



UNIVERSITAS INDONESIA

POLA KEPEKAAN BAKTERI GRAM NEGATIF PADA
PENDERITA INFEKSI SALURAN NAPAS BAWAH TERHADAP
SIPROFLOKSASIN DI LABORATORIUM MIKROBIOLOGI
KLINIK DEPARTEMEN MIKROBIOLOGI
FKUI TAHUN 2001-2005

SKRIPSI

FINDRA SETIANINGRUM
0105000751

FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2009



UNIVERSITAS INDONESIA

POLA KEPEKAAN BAKTERI GRAM NEGATIF PADA
PENDERITA INFEKSI SALURAN NAPAS BAWAH TERHADAP
SIPROFLOKSASIN DI LABORATORIUM MIKROBIOLOGI
KLINIK DEPARTEMEN MIKROBIOLOGI
FKUI TAHUN 2001-2005

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

FINDRA SETIANINGRUM
0105000751

FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2009

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Findra Setianingrum

NPM : 0105000751

Tanda Tangan :

Tanggal : 15 Juni 2009



LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Findra Setianingrum
NPM : 0105000751
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Umum
Fakultas : Kedokteran

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 : Dra. Ariyani Kiranasari, DMM (.....)
Penguji : Dra. Beti Ernawati Dewi, S.Si. Ph.D (.....)

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 15 Juni 2009

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Adapun maksud dan tujuan penyusunan skripsi ini yakni memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan berbagai pihak, skripsi ini tidak akan dapat selesai disusun. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Dra. Ariyani Kiranasari, DMM selaku dosen pembimbing yang telah banyak membantu baik waktu, tenaga, dan pikirannya untuk mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini.
- (2) Dr. dr. Ernie H Purwaningsih, MS dan Dr. dr Saptawati Bardosono, MSc atas kesediaannya membimbing penulis selama modul riset berlangsung.
- (3) Kedua orang tua dan keluarga penulis yang telah memberikan bantuan moril maupun material.
- (4) Teman-teman satu kelompok penulis, Nuryasni, Ria Subekti, Romala Kuswindarti dan Wiwit Wijiasri, yang dalam penelitian ini sangat banyak memberikan bantuan kepada penulis, tanpa mereka penulis tidak akan dapat menyelesaikan penelitian ini.
- (5) Seluruh staf dan karyawan Laboratorium Mikrobiologi Klinik, Departemen Mikrobiologi FKUI yang membantu penulis dalam pengumpulan data.
- (6) Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis memohon saran dan kritik dari semua pihak. Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua dan semoga Allah SWT selalu menambah berkah dan rahmat-Nya pada kita.

Depok, 10 Juni 2009

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Findra Setianingrum
NPM : 0105000751
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Umum
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Skripsi

demikian 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 Kepekaan Bakteri Gram Negatif pada Penderita Infeksi Saluran Napas Bawah terhadap Siprofloksasin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005.

beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/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 tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggungjawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 10 Juni 2009

Yang menyatakan

(Findra Setianingrum)



ABSTRAK

Nama : Findra Setianingrum
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Umum
Judul : Pola Kepekaan Bakteri Gram Negatif pada Penderita Infeksi Saluran Napas Bawah terhadap Siprofloksasin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-2005

Infeksi saluran napas bawah merupakan salah satu infeksi penyebab kematian terbesar di dunia. Seiring dengan banyaknya kasus infeksi saluran napas bawah maka pemakaian antibiotik untuk mengatasinya pun semakin meluas, diantara antibiotik tersebut ialah siprofloksasin. Oleh karena itu pola kepekaan bakteri, dalam hal ini bakteri gram negatif, perlu diketahui guna menjaga agar terapi yang diberikan pada pasien efektif dan tepat guna. Terlebih lagi, Laboratorium Mikrobiologi Klinik (LMK) Departemen Mikrobiologi FKUI merupakan laboratorium yang menerima spesimen dari banyak rumah sakit di Jakarta termasuk Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) yang merupakan rumah sakit rujukan nasional di Indonesia. Penelitian ini menggunakan data sekunder isolat sputum tahun 2000-2005 di LMK FKUI yang mengandung bakteri gram negatif kemudian diuji sensitivitasnya terhadap siprofloksasin. Metode penelitian yang digunakan ialah *cross sectional*. Hasilnya terdapat 2744 isolat bakteri gram negatif dengan tiga bakteri terbanyak yaitu *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter aerogenes*. Ketiga bakteri tersebut mengalami penurunan sensitivitasnya terhadap siprofloksasin (*K. pneumoniae ss pneumonia*: 79.90% → 62.86%, *Pseudomonas aeruginosa*: 73.68% → 52.20% dan *Enterobacter aerogenes*: 79.03% → 61.36%). Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi penentu kebijakan di rumah sakit, klinisi, dan pihak-pihak lain yang terlibat dalam penanganan kasus infeksi di Indonesia.

Kata kunci:
infeksi saluran napas bawah, pola kepekaan, siprofloksasin

ABSTRACT

Name : Findra Setianingrum
Study Program : General Practitioner Education Program
Title : Sensitivity Pattern of Gram Negative Bacterias in Lower Respiratory Tract Infections Patients against Ciprofloxacin in Clinical Microbiology Laboratory within 2001-2005

Lower respiratory tract infection (LRTI) is one of the biggest cause of death related to infections around the world. The spread of LRTI followed by the wide use of antibiotics, included ciprofloxacin. For that reason, bacterial sensitivity pattern, in this case gram negative bacteria, is important to be knew to get the effective therapy for patients. Moreover, Clinical Microbiology Laboratory FKUI is references of many hospitals in Jakarta include Ciptomangunkusomo Hospital (RSCM) which is national reference hospital. This research use secunder data from sputum isolates contain bacteria gram negative that entered to LMK Department of Microbiology FKUI in from 2000 until 2005. Then, the isolates is examined for their sensitivity pattern against ciprofloxacin. The research metode for this research is cross sectional. The result of this research, there is 2744 isolates that contain bacteria gram negatives. The most common bacterias are *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter aerogenes*. The sensitivity against ciprofloxacin in these three bacteria are decrease (*K. pneumoniae ss pneumonia*: 79.90% → 62.86%, *Pseudomonas aeruginosa*: 73.68% → 52.20% and *Enterobacter aerogenes*: 79.03% → 61.36%). This result could be used for further evaluation for stake holder in hospital, physician, and others that involved in control infection diseases in Indonesia

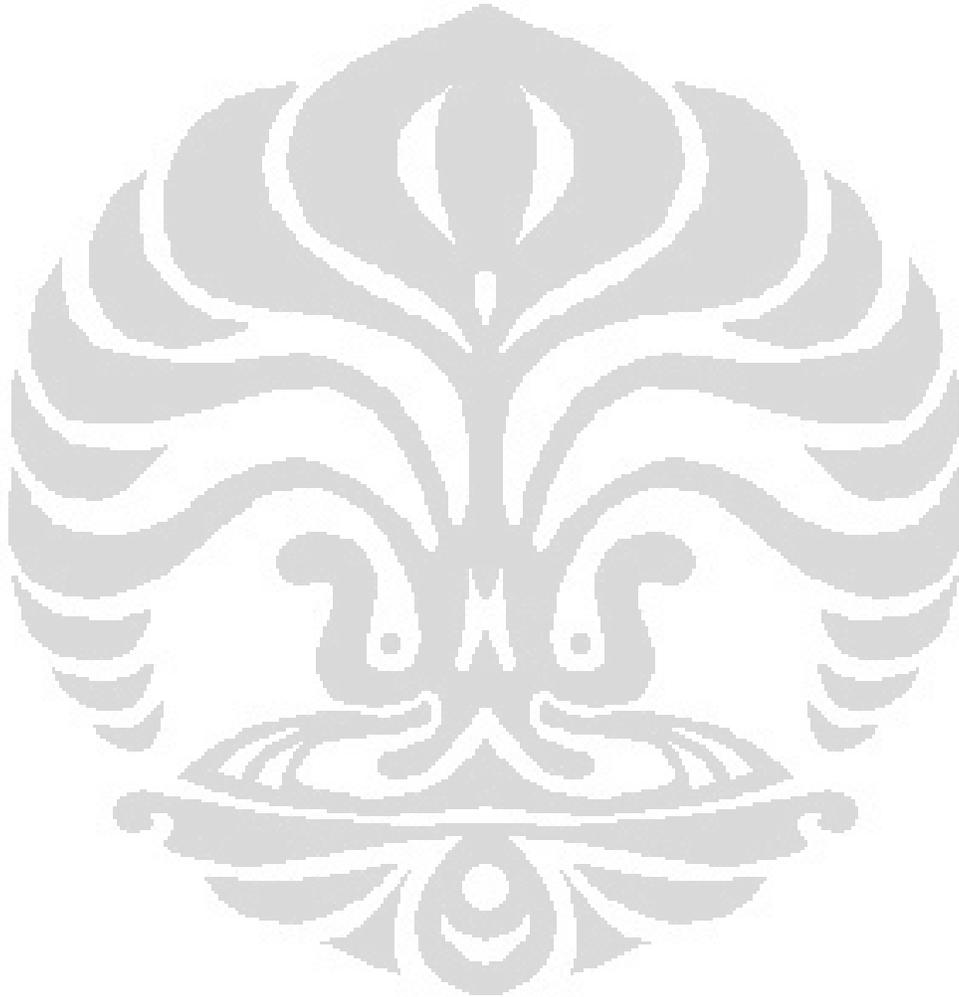
Key words:
LRTI, sensitivity pattern, ciprofloxacin

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
1. PENDAHULUAN.....	1
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2. 1. Infeksi Saluran Napas Bawah.....	3
2. 1. 1. Definisi.....	3
2. 1. 2. Etiologi.....	4
2.1.2.1. Bakteri Gram Positif.....	4
2.1.2.2. Bakteri Gram Negatif.....	5
2. 1. 3. Jenis Infeksi Saluran Napas Bawah.....	13
2.1.3.1. <i>Community Acquired Pneumonia</i>	13
2.1.3.2. Peumonia Nosokomial.....	15
2.1.3.3. Bronkiektasis.....	17
2. 2. Antibiotik.....	18
2. 2. 1. Definisi Antibiotik.....	18
2. 2. 2. Antibiotik Golongan Kuinolon.....	19
2.2.2.1. Mekanisme Kerja	20
2.2.2.2. Spektrum Aktivitas	20
2.2.2.3. Resistansi.....	21
2.2.2.4. Siprofloksasin.....	21
3. METODE PENELITIAN	
3. 1. Desain Penelitian.....	23
3. 2. Tempat dan Waktu Pelaksanaan	23
3. 3. Populasi dan Sampel.....	23
3. 4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	23
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	23
3. 5. Bahan dan Cara Kerja.....	24
3. 6. Rencana Manajemen dan Analisis Data.....	25
3. 7. Definifi Operasional.....	25
3. 8. Masalah Etika.....	26
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil.....	27
4. 2. Pembahasan.....	32
5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5. 1. Kesimpulan.....	35
5. 2. Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36

