



UNIVERSITAS INDONESIA

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

SKRIPSI

**NURYASNI
0105001243**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2009**



UNIVERSITAS INDONESIA

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

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran**

**NURYASNI
0105001243**

**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 : Nuryasni

NPM : 0105001243

Tanda Tangan :

Tanggal : 15 Juni 2009

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Nuryasni
NPM : 0105001243
Fakultas : Kedokteran
Judul Skripsi : Pola Kepekaan Bakteri Gram Negatif pada Penderita
Infeksi Saluran Napas Bawah terhadap Amoksisilin di Laboratorium Mikrobiologi
Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-2005

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dra. Ariyani Kiranasari, DMM. ()
Penguji : Dra. Betti Ernawati Dewi, Ph.D ()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 15 Juni 2009

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmatNya saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dra Ariyani Kiranasari, DMM, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam mengarahkan saya dalam menyusun skripsi ini.
2. Orang tua, adik dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material maupun moral.
3. Sahabat satu kelompok yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini
4. Sahabat-sahabat dalam menjalani perkuliahan di FKUI.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan saudara-saudara semua. Dan semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Jakarta, 15 Juni 2009

Nuryasni

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

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

Nama : Nuryasni
NPM : 0105001243
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 Kepekaan Bakteri Gram Negatif pada Penderita Infeksi Saluran Napas Bawah terhadap Amoksisilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-2005

beserta perangkat yang ada. Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmediakan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta
Pada tanggal: 15 Juni 2009
Yang menyatakan

Nuryasni

ABSTRAK

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

Infeksi saluran napas bawah telah menjadi penyebab banyak penggunaan antibiotik dan banyaknya kunjungan ke dokter di seluruh dunia. Infeksi saluran napas bawah terutama pada orang dewasa sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Belakangan ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan dahak penderita pneumonia komunitas adalah bakteri gram negatif. Kepekaan suatu bakteri umumnya berubah-ubah terhadap suatu antibiotik. Untuk itu diperlukan suatu kajian berkala untuk mengetahui pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik sebagai landasan dalam melakukan *educated guess therapy*. Metoda penelitian ini adalah *cross-sectional* terhadap 2456 isolat yang berasal dari sputum penderita infeksi saluran napas bawah yang mengirimkan sampel ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI pada tahun 2001-2005. Kemudian dilakukan uji sensitivitas terhadap amoksisilin. Hasil penelitian didapatkan 28 jenis bakteri. Tiga bakteri yang memenuhi besar sampel dan kriteria inklusi adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter aerogenes*. Persentase kepekaan *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae* 12.5% pada tahun 2001 menjadi 25.71% pada tahun 2005, *Pseudomonas aeruginosa* 3.94% tahun 2001 menjadi 6.59% tahun 2005, *Enterobacter aerogenes* 20.96% tahun 2001 menjadi 19.04% tahun 2005. Kebanyakan bakteri *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter aerogenes* telah resisten terhadap amoksisilin.

Kata kunci: pola kepekaan, bakteri gram negatif, infeksi saluran napas bawah, amoksisilin

ABSTRACT

Name : Nuryasni
Study Program : General Practitioner Education
Title : Susceptibility Pattern of Gram Negative Bacteria in Lower Respiratory Tract Infection Patient toward Amoxicillin in Clinical Microbiology Laboratory Department of Microbiology Faculty of Medicine University of Indonesia (FMUI) in 2001-2005.

