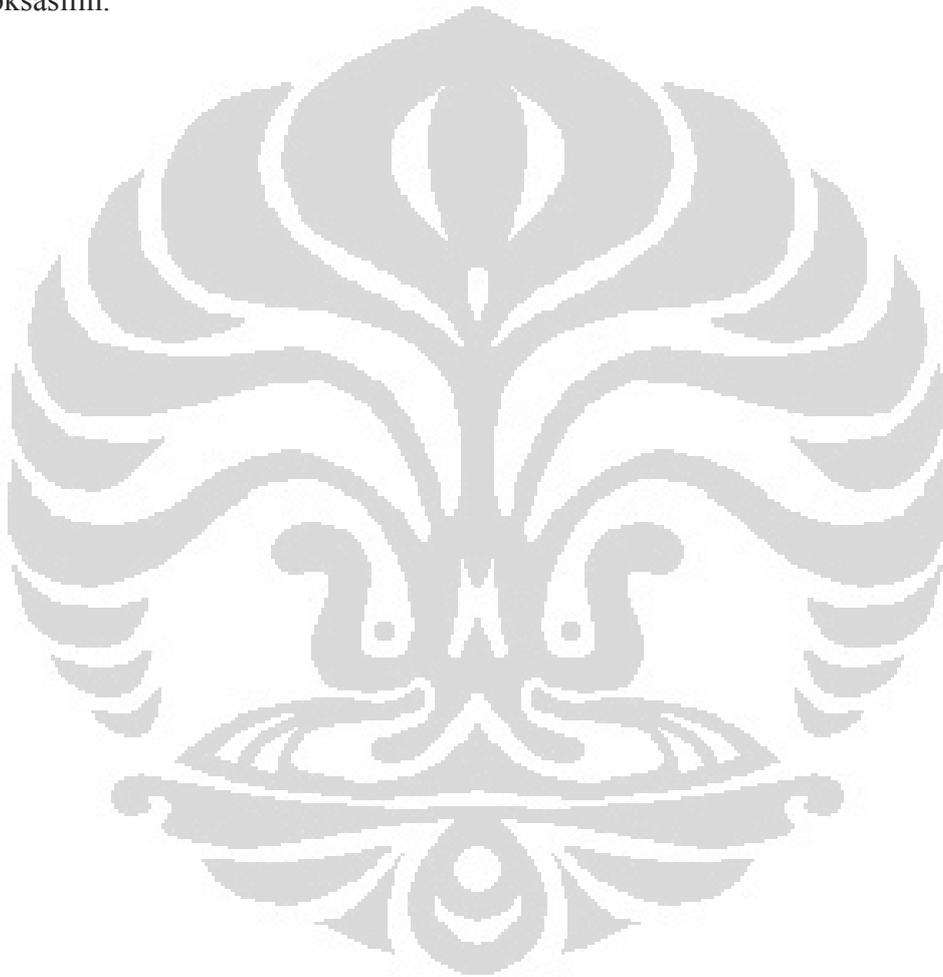
Seperti halnya amoksilin, amoksilin/asam klavulanat adalah antibiotika yang termasuk golongan penisilin dengan spektrum diperluas yang dapat bekerja terhadap bakteri gram-negatif, obat ini adalah hasil kombinasi antara amoksilin dengan penghambat beta-laktamase yaitu asam klavulanat sehingga dapat bekerja juga terhadap bakteri yang menghasilkan enzim beta-laktamase seperti beberapa strain *Staphylococcus aureus* dan bakteri gram negatif penghasil beta-laktamase.<sup>2</sup> Hasil penelitian kami tentang pola resistensi keenam bakteri terbanyak di LMK FKUI selama periode 2001-2006 terhadap amoksilin/asam klavulanat menunjukkan bahwa, *Acinetobacter anitratus* telah memiliki resistensi yang tinggi yaitu berkisar antara 67,5-70,9%, dengan pola resistensi yang meningkat begitu pula dengan *Pseudomonas aeruginosa* dengan resistensi berkisar antara 77,1-83,7%, namun dengan pola yang menurun, sehingga penggunaan Amoksilin/asam klavulanat terhadap infeksi yang disebabkan kedua bakteri ini harus dipertimbangkan lebih teliti. *Klebsiella pneumoniae* masih memiliki resistensi yang cukup rendah berkisar antara 12-17,6% dengan pola resistensi yang meningkat hal yang sama juga terjadi pada *Salmonella* Typhi yang memiliki resistensi 0%, sehingga antibiotika ini masih cukup efektif untuk dipertimbangkan sebagai obat terhadap infeksi oleh bakteri ini. *Staphylococcus epidermidis* masih memiliki resistensi yang rendah yaitu berkisar antara 16,9-22,9%, resistensi yang sama juga didapat pada *Staphylococcus aureus* yaitu antara