DAFTAR TABEL

- Tabel 1. Bakteri Gram Negatif dari Spesimen Sputum di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-200525
- Tabel 2. Pola Kepekaan Beberapa Bakteri Gram Negatif dari Spesimen Sputum di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005 terhadap Siprofloksasin..... 27



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Dinding Sel Bakteri Gram Positif.....	4
Gambar 2. Dinding Sel Bakteri Gram Negatif.....	5
Gambar 3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
Gambar 4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	8
Gambar 5. <i>Enterobacter aerogenes</i>	10
Gambar 6. Pola Kepekaan <i>Klebsiella pneumoniae ss pneumonia</i> terhadap Siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005.....	27
Gambar 7. Pola Kepekaan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> terhadap Siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005.....	28
Gambar 8. Pola Kepekaan <i>Enterobacter aerogenes</i> terhadap Siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005.....	29

BAB 1 PENDAHULUAN

Infeksi saluran nafas, terutama saluran nafas bawah termasuk penyebab terbesar kematian di dunia. Pada tahun 2002 penyakit ini menyebabkan 3,9 juta kematian di dunia yang merupakan 6,9% dari semua kematian pada tahun tersebut.¹ Data WHO yang dikumpulkan dari 88 negara di lima benua dengan jumlah penduduk 1.200 juta menunjukkan angka kematian karena infeksi saluran nafas pada tahun 1972 sebesar 666 ribu. Pneumonia oleh virus atau bakteri menempati 75% dari angka kematian tersebut. Hadiarto (1990) menemukan 50% kuman *Streptococcus viridans*, kemudian *Streptococcus pneumoniae* (14,6% - 20%) yang diisolasi dari bahan sputum dan sikatan bronkus, sedangkan dari gram negatif didapatkan *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* dan *Eschericia coli*.²

Saat ini, fluorokuinolon semakin banyak digunakan untuk terapi empiris disebabkan resistansi terhadap antimikroba empiris yang biasa dipakai.³ Siprofloksasin, yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1987 merupakan golongan fluorokuinolon yang paling banyak digunakan. Selain itu, siprofloksasin juga memiliki spektrum lebih luas terhadap bakteri gram negatif daripada kuinolon generasi pertama.⁴

Tingkat resistansi terhadap fluorokuinolon yang bervariasi baik berasal dari komunitas maupun patogen nosokomial telah terjadi di seluruh dunia. Salah satu penyebabnya ialah kemudahan akses masyarakat terhadap fluorokuinolon terutama di negara berkembang dan industri. Beberapa bakteri yang dilaporkan memiliki tingkat resistansi tinggi terhadap kuinolon diantaranya *K. pneumoniae* dan *Enterobacter spp.*⁵ Oleh karena itu diperlukan penelitian yang dapat melaporkan pola kepekaan bakteri gram negatif terhadap siprofloksasin secara berkesinambungan, sehingga dapat diketahui sejauh mana tingkat resistansi bakteri tertentu terhadap siprofloksasin. Hal tersebut pada akhirnya dapat membantu peningkatan kualitas pelayanan kedokteran bagi masyarakat.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola kepekaan bakteri gram negatif pada penderita infeksi saluran nafas bawah terhadap siprofloksasin sepanjang tahun 2001-2005. Selain itu dari hasil pola kepekaan bakteri tersebut dapat diidentifikasi faktor penyebab perubahan kepekaan bakteri dari tahun ke tahun.

Adanya penelitian ini diharapkan dapat membawa manfaat dalam meningkatkan efektivitas pemakaian antibiotik karena pedoman pengobatan empirik sudah diketahui dengan jelas sebelum pasien mengetahui hasil kultur bakteri. Jika pemberian antibiotik memperhatikan pola kepekaan bakteri diharapkan angka resistansi bakteri dapat ditekan sehingga obat tersebut dapat bekerja menanggulangi infeksi bakteri seoptimal mungkin.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Saluran Napas Bawah

2.1.1 Definisi

Konsep agen infeksi muncul pertengahan abad ke-19 oleh seorang dokter Jerman, Robert Koch (1843-1910), menggunakan *Bacillus anthracis* pada tikus. Ketika itu, dilakukan isolasi mikroorganisme tunggal pada kasus anthraks, penyakit tersebut bermultiplikasi melalui inokulasi organisme dalam hewan percobaan. Kejadian sekuensial ini dijadikan standar definisi agen infeksi (dikenal dengan postulat Koch's). Penyebab infeksi bermacam-macam diantaranya virus dan bakteri.⁶

Penyakit yang disebabkan infeksi merupakan hasil interaksi antara mikroorganisme dan sistem imun tubuh. Hasil interaksi ini sangat bervariasi mulai dari tidak menimbulkan efek sama sekali sampai dengan kematian. Hal tersebut tergantung jumlah dan virulensi mikroorganisme, efek fisiologi dan anatomi yang terpengaruh, dan efektivitas sistem imun tubuh. Terdapat pula pengaruh faktor genetik yang kuat yang menentukan respon terhadap infeksi. Contoh yang jelas dari polimorfisme genetik ialah produksi sitokin (misalnya TNF- α) dan reseptor sitokin (misalnya IFN- γ).⁶

Organisme menginvasi secara langsung dan/atau melalui toksin. Banyak dari mekanisme ini bersifat umum, namun terdapat juga yang sifatnya spesifik. Spesifik dalam hal sasaran anatomi, ditunjukkan oleh virus hepatitis di hepatosit, *Pneumococcus* pada alveoli paru-paru, dan toksin tetanus serta difteri pada terminal syaraf.⁶

Infeksi saluran napas bawah merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan virus yang menyerang saluran napas bagian bawah, seperti bronkus, bronkiolus, alveolus, dan parenkim paru. Sebagian besar infeksi ini disebabkan oleh bakteri.⁷

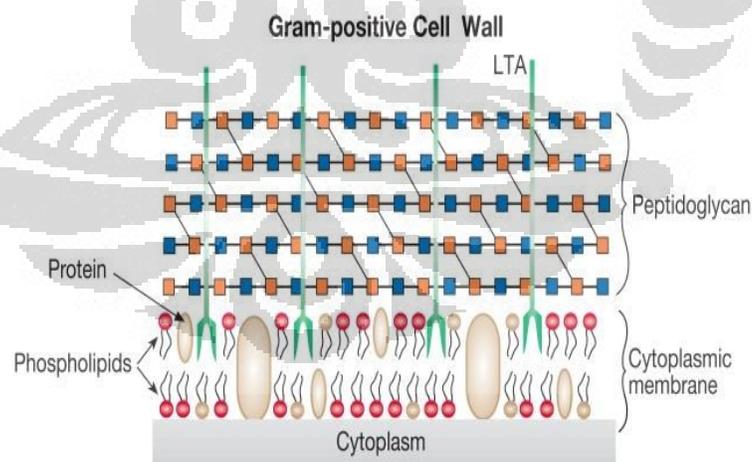
2.1.2 Etiologi

Infeksi saluran napas bawah dapat disebabkan oleh berbagai macam organisme, di antaranya adalah bakteri gram positif dan negatif.⁸

Karakteristik taksonomi penting bakteri adalah reaksi mereka terhadap pewarnaan gram. Pewarnaan gram menjadi penting karena reaksi gram berhubungan dengan sifat morfologi lain dalam bentuk hubungan filogenetik.⁸

Prosedur pewarnaan gram dimulai dengan pemberian pewarna basa, kristal violet. Larutan iodine kemudian ditambahkan, semua bakteri akan diwarnai biru pada fase ini. Sel kemudian diberi alkohol 95%. Sel gram positif akan tetap mengikat senyawa kristal violet-iodine, tetap berwarna biru. Sedangkan sel gram negatif warnanya hilang oleh alkohol. Sebagai langkah terakhir, *counterstain* (misalnya safranin pewarna merah) ditambahkan. Hal ini akan membuat sel gram negatif yang tidak berwarna akan mengambil warna kontras tersebut (merah), sedangkan sel gram positif terlihat dalam warna biru. Dasar perbedaan reaksi gram ini adalah struktur dinding sel.⁸

2.1.2.1 Bakteri Gram Positif



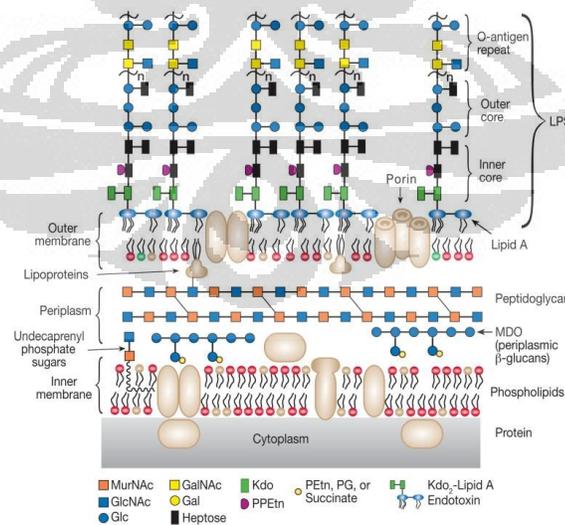
Gambar 1. Dinding Sel Bakteri Gram Positif.

Dinding sel bakteri gram positif terdiri dari peptidoglikan dan *teichoic acid*. Peptidoglikan ialah polimer kompleks yang terdiri dari tiga bagian: *backbone*, yang terdiri dari *N-acetylglucosamine* dan *N-acetylmuramic acid* secara berselang-seling; sekelompok rantai tetrapeptida identik yang melekat pada *N-acetylmuramic acid* dan sekelompok *identical peptides-cross bridges*. Pada bakteri gram positif, terdapat 40 lembar peptidoglikan, merupakan 50% dari seluruh komposisi dinding sel.⁸

Teichoic acid merupakan polimer larut air, berisi residu ribitol, atau gliserol yang berhubungan melalui ikatan phosphodiester dan membawa satu atau lebih asam amino atau gula. Komponen ini merupakan penyusun utama antigen bakteri gram positif. Pada *Streptococcus pneumoniae*, *teichoic acid* menjadi determinan antigen yang disebut antigen Forssman.⁸

Bakteri gram positif penyebab infeksi saluran napas bawah antara lain *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, dll.⁸

2.1.2.2 Bakteri Gram Negatif



Gambar 2. Dinding Sel Bakteri Gram Negatif.