Globally, lower respiratory tract infections account for a large proportion of antibiotic prescriptions and visits to family practitioners. Lower respiratory tract infections especially in adult, most of them cause by bacteria. Recently, reports from several cities in Indonesia mentioned that bacteria found in sputum of pneumonia patients are gram negative bacteria. Susceptibility of bacteria toward an antibiotic usually changes. Therefore, there should be an investigation to monitor the susceptibility pattern of bacteria toward antibiotic as a base to give an *educated guess therapy*. Methods of this research is cross-sectional design toward 2456 isolate from sputum of lower respiratory tract infection patient in Clinical Microbiology Laboratory Faculty of Medicine University of Indonesia (FMUI) in 2001-2005. The result is there are 28 species of bacteria. Three bacteria that fulfill the inclusion criteria are *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter aerogenes*. The susceptibility percentage of *K. pneumoniae ss pneumonia* 12.5% in 2001 become 25.71% in 2005, *P. aeruginosa* 3.94% in 2001 become 6.59% in 2005, and *E. aerogenes* 20.96% in 2001 become 19.04% in 2005. Most of *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter aerogenes* bacteria already resistant to amoxicillin.

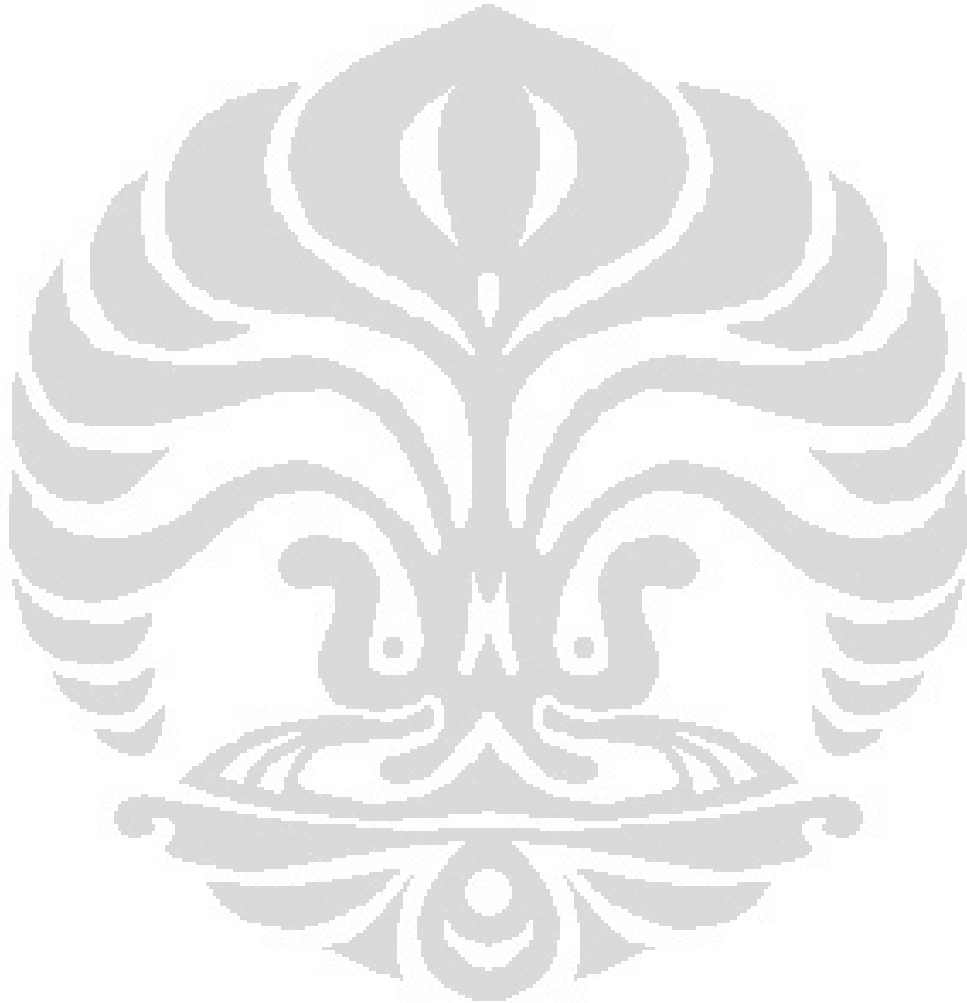
Keywords: susceptibility pattern, gram negative bacteria, lower respiratory tract infection, amoxicillin