8,3-25% dengan pola yang menurun, hal ini menunjukkan bahwa antibiotika ini masih dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi terhadap infeksi oleh kedua bakteri ini.

Seperti halnya amoksilin dan amoksilin/asam klavulanat, tikarsilin adalah antibiotika golongan penisilin dengan spektrum diperluas yang dapat bekerja terhadap bakteri gram-negatif. Obat ini banyak digunakan sebagai terapi terhadap infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae*.<sup>2,9</sup> Hasil penelitian kami tentang pola resistensi keenam bakteri terbanyak di LMK FKUI selama periode 2001-2006 terhadap tikarsilin menunjukkan bahwa, *Acinetobacter anitratus* telah memiliki resistensi yang cukup tinggi yaitu berkisar antara 41,8-77,5% dengan pola yang berfluktuatif tetapi dengan kecenderungan penurunan. Resistensi yang tinggi juga ditunjukkan oleh *Klebsiella pneumoniae* yaitu antara 80-85,7% dengan kecenderungan meningkat, sehingga penggunaan tikarsilin terhadap infeksi yang disebabkan kedua bakteri ini harus dipertimbangkan dengan lebih baik berdasarkan uji sensitivitas. *Pseudomonas aeruginosa* terhadap antibiotika ini, telah memiliki resistensi cukup tinggi terhadap tikarsilin yaitu berkisar antara 69-76,5%, meskipun terdapat literatur yang merekomendasikan penggunaan tikarsilin dengan kombinasi aminoglikosida, hal ini harus dipertimbangkan lagi mengingat tingginya resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap golongan penisilin. Sama seperti pada amoksilin/asam klavulanat, terhadap tikarsilin *Salmonella Typhi*, dari seluruh isolat ada tidak satupun (0%) yang resisten. Pada penelitian ini jumlah isolat *Staphylococcus epidermidis*, yang memadai hanya ditemukan pada periode 2001-2002 dengan jumlah yang resisten sebanyak 8,3%, dari data ini didapatkan bahwa resistensi *Staphylococcus epidermidis* terhadap tikarsilin masih cukup rendah..

Oksasilin adalah antibiotika yang termasuk penisilin anti-stafilokokus, penisilin ini tahan terhadap stafilokokus beta-laktamase, sehingga aktif melawan golongan stafilokokus dan streptokokus tetapi tidak aktif terhadap enterokokus, bakteri anaerob, serta kokus dan basil gram-negatif.<sup>2</sup> Sesuai dengan potensinya tersebut, pada penelitian ini bakteri yang diuji kepekaannya terhadap oksasilin hanya *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*. Dari hasil pengolahan data *Staphylococcus epidermidis* memiliki resistensi dalam kisaran

antara 45,4-57,1% dengan pola yang meningkat. *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotika ini memiliki resistensi yang masih cukup rendah berkisar antara 0-31%. Sehingga penggunaan oksasilin terhadap infeksi yang disebabkan *Staphylococcus aureus* masih cukup baik. Hasil yang sejalan dengan penelitian ini juga didapatkan dari studi yang dilakukan Shittu, Adebayo O. dan Johnson Lin(2006) di propinsi KwaZulu-Natal, afrika selatan yang memperoleh hasil terdapat 26,9% dari 61 isolat *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap oksasilin.<sup>27</sup>