Struktur dinding sel gram negatif mengandung tiga komponen yang terletak pada lapisan luar peptidoglikan yaitu lipoprotein, membran luar dan lipopolisakarida.⁸

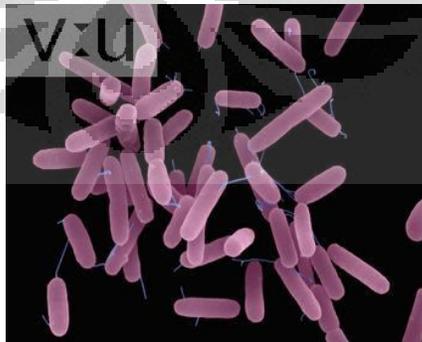
Lipoprotein merupakan protein yang mendominasi sel gram negatif (hingga 700.000 molekul per sel). Fungsi lipoprotein ialah menstabilkan membran luar dan menjadi perlekatan lapisan peptidoglikan.⁸

Membran luar merupakan struktur dua lapis, komposisi lapisan dalamnya mirip membran sitoplasma, hanya saja fosfolipid pada lapisan luarnya diganti lipopolisakarida (LPS). Molekul antibiotik yang besar menembus membran luar dengan sangat lambat, sehingga bakteri gram negatif relatif tahan terhadap antibiotik. Permeabilitas membran luar sangat bervariasi antara spesies yang satu dengan yang lain, misalnya membran luar *Pseudomonas aeruginosa*, sangat kebal terhadap bahan antibakteri, mempunyai permeabilitas 100 kali lebih rendah dibanding *E.coli*.⁸

LPS dinding sel gram negatif terdiri dari kompleks yang disebut lipid A, dimana melekat polisakarida yang terangkai dengan pusat dari ujung dari unit pengulangan. LPS berfungsi menstabilkan membran dan merupakan pertahanan bagi molekul hidrofobik.⁸

2.1.2.3 Jenis Bakteri Gram Negatif

- *Pseudomonas aeruginosa*



Gambar 3. *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa merupakan patogen utama golongan *Pseudomonas*, infeksi umumnya berhubungan pasien yang dirawat di rumah sakit dan pasien dengan fibrosis kistik. Kemoterapi sitotoksik, ventilator mekanik, dan terapi antibiotik spektrum luas dapat menyebabkan peningkatan kolonisasi dan infeksi *P. aeruginosa*. Semakin berkembangnya pengobatan penyakit infeksi, *P.aeruginosa* dikaitkan dengan penderita imunokompromais dan atau memakai antibiotik spektrum luas.⁹

Pseudomonas aeruginosa tersebar luas di alam dan biasanya ada di lingkungan lembab di rumah sakit. *P. aeruginosa* dapat berada pada orang sehat, dimana bersifat saprofit.⁸ Reservoir bakteri ini diantaranya tanah, tumbuh-tumbuhan, sayuran dan air. Kontak saja tidak cukup menimbulkan kolonisasi atau infeksi. Observasi klinis dan eksperimen membuktikan infeksi *P. aeruginosa* terjadi pada pasien imunokompromais, trauma mukosa dan penggunaan antibiotik yang menekan flora normal. Tidak mengherankan infeksi spesies ini sering ditemukan di ICU yang memiliki semua faktor di atas. Namun diyakini organisme ini didapat dari lingkungan, tetapi penyebaran dari pasien ke pasien juga dapat terjadi pada praktek klinik atau pada keluarga.⁹

Insidens infeksi *P. aeruginosa* pada pasien fibrosis kistik di US tidak berubah. *P. aeruginosa* tetap menjadi faktor utama yang berkontribusi pada gagal nafas pada fibrosis kistik dan bertanggungjawab terhadap sebagian besar kematian akibat fibrosis kistik.⁹

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri batang gram negatif motil yang dapat tumbuh pada sebagian besar media laboratorium, termasuk agar darah dan MacConkey. Bakteri ini dapat dikenali dengan mudah pada cakram agar isolasi primer mengubah kuning menjadi hijau gelap atau kebiru-biruan.⁹

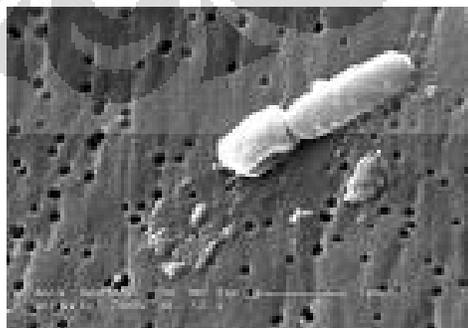
Pada golongan bakteri gram negatif, tidak ada spesies yang memproduksi faktor virulensi sebanyak *P.aeruginosa*. Faktor virulensi pada *P. aeruginosa* diantaranya pili yang berfungsi mengadhesi sel, flagella yang berfungsi untuk adhesi, motilitas dan inflamasi, serta

liposakarida yang memiliki aktivitas antifagosit dan inflamasi. *P. aeruginosa* jarang menginfeksi jika tidak didapatkan keadaan imunokompromais atau luka pada pasien.⁹

Dalam patogenesis bakteri sebagian besar bakteri harus menempel pada permukaan hospes atau berkolonisasi untuk menginisiasi penyakit. Begitu pula dengan *P. aeruginosa*, pili pada bakteri ini berfungsi melakukan adhesi pada berbagai jenis sel dan beradhesi paling baik pada sel yang mengalami jejas pada permukaannya. Sedangkan molekul flagelin berikatan dengan sel, *flagellar cap* melekat pada musin lewat pengenalan rantai glikan. Mutan *P. aeruginosa* nonflagel kurang virulen atau avirulen pada binatang percobaan. Belum jelas, apakah penurunan virulensi karena hilangnya adhesi atau berkurangnya fungsi flagel yang lain.⁹

Infeksi klinis oleh *P. aeruginosa* sebaiknya tidak diterapi dengan obat tunggal, karena biasanya sulit sembuh dengan cara ini, dan bakteri dapat dengan sangat cepat menjadi resistan jika menggunakan obat tunggal. Penisilin yang aktif melawan *P. aeruginosa* (tikarsilin, meslosilin, atau piperasilin) digunakan dengan kombinasi aminoglikosida, biasanya gentamisin, tobramisin atau amikasin. Obat lain yang aktif melawan *P. aeruginosa* meliputi streptomisin, imipenem, dan yang lebih baru kuinolon termasuk siprofloksasin. Profil kepekaan *P. aeruginosa* sangat beragam secara geografis, dan uji kepekaan seharusnya dikerjakan untuk membantu pemilihan terapi antimikroba.⁸

- *Klebsiella pneumoniae* ss *pneumonia*



Gambar 4. *Klebsiella pneumoniae*

Klesiella pneumoniae merupakan spesies *Klebsiella* yang paling penting dari sudut penting medis, menyebabkan infeksi didapat komunitas, infeksi akibat pemakaian fasilitas jangka panjang didapat, dan infeksi nosolomial. Spesies *Klebsiella* memiliki prevalensi yang luas di lingkungan dan berkolonisasi pada permukaan mukosa mamalia.⁹ *Klebsiella pneumoniae* berada dalam sistem pernafasan dan tinja kurang lebih pada 5% individu normal.⁸

Klebsiella pneumoniae menyebabkan sebuah proporsi kecil (kira-kira 1%) dari radang paru-paru. *Klebsiella pneumoniae* dapat menimbulkan konsolidasi *haemorrhagic* intensif pada paru-paru. Secara klasik, *Klebsiella* dihubungkan dengan *Community Acquired Pneumonia* (CAP), terutama pada pengonsumsi alkohol. Strain resistan antibiotik telah menyebabkan infeksi nosokomial di *Intensive Care Unit* (ICU) dan perawatan neonatus. Manifestasi klinis yang sering muncul ialah pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi abdominal, infeksi jaringan lunak, dan bakteremia subsekuen.^{8,9}

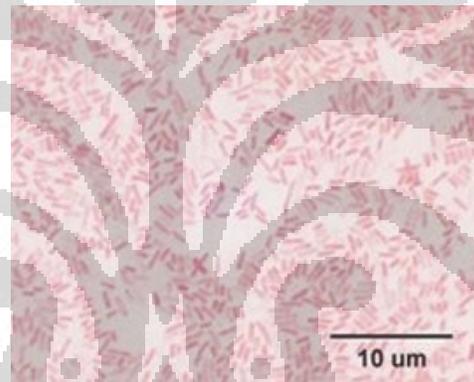
Klebsiella pneumoniae menyebabkan hanya sebagian kecil CAP. *Community Acquired Pneumonia* yang disebabkan *K. pneumoniae* terjadi pada pasien dengan kondisi tertentu (misalnya pengonsumsi alkohol, diabetes, atau penyakit paru kronik). Seperti pada semua pneumonia yang disebabkan bakteri gram negatif enterik, produksi sputum purulen biasanya ditemui. Infeksi lebih awal dan kurang intensif lebih sering ditemukan dibandingkan infiltrat lobus dengan fisura yang menonjol. Nekrosis pulmoner, efusi pleura, dan empiema dapat terjadi seiring perjalanan penyakit. Infeksi pulmoner sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan memakai fasilitas perawatan dalam jangka waktu yang lama. Hal ini terjadi karena kolonisasi orofaring meningkat dengan ventilasi mekanik sebagai faktor risiko yang penting.⁹

Klebsiella pneumoniae umumnya diisolasi dan diidentifikasi di laboratorium. Organisma ini memiliki kemampuan fermentasi laktosa.⁹

Klebsiella pneumoniae dan *K. oxytoca* mempunyai banyak persamaan dalam profil resistansi antibiotik. Spesies ini resistan terhadap

ampisilin dan tikasilin. Data dari *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNIS) mengindikasikan 20.6% pasien ICU terinfeksi dengan strain resistan sefalosporin generasi ketiga pada tahun 2003. Angka tersebut meningkat 47% dibandingkan periode 1998-2002. Peningkatan resistansi ini dimediasi oleh *plasmid-encoded ESBL*. Plasmid ini juga memperantarai timbulnya resistansi terhadap aminoglikosida, tetrasiklin, dan TMP-SMX. Prevalensi resistansi terhadap kuinolon ialah 15-20% dan 50% pada strain yang mengandung ESBL. Oleh karena itu, pengobatan empiris dengan amikasin, karbapenem, atau tigesiklin (resistansinya <10% di Amerika Utara) merupakan hal yang bijaksana.⁹

- ***Enterobacter aerogenes***



Gambar 5. *Enterobacter aerogenes*

Enterobacter cloacae dan *E. aerogenes* merupakan penyebab sebagian besar infeksi *Enterobacter* (65–75% dan 15–25%). Sedangkan *E. sakazakii* dan *E. gergoviae* lebih jarang ditemukan (1% dan <1%). *Enterobacter* menyebabkan infeksi terkait rumah sakit dan infeksi terkait pelayanan kesehatan lain.⁹

Organisme ini mempunyai kapsul kecil, dapat ditemukan dalam bentuk bebas pada makanan, lingkungan (termasuk fasilitas kesehatan), dan spesies hewan yang luas.⁹ Bakteri ini menyebabkan infeksi saluran napas, saluran kemih dan sepsis.⁸

Walaupun kolonisasi merupakan faktor yang penting dalam infeksi, masuknya bakteri melalui jalur intravena juga terjadi. Resistansi antibiotik yang signifikan terjadi pada spesies *Enterobacter*. Hal ini berkaitan dengan munculnya organisme ini sebagai patogen nosokomial. Individu yang sebelumnya sudah menerima terapi antibiotik, memiliki penyakit komorbid, dan dirawat di ICU memiliki risiko yang lebih besar terhadap infeksi.⁹