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan.....	3
1.3.1. Tujuan Umum Penelitian.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus Penelitian.....	3
1.4. Manfaat.....	4
1.4.1. Manfaat bagi Peneliti.....	4
1.4.2. Manfaat bagi Masyarakat dan Pemerintah.....	4
1.4.3. Manfaat bagi Peneliti Lain.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Pneumonia.....	5
2.2. PPOK Eksaserbasi Akut.....	8
2.3. Bronkiektasis.....	10
2.4. Bakteri-bakteri Penyebab Infeksi Saluran Pernapasan Bawah.....	14
2.5. Penisilin.....	18
2.6. Amoksisilin Klavulanat.....	20
2.7. Kerangka Konsep.....	21
3. METODOLOGI PENELITIAN.....	22
4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Bakteri-bakteri gram negatif yang menimbulkan infeksi saluran napas bawah tahun 2001-2005 yang diuji resistensi dengan amoksisilin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI.....	25
-----------	---	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Biakan <i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
Gambar 2.2. <i>Enterobacter aerogenes</i>	15
Gambar 2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
Gambar 2.4. Rumus bangun amoksisilin.....	19
Gambar 2.5. Amoksisilin Klavulanat.....	21
Gambar 4.1. Pola resistensi <i>Klebsiella pneumonia</i> terhadap Amoksisilin di LMK FKUI periode 2001-2005.....	26
Gambar 4.2. Pola resistensi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> terhadap Amoksisilin di LMK FKUI periode 2001-2005.....	27
Gambar 4.3. Pola resistensi <i>Enterobacter aerogenes</i> terhadap Amoksisilin di LMK FKUI periode 2001-2005.....	28

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Infeksi saluran pernapasan bawah telah menjadi penyebab banyak penggunaan antibiotik dan banyaknya kunjungan ke dokter umum di seluruh dunia. Peningkatan jumlah dari patogen-patogen yang baru atau yang tidak dikenal, adanya agen antimikroba yang baru dan mekanisme resistensi bakteri yang semakin berkembang telah berkontribusi terhadap perubahan dari epidemiologi dan penatalaksanaan dari infeksi saluran pernapasan bawah.¹

Ketika mikroorganisme patogen masih dapat memperbanyak diri dalam keadaan pemberian antibiotik, maka kondisi ini dinamakan resistensi antibiotik.²⁻⁸ Mekanisme resistensi dapat berkembang selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun.⁴ Ketika sudah terbentuk, satu mekanisme resistensi dapat menyebabkan suatu bakteri menjadi resisten terhadap berbagai antibiotik. Masih belum jelas apakah suatu resistensi reversibel atau tidak.⁹⁻¹⁴ Resistensi obat meningkatkan biaya perawatan dari penyakit infeksi, meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari penyakit infeksi tersebut.¹⁵⁻²²

Ancaman terbesar dari resistensi antibiotik adalah strain bakteri yang resisten mengurangi keefektifan antibiotik dalam waktu yang lama. Perkembangan dari *Staphylococcus aureus* (SAU) yang telah resisten obat dengan baik mendeskripsikan “permusuhan” yang terjadi antibiotik dan patogen. SAU adalah bakteri yang hidup tanpa menimbulkan bahaya dalam tubuh manusia namun dapat menyebabkan infeksi pada luka atau lesi. Setelah pemakaian penisilin pada tahun 1940an, SAU beradaptasi terhadap mekanisme kerja penisilin dan pada tahun 1950an, hampir setengah dari strain SAU telah menjadi resisten terhadap penisilin. Antibiotik baru, metisilin, telah dikembangkan pada tahun 1960an, namun pada tahun 1970an SAU yang resisten metisilin (MRSA) kembali berkembang di mana-mana. Saat ini MRSA menjadi suatu infeksi yang ditakuti yang hanya dapat diobati secara efektif dengan vankomisin. Tahun 1996, satu rumah sakit di Jepang melaporkan kasus pertama dari SAU yang resisten vankomisin (VRSA) pada anak laki-laki berusia empat bulan yang dioperasi.