## 5.KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

- Bakteri tersering penyebab bakterimia di LMK FKUI adalah bakteri gram-negatif, dengan yang terbanyak ditemukan adalah *Acinetobacter anitratus* (16.31%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.77%), *Klebsiella pneumoniae* (9.36%), dan *Salmonella Typhi* (5.31%) .
- Bakteri gram-positif terbanyak ditemukan adalah *Staphylococcus epidermidis* (24,65%), dan *Staphylococcus aureus* (6,19%).
- Kejadian resistensi bakteri terhadap amoksilin sudah tinggi pada *Klebsiella pneumoniae* , masih cukup rendah pada *Salmonella Typhi*, sedangkan keampuhannya terhadap *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus* mulai menurun.
- Kejadian resistensi bakteri terhadap sulbenisilin rendah pada *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella Typhi* , dan sudah cukup tinggi pada *Klebsiella pneumoniae*.
- Kejadian resistensi bakteri terhadap amoksilin/asam klavulanat sudah tinggi pada *Acinetobacter anitratus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan masih cukup rendah pada *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus*.
- Kejadian resistensi bakteri terhadap tikarsilin sudah tinggi pada *Acinetobacter anitratus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae* dan masih cukup rendah pada, *Salmonella Typhi*, dan *Staphylococcus epidermidis*.
- Kejadian resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap oksasilin masih cukup rendah, sedangkan keampuhan oksasilin terhadap *Staphylococcus epidermidis* mulai menurun.

### 5.2 Saran

- Perlu dilakukan penelitian serupa di setiap rumah sakit di Indonesia, karena pola resistensi bakteri terhadap antibiotika di berbagai tempat dapat berbeda.

- Penelitian ini adalah penelitian yang murah tetapi memiliki manfaat yang besar sehingga perlu dilakukan penelitian-penelitian serupa lebih banyak dengan periode tetap tertentu dan dapat dipublikasi secara luas, sehingga dapat digunakan demi kepentingan kesehatan masyarakat terutama sebagai dasar pemilihan terapi empiris .
- Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel lebih banyak dan cakupan yang lebih luas untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.
- Data sekunder yang digunakan pada penelitian ini tidak menunjukkan karakteristik (umur, jenis kelamin, ras, diagnosis sementara, dan asal pasien (bangsal suatu rumah sakit atau praktik pribadi)) pasien yang menjadi sumber spesimen darah sehingga hasil penelitian ini kurang memberikan informasi lebih lengkap yang berguna mengenai pola resistensi bakteri dari isolat darah terhadap antibiotika. Sehingga peneliti menyarankan agar untuk input data berikutnya sebaiknya LMK-FKUI memasukkan data karakteristik pasien lebih lengkap.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Chambers HF. Antimicrobial agents. In : Hardman JG, et al (eds). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of theurapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hills; 2001. p. 1143-70
2. Chambers, Henry F. Beta-Laktam Antibiotics & Other Inhibitors of Cell Wall Synthesis. In : Katzung, Bertram G, et al. Basic & Clinical Pharmacology. 8<sup>th</sup> ed. New York : McGraw Hills; 2001. p.754-73
3. Mims et al. Medical microbiology. 2<sup>nd</sup> ed. London: Mosby; 1998 . p . 25-7, 411-9
4. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, melnick, & adelberg's medical microbiology. 23<sup>rd</sup> ed. New York: Lange medical books; 2004 . p . 15-31, 184-186
5. Salton, Milton R.J., & Kwang-Shin Kim. Structure of Bacteria. (cited 2009 Juny 27). Available from: URL: [http:// gsbs.utmb.edumicrobook/ch002.htm](http://gsbs.utmb.edumicrobook/ch002.htm).
6. Todar K. Text book of bacteriology. 2006 [cited 2006 Aug 5]. Available from: URL: [www.textbookofbacteriology.net](http://www.textbookofbacteriology.net)
7. Ryan K J, editor. Sherris medical microbiology. New York: Prentice-Hall International Inc.; 1998
8. Talaro K, Talaro A. Foundation in microbiology. New York: Wm. C. Brown Publisher; 1996
9. Petri ,William A., Jr. Penicillins, Cephalosporins, and Other Beta-Lactam Antibiotics. In : Hardman JG, et al (eds). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of theurapeutics. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hills; 2006.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards (now CLSI): Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 12th informational document NCCLS document M100-S14 2004, PA-NCCLS
11. Wilson, et al. Principles and Procedures for Blood Cultures: Approved Guideline. Vol.27 No.17. Pennsylvania: Clinical Laboratory Standards Institute; 2007.p1-51.