Pneumonia, infeksi saluran kemih (terkait pemakaian kateter), infeksi terkait alat intravaskular, infeksi terkait operasi, dan infeksi abdomen (postopratif atau terkait alat misalnya *biliary stent*) merupakan gejala yang sering terjadi. Sinusitis nosokomial, meningitis terkait prosedur operasi, osteomielitis, dan endoftalmitis setelah operasi mata merupakan gejala yang jarang terjadi.⁹

Enterobacter umumnya diisolasi kemudian diidentifikasi di laboratorium. Sebagian besar strains menghasilkan laktosa positif dan indol negatif.⁹

Resistensi antimikroba yang signifikan terjadi pada strain *enterobacter*. Ampisilin, generasi pertama serta kedua sefalosporin memiliki aktivitas yang kecil atau bahkan tidak ada. Di US, imipenem, amikasin dan kuinolon secara umum memiliki aktivitas antimikroba yang baik (90-99% isolat masih sensitif).⁹

- ***Moraxella catarrhalis***

Moraxella bersifat nonmotil, tidak meragikan dan oksidase positif. Pada pengecatan terlihat sebagai basil gram negatif kecil, kokobasil, atau kokus. Merupakan anggota flora normal pada saluran nafas atas dan kadang-kadang menyebabkan bakteremia, endokarditis, konjungtivitis, meningitis, atau infeksi lain. Sebagian besar peka terhadap penisilin dan obat antimikroba lainnya. *Moraxella catarrhalis* sering memproduksi β -laktamase.⁸

- ***Haemophilus influenzae***

Organisme ini merupakan basil kokoid pendek yang kadang muncul dalam rantai pasangan atau pendek. Dalam medium yang subur selama 6-8 jam kokobasil yang kecil terlihat banyak. Kemudian ada beberapa bentuk batang yang lebih panjang, bakteri yang lisis dan sangat pleomorfis.⁸

Hemophilus influenzae tipe b masuk melalui saluran pernafasan. Pneumonitis dan epiglotis karena *H. influenzae* bisa terjadi setelah infeksi saluran pernafasan atas pada anak kecil dan orang tua atau debil. Orang dewasa dapat terjangkit bronchitis atau pneumonia karena *H. influenzae* ini.⁸

Sebagian besar *H. influenzae* tipe b peka terhadap ampicillin, namun lebih dari 25% menghasilkan beta-laktamase yang dibawa oleh plasmid yang mudah berpindah dan resisten. Sebagian besar peka terhadap kloramfenikol, dan pada dasarnya seluruh galur peka terhadap sefalosporin yang lebih baru. Sefotaksim, pemberian intra vena sebanyak 150-200 mg/kg/hari, bisa memberikan hasil yang bagus.⁸

- ***Serratia marcescens***

Serratia marcescens merupakan patogen oportunistik umum pada pasien yang dirawat di rumah sakit. *Serratia* (biasanya tidak berpigmen) menyebabkan radang paru-paru, bakterimia dan endokarditis khususnya pada penggunaan narkotik dan pasien yang dirawat di rumah sakit. *Serratia marcescens* tahan terhadap aminoglikosid dan penisilin; infeksi dapat ditangani dengan sefalosporin generasi ketiga.⁸

- ***Acinetobacter***

Spesies *Acinetobacter* merupakan gram negatif aerobik yang tersebar luas di tanah dan air. Bakteri ini dapat dibiakkan dari kulit, selaput lendir, sekret, dan lingkungan rumah sakit. *Acinetobacter* biasanya berbentuk kokobasil atau kokus, pada hapusan terlihat menyerupai neisseria, karena bentuk diplokokus sangat banyak pada tubuh dan media

padat. Bentuk batang juga terjadi, dan kadang-kadang bakteri tampak menjadi gram positif. *Acinetobacter* biasanya bisa diterapi dengan gentamisin, amikasin, tobramisin, penisilin atau sefalosporin yang lebih baru.⁸

2.1.3 Jenis-jenis Infeksi Saluran Napas Bawah

2.1.3.1 *Community Acquired Pneumonia* (CAP)

Sindrom infeksi yang umumnya disebabkan bakteri dengan tanda dan gejala konsolidasi parenkim paru.¹⁰ Penyakit ini dimulai di luar rumah sakit atau didiagnosa dalam 48 jam setelah masuk rumah sakit pada pasien yang tak tinggal dalam fasilitas perawatan jangka panjang selama 14 hari atau lebih sebelum onset gejala.¹¹

Community Acquired Pneumonia merupakan infeksi tersering yang menyebabkan kematian dan menduduki peringkat keenam penyebab kematian di UK dan USA. Lebih dari 40% pasien dewasa CAP di UK membutuhkan perawatan di rumah sakit. Mortalitas di rumah sakit berkisar antara 5% dan 12%.¹⁰

Bakteri patogen yang sering teridentifikasi pada penelitian CAP adalah *Streptococcus pneumoniae* dilaporkan kira-kira 2/3 dari isolat bakteri. Bakteri patogen lain yang sering dijumpai adalah *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* dan bakteri gram negatif lain, serta spesies legionella. Virus yang sering menyebabkan CAP adalah virus influenza, virus sinsisial respiratori, adenovirus dan virus parainfluenza.¹¹

Paru-paru dan cabang trakeobronkial merupakan daerah yang steril di bawah laring, sehingga agen infeksi harus mencapai tempat ini dengan menerobos sistem imun. Hal tersebut dapat terjadi melalui mikroaspirasi (terjadi 45% pada individu sehat saat malam hari), penyebaran hematogen, penyebaran langsung dari struktur yang berdekatan, inhalasi, atau aktivasi infeksi dorman.¹⁰

Sebagian besar pasien CAP mengalami onset demam akut atau sub-akut, batuk dengan atau tanpa produksi sputum dan sesak napas. Gejala lain yang sering dijumpai adalah kekakuan, berkeringat, menggigil, rasa tidak enak di dada, pleuritis, kelelahan, mialgia, anoreksia, sakit kepala, dan nyeri perut.¹¹

Hasil pemeriksaan fisik yang sering ditemukan meliputi demam atau hipotermi, takipnea, takikardi, dan desaturasi oksigen arteri ringan. Pada pemeriksaan dada terdapat suara nafas yang berubah dan ronkhi. Pekak pada perkusi dapat dijumpai jika terjadi efusi pleura parapneumonia.¹¹

Terdapat kontroversi seputar peranan pemeriksaan gram dan analisa kultur dari sputum yang dikeluarkan oleh pasien dengan CAP. Sebagian besar melaporkan bahwa tes-tes tersebut mempunyai nilai positif rendah dan nilai prediktif negatif pada sebagian besar pasien. Namun, beberapa pendapat menyatakan bahwa tes-tes tersebut harus tetap dilakukan untuk identifikasi organisme penyebab. Sehingga meningkatnya mikroba yang resistan terhadap obat, pembiayaan obat yang tidak perlu, dan efek samping yang dapat dihindari dapat dikurangi dengan menurunkan terapi empirik antibiotik. Pedoman pengobatan terakhir menyarankan pemeriksaan sputum dengan gram harus diterapkan pada semua pasien CAP dan bahwa kultur sputum harus dilakukan pada pasien di rumah sakit. Sputum harus diperiksa sebelum antibiotik diberikan pertama kali, kecuali pada kasus-kasus yang dicurigai terdapat kegagalan respon antibiotik. Spesimen diperoleh dengan batuk berat/dalam dan sebaiknya sebagai sputum yang banyak dan purulen. Kultur hanya dilakukan jika ada spesimen memenuhi kriteria sitologi yang tepat (kecuali untuk deteksi legionella atau mikobakteria).¹¹

Pengobatan antimikroba yang sesuai dengan kuman patogen harus diberikan dan segera dimulai setelah diagnosis pneumonia terbukti dan spesimen yang tepat berhasil diperoleh, khususnya pada pasien yang memerlukan perawatan di rumah sakit. Keterlambatan memperoleh

spesimen diagnostik atau hasil pemeriksaan sebaiknya tidak menghindarkan pemberian awal antibiotik pada pasien akut.¹¹

Pertimbangan khusus harus diberikan pada timbulnya resistansi strain *Streptococcus pneumonia* terhadap penisilin. Resistansi terhadap antibiotik lain sering menyertai resistansi terhadap penisilin. Prevalensi resistansi dibedakan oleh keadaan geografis dan setiap waktu. Oleh karena itu, data pola resistansi lokal sebaiknya digunakan sebagai petunjuk untuk terapi empiris pada kecurigaan atau kasus pneumonia, sampai tes kerentanan spesifik tersedia.¹¹ Pilihan empiris antibiotik untuk pasien rawat jalan dengan CAP ialah:

- Makrolid (klaritromisin 500 mg peroral 2 kali sehari atau azitromisin 500 mg peroral sebagai dosis pertama dan kemudian 250 mg sekali sehari selama 4 hari.
- Doksisisiklin 100 mg peroral 2 kali sehari.
- Fluorokuinolon seperti gatifloxacin 400 mg peroral sekali sehari, levofloksasin 500 mg peroral sekali sehari atau moksifloksasin 400 mg peroral sekali sehari.

Sedangkan, pilihan empiris untuk pasien rawat inap dengan CAP dibagi ke dalam pasien yang dirawat di bangsal perawatan umum dan yang dirawat di ICU. Pasien di bangsal perawatan umum biasanya berespon terhadap beta laktam generasi ketiga (seperti seftriakson atau sefotaksim) dengan atau tanpa makrolid (klaritromisin atau azitromisin dianjurkan jika ada kecurigaan infeksi *H. influenzae*) atau fluorokuinolon (dengan peningkatan kemampuan membunuh *S.pneumoniae*). Pasien ICU sering memerlukan eritromisin, azitromisin atau fluorokuinolon ditambah seftriakson atau beta laktam.¹¹

2.1.3.2 Pneumonia Nosokomial

Pneumonia nosokomial adalah suatu penyakit yang dimulai 48 jam setelah pasien dirawat di rumah sakit, yang tak sedang mengalami inkubasi suatu infeksi saat masuk rumah sakit. Pneumonia yang berhubungan

dengan ventilator berkembang pada pasien dengan ventilasi mekanik lebih dari 48 jam setelah intubasi.¹¹

Pneumonia nosokomial adalah penyebab utama tersering kedua infeksi nosokomial dan penyebab utama kematian akibat infeksi nosokomial dengan angka mortalitas berkisar antara 20%-50%.¹¹

Organisme yang paling sering bertanggungjawab terhadap pneumonia nosokomial adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterobacter, *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia coli*. *Proteus*, *Serratia marescens*, *H. influenza* dan sejumlah streptococcus paling sering pada kasus-kasus lainnya. Infeksi oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan acinetobacter cenderung menyebabkan pneumonia pada sebagian besar pasien tak stabil dengan terapi antibiotik sebelumnya dan yang memerlukan ventilasi mekanis.¹¹

Gejala dan tanda yang berhubungan dengan pneumonia nosokomial tidak spesifik. Namun satu atau lebih temuan klinis (demam, leukositosis, sputum purulen dan infiltrat paru baru atau progresif pada radiografi dada) dapat muncul pada sebagian besar pasien. Temuan lain yang berhubungan dengan pneumonia nosokomial meliputi hal-hal yang terdapat pada pneumonia yang didapat di komunitas.¹¹

Pemeriksaan minimal pada kecurigaan pneumonia nosokomial meliputi nosokomial meliputi kultur darah dari dua tempat yang berbeda dan gas darah arteri atau penentuan tekanan oksimetri.¹¹

Pemeriksaan sputum disertai oleh kecurigaan yang sama seperti pada CAP. Pemeriksaan gram dan kultur sputum sensitif maupun spesifik dalam mendiagnosa pneumonia nosokomial. Identifikasi organisme bakteri dengan kultur sputum tak dapat dibuktikan bahwa organisme tersebut merupakan kuman patogen traktus respiratorius bawah. Namun, identifikasi tersebut dapat digunakan untuk membantu identifikasi pada sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dan sebagai petunjuk terapi.¹¹

Pengobatan pneumonia nosokomial seperti pada pengobatan CAP biasanya secara empiris. Oleh karena tingkat mortalitas yang tinggi, pengobatan harus dimulai sesegera mungkin begitu dicurigai pneumonia.

Regimen awal harus mempunyai spektrum luas dan disesuaikan dengan keadaan klinis spesifik. Belum terdapat kesepakatan mengenai regimen terbaik.¹¹

Rekomendasi pengobatan terhadap pneumonia nosokomial telah diusulkan oleh *American Thoracic Society*. Terapi empiris initial dengan antibiotik ditentukan oleh keparahan penyakit, faktor risiko dan lama perawatan di rumah sakit. Terapi empiris untuk pneumonia nosokomial ringan sampai sedang pada pasien tanpa faktor risiko khusus atau pasien dengan onset awal yang berat (dalam 5 hari setelah rawat inap), terdiri atas sefalosporin generasi kedua, sefalosporin generasi ketiga nonantipseudomonas atau kombinasi beta laktam dan inhibitor betalaktamase.¹¹

Terapi empiris pada pasien pneumonia nosokomial parah, onset lambat (> 5 hari setelah rawat inap) atau pneumonia di ICU atau pneumonia yang berhubungan dengan ventilator sebaiknya diberikan kombinasi antibiotik yang langsung membunuh organisme yang paling virulen terutama *P. aeruginosa*, spesies *Acinetobacter* dan spesies *Enterobacter*. Regimen antibiotik sebaiknya meliputi aminoglikosida atau fluorokuinolon ditambah satu diantara berikut: penisilin, antipseudomonas, sefalosporin antipseudomonas, imipenem-cilastatin, atau aztreonam.¹¹

Setelah hasil kultur sputum, darah dan cairan pleura diketahui, dimungkinkan untuk mengganti regimen dengan spektrum sempit. Lama pemberian antibiotic sebaiknya secara individual dengan dasar patogen, keparahan penyakit, respon terhadap terapi dan keadaan yang memperburuk. Pengobatan untuk pneumonia batang gram negative sebaiknya dilanjutkan hingga 14-21 hari.¹¹

2.1.3.3 Bronkiektasis

Bronkiektasis adalah suatu kelainan kongenital atau didapat berupa pembesaran bronkus yang ditandai dengan dilatasi abnormal yang permanen dan kerusakan dinding bronkhial.¹¹

Kemungkinan disebabkan oleh inflamasi berulang atau infeksi jalan nafas. Fibrosis kistik menyebabkan separuh sampai semua kasus bronkiektasis. Penyebab lain di antaranya adalah infeksi paru (tuberkulosis, infeksi jamur, abses paru, pneumonia), mekanisme pertahanan paru yang abnormal, dan obstruksi jalan napas.¹¹

Gejala bronkiektasis meliputi batuk kronis, produksi yang banyak dari sputum yang purulen, hemoptisis, pneumonia berulang, kehilangan berat badan, anemia dan manifestasi sistemik yang lain sering terjadi. Pemeriksaan fisik tidak terlalu spesifik diantaranya terdapat ronkhi pada basal paru sering dijumpai. Sputum yang berlebihan, bau kotor, sputum purulen yang terpisah menjadi 3 bagian pada gelas adalah tanda yang khas.¹¹

Pengobatan meliputi antibiotik (dipilih sesuai kultur sputum), fisioterapi dada harian dengan postural drainase dan perkusi dada serta bronkдилator inhaler. Terapi antibiotik oral selama 10-14 hari dengan amoksisilin atau amoksisilin klavulanat (500 mg tiap 8 jam), ampicillin (160/800 mg tiap 12 jam) adalah terapi rasional pada eksaserbasi akut jika bakteri spesifik patogen tidak dapat diisolasi.¹¹

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik merupakan obat untuk membasmi mikroba khususnya mikroba yang bersifat merugikan manusia. Antibiotik yang ideal memperlihatkan toksisitas selektif. Istilah ini berarti bahwa obat ini merugikan parasit tanpa merugikan inang. Toksisitas selektif biasanya bergantung pada proses hambatan biokimia yang terdapat di dalam atau esensial untuk parasit tapi bukan untuk inang. Beberapa antibiotik mempunyai mekanisme kerja sebagai berikut:

- Penghambat sintesis dinding sel.
- Perubahan permeabilitas membran sel atau transpor aktif melalui membran sel.
- Penghambatan sintesis protein, yaitu penghambatan translasi dan

transkripsi materi genetik.

- Penghambatan sintesis asam nukleat.¹²

2.2.2 Antibiotik Golongan Kuinolon

Asam nalidixat adalah prototip golongan kuinolon lama yang dipasarkan sekitar 1960. Walaupun obat ini mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman gram-negatif, eliminasinya melalui urin berlangsung terlalu cepat sehingga sulit dicapai kadar terapeutik dalam darah. Karena itu penggunaan asam nalidixat praktis terbatas sebagai antiseptik saluran kemih saja. Selain itu resistansi cepat timbul terhadap obat ini. Kuinolon lainnya yaitu asam piromidat, asam pipimidat, sinoksasin, dan lain-lain, juga tidak mempunyai kelebihan yang berarti.¹³

Pada awal tahun 1980, diperkenalkan golongan kuinolon baru dengan atom flour pada cincin kuinolon (karena itu dinamakan fluorokuinolon). Perubahan struktur ini secara dramatis meningkatkan daya antibakterinya, memperlebar spektrum antibakteri, memperbaiki penyerapannya dari saluran cerna, serta memperpanjang masa kerja obat. Golongan fluorokuinolon ini juga digunakan untuk infeksi sistemik. Dalam garis besarnya golongan kuinolon dapat dibagi menjadi dua kelompok:

- Kuinolon, kelompok ini tidak mempunyai manfaat klinik untuk pengobatan infeksi sistemik karena kadarnya dalam darah terlalu rendah. Selain itu daya antibakterinya agak lemah dan resistensi juga cepat timbul. Indikasi kliniknya terbatas sebagai antiseptik saluran kemih. Yang termasuk kelompok ini ialah asam nalidixat dan asam pipimidat.
- Fluorokuinolon, kelompok ini disebut demikian karena adanya atom flour pada posisi enam dalam struktur molekulnya. Daya antibakteri fluorokuinolon jauh lebih kuat dibandingkan kelompok kuinolon lama. Selain itu kelompok obat ini diserap dengan baik pada pemberian oral, dan beberapa derivatnya tersedia juga dalam bentuk parenteral sehingga dapat digunakan untuk penanggulangan infeksi berat, khususnya yang disebabkan oleh kuman Gram

negatif. Daya antibakterinya terhadap kuman Gram positif relatif lemah. Yang termasuk golongan ini ialah siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, levofloksasin, fleroksasin, dll.¹³

Dalam beberapa tahun terakhir ini telah dipasarkan fluorokuinolon baru yang mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman gram positif (antara lain *S. pneumonia* dan *S. aureus*) serta kuman atipik penyebab infeksi saluran napas bagian bawah (misalnya *Chlamydia pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Legionella*). Daya antibakterinya terhadap kuman gram negatif sepadan dengan fluorokuinolon generasi terdahulu. Yang termasuk golongan kuinolon baru ini ialah moksifloksasin, gatifloksasin, dan gemifloksasin. Keuntungan ketiga obat ini ialah tersedia dalam bentuk parenteral untuk penyakit berat dan juga dalam bentuk oral sehingga peralihan obat parenteral ke oral dapat dilaksanakan dengan mudah.¹³

2.2.2.1 Mekanisme Kerja

Bentuk double helix DNA harus dipisahkan menjadi 2 rantai DNA pada saat akan berlangsungnya replikasi dan transkripsi. Pemisahan ini selalu akan mengakibatkan terjadinya puntiran berlebihan pada double helix DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi kuman dengan bantuan enzim DNA girase (topoisomerase II) yang bekerja menimbulkan *negative supercoiling*. Golongan kuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada kuman dan bersifat bakterisidal.¹³

2.2.2.2 Spektrum Aktivitas

Fluorokuinolon mempunyai daya antibakteri yang kuat terhadap *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *H.influenzae*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *N. meningitidis*, *N gonorrhoeae*, *B catarrhalis* dan *Yersinia enterocolitica*.¹³

2.2.2.3 Resistansi

Resistansi terhadap kuinolon terjadi melalui tiga mekanisme:

- Mutasi gen gyr A yang menyebabkan subunit A dari DNA girase kuman berubah sehingga tidak dapat diduduki molekul obat lagi
- Perubahan pada permukaan sel kuman yang mempersulit penetrasi obat ke dalam sel
- Peningkatan mekanisme pemompaan obat ke luar sel.¹³

2.2.2.4 Siprofloksasin

Siprofloksasin hidroklorida dibuat dalam bentuk tablet dan suspensi, merupakan antimikroba sintetik berspektrum luas. Nama kimianya adalah garam monohidroklorida monohidrat dari 1-siklopropil-6-fluoro-1, 2-dihidro-4-oksi-7-(1-piperazinil)-3-asam kuinolinkarboksilat., dengan berat molekul 385,8. Siprofloksasin bersifat bakterisid, terutama aktif terhadap bakteri gram negatif dan memiliki aktivitas lemah terhadap gram positif.¹³

Berikut ini adalah spektrum antibakteri siprofloksasin.¹⁴

Mikroorganisme gram positif aerobik

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Mikroorganisme gram negatif aerobik