12. Madiyono B et al. Perkiraan besar sampel. Dalam: Ismael S, Sastroasmoro S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis ed 2. Jakarta: Sagung Seto; 2002. h. 270.
13. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2005. p.1612
14. Balk RA. Severe sepsis and septic shock, definition, epidemiology and clinical manifestation. *Crit Care Clin.* 2000; 16 (2) : 179-92.
15. Struthers JK, Westran RP. Infection of the blood: bacteraemia and endocarditis. In: *Clinical bacteriology.* Washington, DC: ASM press; 2003.p.70-2
16. Guntur A. SIRS & SEPSIS: Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan. Surakarta: Sebelas Maret Press; 2006. Hal.1-13.
17. Rosana Y, Karuniawati A, Kiranasari A, Ningsih I, Tjampakasari C, Wahid MH. Pola resistensi mikroba penyebab infeksi di rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. *Maj Kedokt Indon.* 2006; 56(3): 123-9
18. Glauser MP. Patofisiologi basis of sepsis: consideration for future strategies of intervention. *Crit Care Med.*2000;28(Suppl.):S2-8.
19. Sjahrurachman A, Ikaningsih, dan Sudiro TM. Profil etiologi bakteremi dan resistensinya terhadap antibiotika di RSCM, jakarta tahun 1999-2002. *Maj Kedokt Indon* 2006; 54: 260-4
20. Garg A, Anupurba S, Garg J, Goyal RK, Sen MR. Bacteriological Profile and Antimicrobial Resistance of Blood Culture Isolates from a University Hospital. *JIACM* 2007; 8(2): 139-43.
21. Blomberg, Bjorn et al. Surveillance of antimicrobial resistance at a tertiary hospital in Tanzania. *BMC Public Health* 2004.
22. Falagas, Mathew E. et al. Secular trends of antimicrobial resistance of blood isolates in a newly founded Greek hospital. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:99
23. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, melnick, & adelberg's medical microbiology. 23<sup>rd</sup> ed. New York: Lange medical books; 2004 .

24. Lesser, Cammie F., Samuel I. Miller. Salmonellosis. In : Fauci, et al. Harrison's: Principles of Internal Medicine. 15<sup>th</sup> Ed. USA: The McGraw-Hill Companies;2001. p. 970-4
25. Parsonnet, Jeffrey, Robert L.D. Staphylococcal Infection. In : Fauci, et al. Harrison's: Principles of Internal Medicine. 15<sup>th</sup> Ed. USA: The McGraw-Hill Companies;2001. p. 889-901
26. Van de Sande-Bruinsma, Nienke et al. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/eid> // Vol. 14, No. 11, November 2008
27. Shittu, Adebayo O., Johnson Lin. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. BMC Infectious Diseases 2006, 6:125