Campylobacter jejuni

Proteus mirabilis

Citrobacter diversus

Proteus vulgaris

Citrobacter freundii

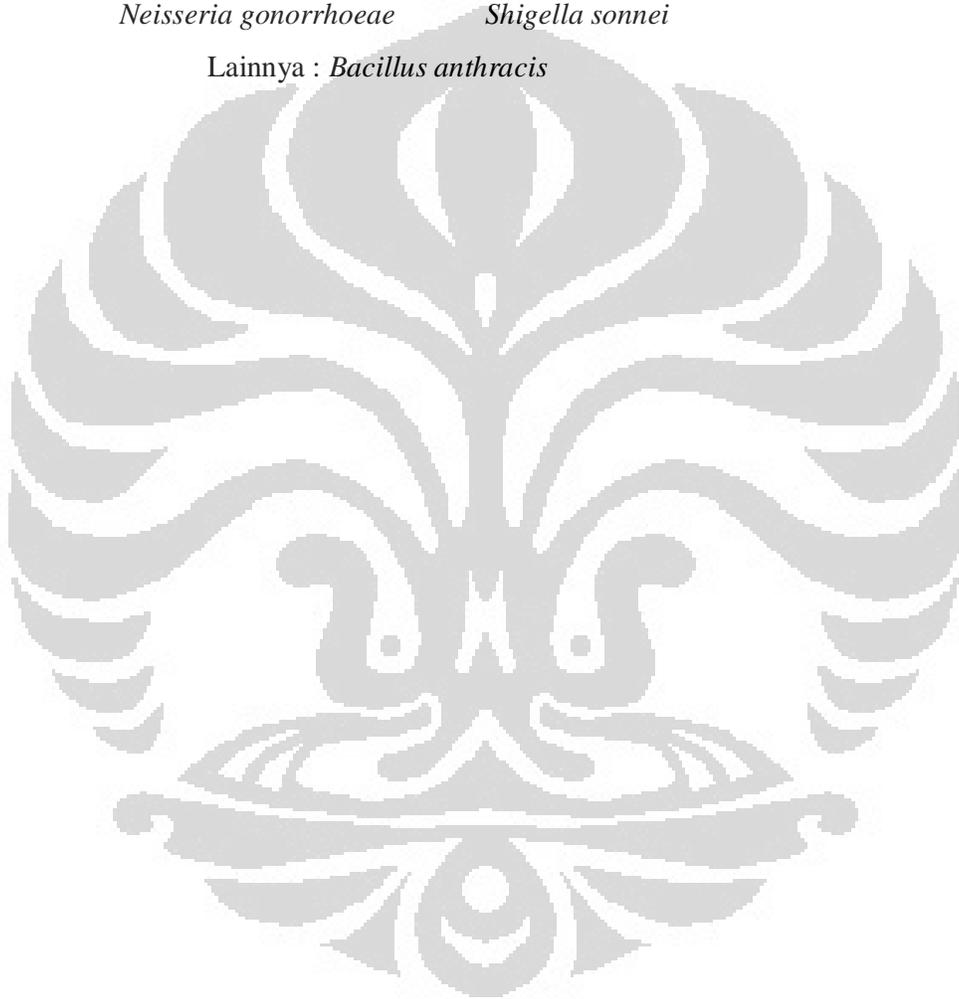
Providencia rettgeri

Enterobacter cloacae

Providencia stuartii

<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Shigella sonnei</i>

Lainnya : *Bacillus anthracis*



BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Desain

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif dengan metode *cross sectional* untuk mengetahui pola kepekaan bakteri gram negatif pada infeksi saluran napas bawah terhadap antibiotik siprofloksasin dengan menggunakan data hasil uji sensitivitas bakteri yang masuk ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik (LMK) Departemen Mikrobiologi FKUI pada bakteri gram negatif yang diambil dari sputum.

Setelah ditentukan batas minimal jumlah isolat bakteri yang digunakan sebagai sampel, dilakukan *random sampling* untuk mengambil 24 isolat di antaranya untuk dilihat pola kepekaan bakteri yang bersangkutan setiap tahunnya.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian dilakukan berdasarkan data sekunder dari LMK, Departemen Mikrobiologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penelitian mulai dilaksanakan pada bulan Juni 2008 sampai bulan Juni 2009 .

3.3 Populasi dan Sampel

Populasi target penelitian ini adalah jumlah isolat bakteri gram negatif penyebab infeksi saluran napas bawah tahun 2001 sampai 2005 yang telah menjalankan uji sensitivitas terhadap antibiotik siprofloksasin.

Populasi terjangkau penelitian isolat bakteri gram negatif penyebab infeksi saluran napas bawah tahun 2001 sampai 2005 yang telah menjalankan uji sensitivitas terhadap antibiotik siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah populasi terjangkau yang jumlah isolat per tahunnya lebih dari atau sama dengan 35.

Besar sampel menggunakan rumus :

$$\frac{(Z\alpha)^2 PQ}{d^2} = \frac{(1,96)^2 \times 0,1 \times 0,9}{(0,1)^2} = 35$$

$Z\alpha$ = deviat baku alpha = 1,96

P = proporsi kategori = 0,1

Q = 1-P = 0,9

d = presisi = 0,1

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

- Isolat bakteri gram negatif yang berasal dari sputum.
- Isolat bakteri gram negatif di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-2005.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- Tidak ada data hasil uji sensitivitas bakteri yang bersangkutan terhadap siprofloksasin.
- Isolat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.
- Isolat bakteri yang spesiesnya tidak spesifik, misalnya *Proteus sp*, batang gram negatif, *Haemophilus sp*, dll.

3.5 Bahan dan Cara Kerja

Cara kerja yang peneliti gunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Menentukan antibiotik yang akan digunakan, yaitu siprofloksasin.
- Menentukan jenis bakteri yang digunakan, yaitu bakteri gram negatif.
- Menentukan jenis spesimen yang digunakan yang dapat mewakili infeksi saluran napas bawah, yakni sputum.
- Memasukkan variabel-variabel tersebut ke dalam WHONET 5.0

LMK FKUI

- Melakukan *random sampling* terhadap data yang telah terkumpul
- Mengolah data hasil uji sensitivitas bakteri berdasarkan *random sampling* ke dalam Microsoft Word.
- Menyajikan data dalam bentuk grafik.

3.6 Rencana Manajemen dan Analisis Data

Aplikasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah WHONET 5.0 yang merupakan perangkat lunak untuk mengumpulkan dan mengolah masukan data hasil uji sensitivitas. Setelah didapatkan hasil uji sensitivitas bakteri, data yang ada dibandingkan dari tahun ke tahun sehingga terlihat pola kepekaan bakteri setiap tahunnya. Selanjutnya, pola kepekaan tersebut disajikan dalam bentuk grafik menggunakan aplikasi *Microsoft Excel*.

3.7 Definisi Operasional

Infeksi saluran napas bawah :suatu golongan infeksi yang dapat menyerang bronkus, bronkiolus dan paru. Manifestasi klinisnya dapat bersifat akut, seperti pada pneumonia atau kronis dengan eksaserbasi akut.

Antibiotik :obat untuk membasmi mikroba khususnya mikroba yang bersifat merugikan manusia.

Uji sensitivitas :uji laboratorium yang digunakan untuk menentukan apakah suatu organisme sensitif, resisten, atau intermediet terhadap antibiotik tertentu. Uji ini dapat menggunakan metode dilusi maupun difusi (cakram).

Pola kepekaan bakteri : hasil uji sensitivitas bakteri terhadap suatu antibiotik yang dibandingkan dari tahun ke tahun

Sensitif	: organisme dikatakan sensitif terhadap antibiotik tertentu apabila dalam uji sensitivitas dengan menggunakan metode cakram diameter zona hambatnya melebihi batas atas <i>breakpoints</i> antibiotik tersebut.
Resistan	: organisme dikatakan resistan terhadap antibiotik tertentu apabila dalam uji sensitivitas dengan menggunakan metode cakram diameter zona hambatnya kurang dari batas bawah <i>breakpoints</i> antibiotik tersebut.
Intermediet	: organisme dikatakan intermediet terhadap antibiotik tertentu apabila dalam uji sensitivitas dengan menggunakan metode cakram diameter zona hambatnya berada di antara kisaran <i>breakpoints</i> antibiotik tersebut.

3.8 Masalah Etika

Pada saat penelitian dilaksanakan, nama pasien yang melakukan pemeriksaan di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI dirahasiakan dan tidak dicantumkan pada laporan dan publikasi hasil penelitian.

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Berdasarkan data penderita infeksi saluran nafas bawah sepanjang tahun 2001-2005 yang diperoleh dari LMK Departemen Mikrobiologi FKUI, didapatkan jumlah isolat keseluruhan yaitu 2744 isolat sputum yang mengandung bakteri gram negatif. Semenjak tahun 2001-2005 didapatkan berturut-turut 594, 792, 502, 505, dan 351 isolat bakteri gram negatif.

Jenis bakteri yang terdapat di masing-masing tahun sangat bervariasi dan tidak semua bakteri gram negatif muncul setiap tahun. Terdapat tiga spesies bakteri yang konsisten terdapat setiap tahun dengan jumlah isolat lebih dari atau sama dengan 35 yaitu *Klebsiella pneumoniae* ss *pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter aerogenes* (Tabel 1). Ketiga bakteri inilah yang kemudian diikutsertakan dalam penelitian ini.

Bakteri yang paling banyak ditemukan sepanjang tahun 2001-2005 ialah *Klebsiella pneumoniae* ss *pneumonia* kecuali pada tahun 2003 peringkat teratas bakteri gram negatif dari sputum ialah *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabel 1. Bakteri Gram Negatif dari Spesimen Sputum di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005

Nama Bakteri	Jumlah Isolat									
	2001		2002		2003		2004		2005	
	n=594	%	n=792	%	N=502	%	n=505	%	N=351	%
<i>Acinetobacter anitratus</i>	2	0.33	4	0.50	10	1.99	49	9.70	66	18.80
<i>Aeromonas Hydrophila</i>	-	-	-	-	1	0.20	-	-	-	-
<i>Acinetobacter sp.</i>	30	5.05	10	1.26	-	-	-	-	-	-
<i>Moraxella (Branh.) catarrhalis</i>	68	11.45	82	10.35	20	3.98	6	1.19	4	1.14
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0.17	-	-	-	-	-	-	1	0.28
<i>Enterobacter aerogenes</i>	62	10.44	93	11.74	85	16.93	74	14.65	44	12.53

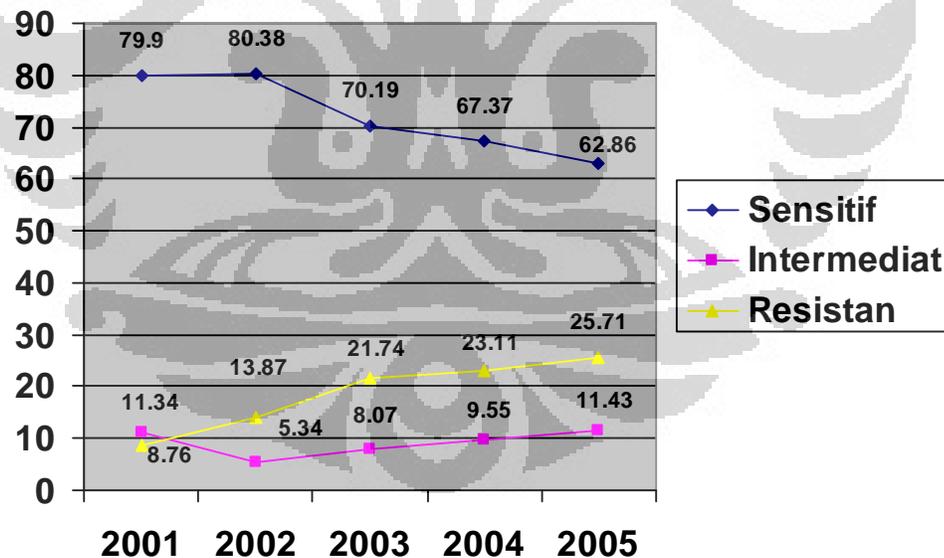
<i>Enterobacter gergoviae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.28
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-	-	-	-	2	0.40	1	0.28
<i>Patocia (Entero.) agglomerans</i>	-	-	-	-	1	0.20	2	0.40	5	1.42
<i>Escherichia coli</i>	20	3.37	40	5.05	35	6.97	35	6.93	23	6.55
<i>Gram negative rods</i>	57	9.59	124	15.66	10	1.99	-	-	-	-
<i>Haemophilus sp.</i>	1	0.17	4	0.50	2	0.40	-	-	-	-
<i>Klebsiella sp.</i>	16	2.69	5	0.63	1	0.20	-	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1.01	9	1.14	1	0.20	7	1.39	1	0.28
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Ozaenae</i>	-	-	-	-	4	0.80	3	0.59	2	0.57
<i>Klebsiella pneumoniae ss. Pneumonia</i>	194	32.66	209	26.39	161	32.07	199	39.40	105	29.91
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76	12.79	128	16.16	146	29.08	115	22.77	90	25.64
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	-	-	-	1	0.20	1	0.20	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	12	2.02	10	1.26	13	2.59	8	1.58	5	1.42
<i>Pseudomonas putida</i>	-	-	-	-	1	0.20	1	0.20	1	0.28
<i>Proteus sp.</i>	1	0.17	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus (Prov.) rettgeri</i>	-	-	-	-	-	-	1	0.20	-	-
<i>Pseudomonas sp.</i>	43	7.24	70	8.84	8	1.59	-	-	-	-
<i>Pseudomonas stutzeri (CDC Vb-1)</i>	-	-	-	-	1	0.20	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	4	0.67	2	0.25	-	-	1	0.20	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.17	2	0.25	1	0.20	1	0.20	-	-
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0.57

Pola kepekaan *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter aerogenes* terhadap siprofloksasin cenderung mengalami fluktuasi dari tahun 2001 sampai 2005. Tetapi ketiganya memperlihatkan penurunan sensitivitas yang cukup signifikan pada tahun 2005 dibandingkan pada tahun 2001 (Tabel 2).

Tabel 2. Pola Kepekaan Beberapa Bakteri Gram Negatif dari Spesimen Sputum di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005 terhadap Siprofloksasin.

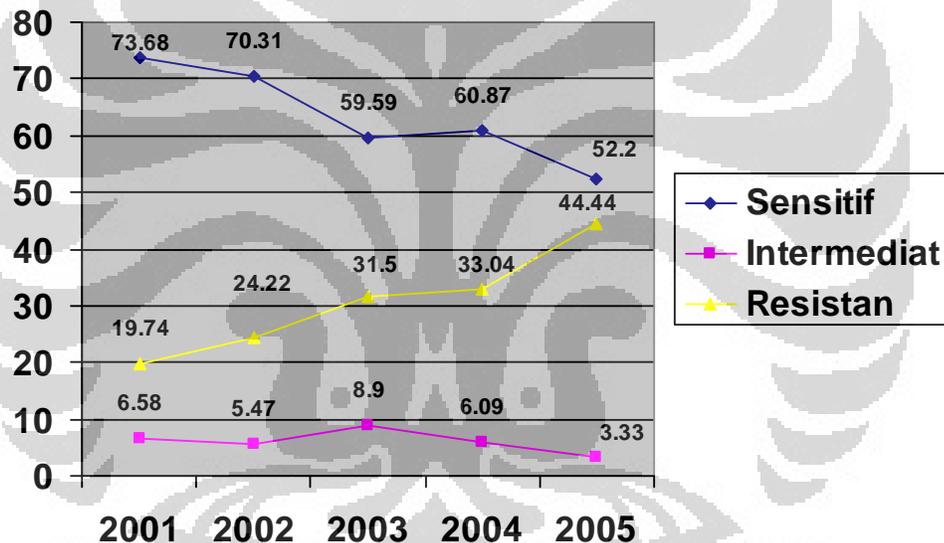
Tahun	<i>Enterobacter aerogenes</i>			<i>K. pneumoniae ss pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R
2001	79.03	11.29	9.68	79.90	11.34	8.76	73.68	6.58	19.74
2002	79.57	7.53	12.90	80.38	5.34	13.87	70.31	5.47	24.22
2003	69.41	5.88	24.70	70.19	8.07	21.74	59.59	8.90	31.50
2004	74.32	5.40	20.27	67.37	9.55	23.11	60.87	6.09	33.04
2005	61.36	20.45	18.18	62.86	11.43	25.71	52.20	3.33	44.44

Diantara seluruh bakteri gram negatif spesimen sputum di LMK FKUI terdapat *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae* sebanyak 194 isolat (32.66%) pada tahun 2001, 209 isolat (26.39%) pada tahun 2002, 161 isolat (32.07%) pada tahun 2003, 199 isolat (39.40%) pada tahun 2004, dan 105 isolat (29.21%) pada tahun 2005.



Gambar 6. Pola sensitifitas *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae* terhadap siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-2005.

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* terhadap siprofloksasin pada tahun 2001 ialah sebesar 79.90%. Pada tahun 2002 sensitivitas mengalami kenaikan mencapai angka 80.38%. Tetapi pada tahun 2003 terjadi penurunan sensitivitas yang drastis menjadi 70.19% dibandingkan setahun sebelumnya masih 80.38%. Pada dua tahun terakhir yaitu 2004 dan 2005 didapatkan angka sensitivitas masing-masing 67.37% dan 62.86% (Gambar 1).

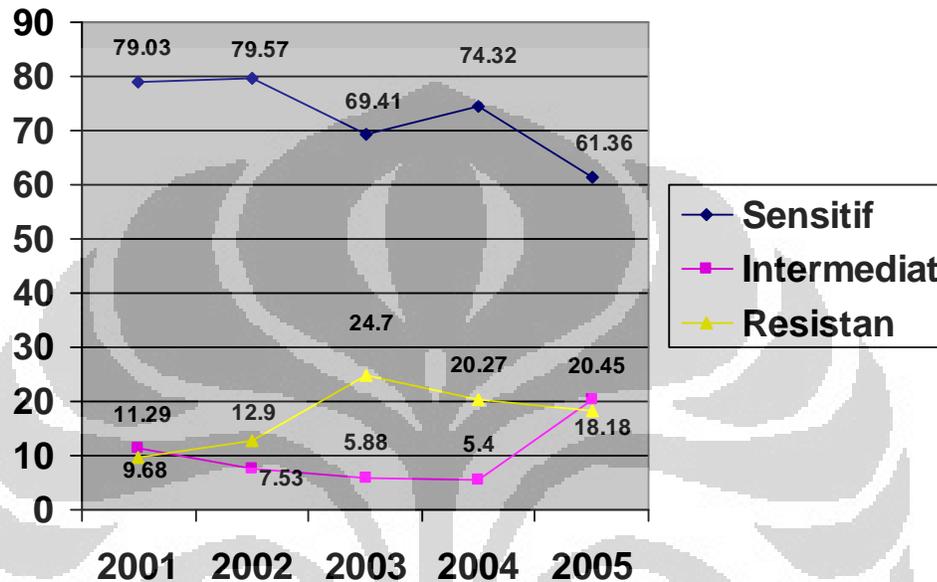


Gambar 7. Pola Sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* terhadap Siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005.

Pada isolat *Pseudomonas aeruginosa* terdapat 76 isolat (12.79%) pada tahun 2001, 128 isolat (16.16%) pada tahun 2002, 146 isolat (29.08%) pada tahun 2003, 115 isolat (22.77%) pada tahun 2004, dan 90 isolat (25.64%) pada tahun 2005.

Pada tahun 2001 didapatkan angka sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* terhitung sebesar 73.68%. Sensitivitasnya kemudian menurun

menjadi hanya 70.31% pada tahun 2002 dan 59.59% pada tahun 2003. Pada tahun 2004 sensitivitasnya sedikit meningkat menjadi 60.87 dan menurun kembali pada tahun 2005 menjadi 52.2%. (Gambar 2).



Gambar 8. Pola Sensitifitas *Enterobacter aerogenes* terhadap Siprofloksasin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI Tahun 2001-2005.

Jumlah *Enterobacter aerogenes* mulai tahun 2001 didapatkan sebesar 62 isolat (10.44%), 93 isolat (11.74%) pada tahun 2002, 85 isolat (16.93%) pada tahun 2003, 74 isolat (14.65%) pada tahun 2004, dan 44 isolat (12.53%) pada tahun 2005.

Pada tahun 2001 sensitivitas *Enterobacter aerogenes* terhadap siprofloksasin ialah sebesar 79.03%. Kemudian pada tahun 2002 angka ini mengalami sedikit perubahan menjadi 79.57%. Terjadi penurunan sensitivitas *Enterobacter aerogenes* menjadi hanya 69.41% pada tahun 2003. Sensitivitas justru mengalami kenaikan pada tahun 2004 menjadi 74.31%. Pada tahun 2005 merupakan titik terendah sensitivitas *Enterobacter aerogenes* terhadap siprofloksasin yaitu sebesar 61.36% (Gambar 3).

Universitas Indonesia

4.2 Pembahasan

Gen yang mengkode sifat resistan untuk setiap antibiotik akan terbentuk jika antibiotik tersebut telah banyak digunakan. Lebih dari seratus gen saat ini tersebar pada populasi bakteri di tubuh manusia maupun hewan yang mengonsumsi antibiotik. Informasi untuk memonitor dan mengontrol penyebaran resistansi dengan tes sensitivitas telah dijalankan di sepuluh ribu laboratorium di seluruh dunia. Tetapi tidak semua data laboratorium memiliki format yang sama sehingga terjadi kesulitan dalam menggabungkan analisis data global. Program WHONET, yang juga digunakan dalam penelitian ini, membuat format data di tiap laboratorium seragam. Hal ini memudahkan pusat kesehatan untuk menganalisis sehingga pengontrolan resistansi lokal dapat berjalan seiring dengan pengontrolan resistansi nasional maupun global.¹⁵

Pemakaian siprofloksasin yang tersebar luas baik di rumah sakit dan komunitas telah memicu munculnya resistansi terhadap antibiotik ini. Banyak faktor yang dapat menyebabkan resistansi di antaranya karakteristik pasien, faktor epidemiologi, pengaturan distribusi antibiotik, pemakaian yang salah dan berlebihan, dan kurangnya informasi mengenai penggunaan antibiotik.¹⁰ Sebuah jurnal melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan fluorokuinolon dengan semakin meningkatnya resistansi antibiotik tersebut terhadap *P.aeruginosa*.¹⁶

Pada penelitian ini, dilaporkan pola resistansi beberapa bakteri gram negatif dari isolat sputum di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI pada tahun 2001-2005. Berdasarkan data yang telah diolah dengan menggunakan WHONET, terdapat tiga bakteri terbanyak yaitu *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter aerogenes*. Hal yang sama juga dilaporkan pada penelitian pola resistansi mikroba penyebab infeksi di RSCM pada tahun 2002-2004, menempatkan ketiga bakteri tersebut dalam urutan teratas penyebab infeksi dari spesimen sputum.¹⁷ Selain itu, sebuah penelitian di Amerika selama periode 1993-2004 melaporkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* menempati urutan terbanyak bakteri gram negatif yaitu sebanyak 22.2%.

Peringkat kedua bakteri gram negatif yang dominan ditemui ialah *Klebsiella pneumonia* dengan persentase 14.2%. Sedangkan *Enterobacter aerogenes* terdapat di urutan ke tujuh dengan 4.4%. Walaupun penelitian tersebut melibatkan banyak spesimen tidak hanya sputum tetapi 52.1% spesimen merupakan spesimen saluran pernafasan bawah selain spesimen urin (17.3%) dan darah (14.2%) yang berasal dari ICU rumah sakit. Resistansi siprofloksasin dilaporkan meningkat pada sebagian besar spesies bakteri yang terlibat dalam penelitian tersebut.¹⁸

Sensitivitas *K. pneumonia ss pneumonia* terhadap siprofloksasin pada tahun 2005 menurun menjadi 62.86% dibandingkan pada tahun 2001 sebelumnya sensitivitasnya ialah 79.90%. Pada penelitian di Amerika yang sudah disebut sebelumnya *K. pneumonia ss pneumonia* juga terjadi penurunan sensitivitas terhadap siprofloksasin dari 89% menjadi 81.8%. Resistansi terhadap golongan flourokuinolon lebih sering terjadi pada strain *Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) K. pneumonia*.¹⁸ ESBL adalah enzim yang dimediasi plasmid yang menghidrolisis oximino- β -lactam pada generasi ketiga sefalosporin dan aztreonam. Plasmid ini merupakan elemen genetik yang dapat berpindah diantara gram negatif batang berbeda spesies. Siprofloksasin merupakan antibiotik non β -laktam yang sering digunakan untuk terapi bakteri dengan ESBL. Tetapi telah dilaporkan terdapat hubungan antara produksi ESBL dan resistansi siprofloksasin, 18% strain ESBL telah resistan terhadap siprofloksasin.¹⁹

Sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* pada tahun 2001 ialah 73.68% tetapi turun drastis hanya menjadi 52.20% pada tahun 2005. Sebaliknya angka resistansi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap siprofloksasin meningkat dari 19.74% menjadi 44.44%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang mengambil data dari *National Nosocomial Infections Surveillance System* di Amerika menunjukkan bahwa resistansi *P. aeruginosa* meningkat dari 2% pada tahun 1989-1990 menjadi 5.3% pada tahun 1991-1992.²⁰ Berbagai penelitian lain juga melaporkan peningkatan resistansi ini terjadi seiring dengan meningkatnya penggunaan siprofloksasin. Penelitian in vitro resistansi *P. aeruginosa*

Universitas Indonesia

terhadap kuinolon menunjukkan adanya mutasi sejumlah lokus yang mengakibatkan resistansi. Abnormalitas pada DNA girase (*gyrA*: *cfxA nfxA nal A*) atau permeabilitas sel (*nfxB cfxB nalB nfxC*) menyebabkan penurunan sensitivitas terhadap siprofloksasin, norfloksasin, dan asam nalidiksat.²¹

Sensitivitas *Enterobacter aerogenes* terhadap siprofloksasin ialah sebesar 79.03% pada tahun 2001 kemudian menurun menjadi hanya 61.36% pada tahun 2005. Seiring dengan menurunnya angka sensitivitas, resistansi bakteri ini pun meningkat dari 9.68% pada tahun 2001 menjadi 18.18% pada tahun 2005. Sebuah jurnal mencatat pula peningkatan resistansi *E.aerogenes* juga dilaporkan meningkat dari 0.1% pada 1993-1994 menjadi 4.1% pada 1994-1995.²² Sebuah studi lain di Eropa dilakukan dengan melibatkan bakteri patogen nosokomial gram negatif yaitu *Escherichia coli* (*n* = 3315), *Pseudomonas aeruginosa* (*n* = 1370), *Enterobacter aerogenes* (*n* = 252), *Enterobacter cloacae* (*n* = 495), *Proteus mirabilis* (*n* = 379), *Serratia marcescens* (*n* = 207) dan *Citrobacter freundii* (*n* = 98) selama tahun 1997-1999. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa *E. aerogenes* menunjukkan angka resistansi tertinggi terhadap siprofloksasin dibandingkan bakteri lainnya yaitu sebesar 27%.²³ Mekanisme resistansi pada *E. aerogenes* terhadap siprofloksasin disebabkan oleh mutasi pada *gyr-A*.²⁴

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Penggunaan siprofloksasin yang semakin meluas telah menimbulkan penurunan sensitivitas antibiotik ini terhadap sejumlah spesies bakteri gram negatif yaitu *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter aerogenes*. Walaupun hal ini juga dipengaruhi faktor-faktor lain diantaranya karakteristik pasien, faktor epidemiologi, pengaturan distribusi antibiotik, dan kurangnya informasi mengenai penggunaan antibiotik. Siprofloksasin masih dapat digunakan untuk *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia* dan *Enterobacter aerogenes* walaupun sensitivitasnya telah menurun. Sedangkan untuk *Pseudomonas aeruginosa*, sensitivitasnya siprofloksasin terhadap bakteri paling rendah dibandingkan dua bakteri lain, sehingga siprofloksasin tidak dianjurkan untuk digunakan pada infeksi *P. aeruginosa*. Peneliti berharap hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi penentu kebijakan di rumah sakit, klinisi, dan pihak-pihak lain yang terlibat dalam penanganan kasus infeksi di Indonesia.

5.2 Saran

Sebaiknya pemantauan berkala setiap tahun terus dilakukan untuk melihat sensitivitas siprofloksasin terhadap bakteri gram negatif serta penyebab turunnya sensitivitas. Hal ini sangat penting karena pola kepekaan akan terus berubah dari tahun ke tahun. Tidak hanya siprofloksasin tetapi idealnya terdapat data terkait pola kepekaan semua antibiotik terhadap spektrum bakteri masing-masing. Jika faktor penyebab penurunan sensitivitas diketahui maka dapat dilakukan pengontrolan terkait faktor-faktor tersebut. Selain itu perlu dilakukan edukasi mengenai cara pemakaian antibiotik yang tepat pada dokter maupun masyarakat agar semua pihak berpartisipasi dalam menangani kasus infeksi agar tidak semakin berkembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. The World Health Report 2004 - Changing History. World Health Organization. 2004. pp. 120–4. ISBN 92-4-156265-X.
2. Parhusip, R. S. Pola Bakteriologi Infeksi Saluran Nafas Bawah. Diunduh dari [www. library.usu.ac.id/download/fk/paru-parhusip3.pdf](http://www.library.usu.ac.id/download/fk/paru-parhusip3.pdf)
3. Piddock LJV. Fluoroquinolone Resistance. *BMJ* 1998; 317: 1029-1030
4. Legg JM, Bint AJ. Will pneumococci put quinolones in their place? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44: 425-427
5. Vatopoulos AC, Kalapothaki V, Legakis NJ. Bacterial Resistance to Ciprofloxacin in Greece: Results from National Electronic Surveillance System. *Emerging Infectious Disease Journal* 1999; Vol 5 No.3 May-June.
6. Todd WTA, Sundar S, Lockwood DNJ. Principles of Infectious Disease. Dalam: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20th Edition. Churchill Livingstone. 2007.
7. Elizabeth J. Corwin. Patofisiologi. Jakarta: EGC; 2002. h. 408-410.
8. Jawetz, Melnick, & Adelberg's. Mikrobiologi Kedokteran, ed. 20. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2001.
9. Diseases Caused by Gram Negative Bacteria. Dalam: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al (editors). Harrison's Principles of Internal Medicine 18th. US: Mc Graw-Hill, 2008.

10. Bacterial Respiratory Infections. Dalam: Chapman S, Robinson G, Stradling J, West S. Oxford Handbook of Respiratory Medicines. Oxford University Press, 2005.
11. Chestnut MS, Prendergrast TJ. Paru-paru. Dalam: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Diagnosis dan Terapi Kedokteran. Jakarta: Salemba Medika, 2002.
12. Jawetz E. Prinsip Kerja Antimikroba. Dalam: Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik, ed. 6. Jakarta: EGC, 1997. h. 699.
13. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi (editor). Farmakologi dan Terapi, ed. 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI.
14. Ciprofloxacin. Available at: www.rxlist.com. Cited at July 21, 2006
15. TF O'Brien, JM Stelling. Surveillance of Antimicrobial Resistance: The WHONET Program. Clin Infect Dis, 1997 Jan;24 Suppl 1:S157-68.
16. AM Roques, C Dumartin, B Amadeo, AG Venier, N Marty, Parneix P, JP Gachie. Relationship between Rates of Antimicrobials Consumption and The Incidence of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Isolates from 47 French Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007; 26(12): 1389-95.
17. Rosana Y, Karuniawati A, Kiranasari A. Pola Resistensi Mikroba Penyebab Infeksi di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Majalah kedokteran Indonesia, Vol:56, No:3, Maret 2006.
18. Lockhart SR, Aramson MA, Beekman SE. Antimicrobial Resistance among Gram-Negative Bacilli Causing Infections in Intensive Care Unit Patients in the United States between 1993 and 2004. Journal of Clinical

Microbiology, Oct 2007, p 3352-3359 Vol.45, No.10.

19. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended Spectrum β Lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* Infections: a Review of the Literature. *Journal of Perinatology* (2003) 23, 439–443.
20. VG Coronado, JR Edwards, DH Culver, RP Gaynes. Ciprofloxacin Resistance among Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*: 1995.
21. Diver JM, Schollaardt T, Rabin HR, Thorson C, Bryan LE. Persistence Mechanism in *Pseudomonas aeruginosa* from Cystic Fibrosis Undergoing Ciprofloxacin Therapy. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1991; 35(8): 1538-1546.
22. Gheldre Y, Maes N, Rost F, Deryck R, Clevenbergh P, Louis J. Molecular Epidemiology of an Outbreak of Multidrug-Resistant *Enterobacter aerogenes* Infections and *in vivo*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, p 152-60. vol.35, no.1.
23. Higgins PG, Fluit AC, Hafner D, Verhoef J, Schmitz J. Evidence of Cross Resistance Between Ciprofloxacin and non-Fluoroquinolones in European Gram-negative Clinical Isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, p 438-440.
24. Weigel LM, Steward CD, Tenover FC. *gyrA* Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in Eight Species of *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, p.2661-2667, vol 42, no.10.