Amerika Serikat, Perancis, dan Hong Kong berturut-turut melaporkan insiden kasus VRSA. Beberapa tahun kemudian, linezolid diproduksi sebagai suatu antibiotik baru untuk melawan MRSA dan VRSA. Namun hanya setahun kemudian, peneliti dari Boston, Amerika Serikat melaporkan kasus pertama dari MRSA yang resisten linezolid pada laki-laki berusia 85 tahun yang menjalani dialisis peritoneum.²³ Patogen resisten pada rumah sakit atau pada suatu komunitas dapat menyebar ke seluruh negeri bahkan sampai ke seluruh dunia. Hal ini merupakan salah satu ancaman dari berkembangnya strain-strain bakteri yang resisten terhadap antibiotik.²⁴

Menurut SEAMIC Health Statistic tahun 2001, influenza dan pneumonia merupakan penyebab kematian ke-6 di Indonesia, ke-9 di Brunei, ke-7 di Malaysia dan ke-3 di Singapura. Laporan WHO 1999 menyebutkan bahwa penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia adalah infeksi saluran pernapasan akut termasuk pneumonia dan influenza.²⁵ Pneumonia terjadi sekitar 12 orang per 1 000 orang setiap tahunnya di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian keenam terbanyak di Amerika Serikat. Belakangan ini, peningkatan insidens dari pneumonia komunitas telah dikaitkan dengan peningkatan secara dramatis dari tingkat infeksi pada populasi orang tua dan pada pasien-pasien dengan penyakit komorbid.^{1,25}

Penyebab utama dari infeksi saluran pernapasan bawah terutama pada orang dewasa adalah bakteri, baik bakteri Gram Positif maupun Gram Negatif.^{25,26} Di luar negeri pneumonia komuniti banyak disebabkan oleh bakteri Gram positif, sedangkan pneumonia yang didapat di rumah sakit banyak disebabkan oleh bakteri Gram negatif. Belakangan ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan adalah bakteri Gram negatif.²⁵

Karena spektrum penyebab infeksi saluran pernafasan bawah sangat luas, idealnya pengobatan antibiotika menunggu hasil isolasi penyebab dan uji resistensi penyebab terhadap antibiotika (WHO 1991). Pendekatan ini jelas tidak praktis karena menyebabkan penderita infeksi bakterial akan terlambat mendapatkan pengobatan. Pada sisi lain pemberian antibiotika akan menyebabkan seleksi populasi bakteri dan sebagai akibatnya kepekaan bakteri terhadap

antibiotika tersebut cenderung berkurang sejalan intensitas dan lama pemakaian di masyarakat. Karena itu diperlukan kajian berkala terhadap spektrum penyebab dan pola kepekaan isolat bakteri tersebut terhadap antibiotika sebagai landasan dalam melakukan *educated guess therapy*.²⁶

Antibiotika golongan betalaktam termasuk amoksisilin banyak dipakai. Namun ternyata resistensi bakteri terhadapnya cenderung meningkat. Karena itu pengetahuan tentang resistensi terhadapnya sangat penting agar pemerkiraan pemakaian betalaktam menjadi lebih tepat guna.²⁷

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimanakah pola kepekaan bakteri Gram negatif pada penderita infeksi saluran nafas bawah terhadap antibiotik golongan betalaktam jenis amoksisilin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI pada tahun 2001-2005?

1.3 TUJUAN

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Penelitian ini bertujuan mengetahui pola kepekaan bakteri Gram negatif penyebab infeksi saluran nafas bawah terhadap antibiotik golongan betalaktam yaitu amoksisilin pada tahun 2001-2005 di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI .

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

1. Mengetahui jenis bakteri gram negatif yang menimbulkan infeksi saluran napas bawah dari pasien rumah sakit atau klinik yang mengirimkan sampelnya ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI
2. Mengetahui proporsi infeksi bakteri gram negatif pada penderita infeksi saluran nafas bawah di rumah sakit atau klinik yang

mengirimkan sampel ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI

1.4 MANFAAT

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Menambah pengetahuan mengenai bakteri Gram negatif dan pola kepekaannya terhadap antibiotik golongan betalaktam jenis amoksisilin.
2. Sebagai sarana berlatih untuk meningkatkan kemampuan menulis dan berpikir ilmiah.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat dan Pemerintah

Terwujudnya rekomendasi sebagai acuan dan masukan dalam menetapkan kebijakan penggunaan amoksisilin yang meliputi indikasi, dosis, interaksi obat, dan resistensi.

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Memberikan masukan bagi terlaksananya penelitian lebih lanjut tentang pola kepekaan bakteri Gram negatif terhadap betalaktam.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Pneumonia komuniti dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) eksaserbasi akut adalah dua infeksi saluran pernapasan bawah akut yang banyak ditemukan. Berbagai bakteri patogen telah dikaitkan dengan pneumonia komuniti dan brokhitis kronis eksaserbasi akut, termasuk *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*.

2.1 Pneumonia

Secara klinis pneumonia didefinisikan sebagai suatu peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit). Pneumonia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tidak termasuk. Sedangkan peradangan paru yang disebabkan oleh nonmikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan lain) disebut pneumositis. Pneumonia terutama disebabkan oleh bakteri, baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Belakangan ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan dahak penderita pneumonia komuniti adalah bakteri Gram negatif.²⁵

2.1.1 Cara Pengambilan Bahan

Cara pengambilan bahan untuk pemeriksaan bakteriologik dapat secara noninvasif yaitu dibatukkan (dahak) atau dengan cara invasif yaitu aspirasi transtorakal, aspirasi transtrakeal, bilasan/sikatan bronkus dan BAL. Diagnosis pasti bila dilakukan dengan cara yang steril, bahan didapatkan dari darah, cairan pleura, aspirasi transtrakeal atau aspirasi transtorakal kecuali ditemukan bakteri yang bukan koloni di saluran napas atas. Diagnosis tidak pasti (kemungkinan) didapatkan dari dahak dan bahan yang didapatkan dari bronkoskopi misalnya bilasan bronkus.²⁵

Cara invasif walaupun dapat menemukan penyebab pasti tidak dianjurkan, hanya digunakan pada kasus tertentu. Untuk penderita rawat inap dianjurkan pemeriksaan rutin kultur dahak dan kultur darah pada kasus berat, sebaiknya dila-

kukan sebelum pemberian antibiotik. Pemeriksaan Gram harus dilakukan sebelum pemeriksaan kultur.²⁵

2.1.2 Cara Pengambilan dan Pengiriman Dahak yang Benar

Pengambilan dahak dilakukan pagi hari. Pasien mula-mula kumur-kumur dengan akuades biasa, setelah itu pasien diminta inspirasi dalam kemudian membatukkan dahaknya. Dahak ditampung dalam botol steril dan ditutup rapat. Dahak segera dikirim ke laboratorium sebaiknya dalam waktu kurang dari 4 jam. Jika terjadi kesulitan mengeluarkan dahak, dapat dibantu nebulisasi dengan NaCl 3%. Kriteria dahak yang memenuhi syarat untuk pemeriksaan apusan langsung dan biakan yaitu bila ditemukan sel PMN $> 25/lpk$ dan sel epitel $< 10/lpk$.²⁵

2.1.3 Patogenesis

Dalam keadaan sehat tidak terjadi pertumbuhan mikroorganisme di paru. Keadaan ini disebabkan oleh mekanisme pertahanan paru. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara daya tahan tubuh, mikroorganisme dan lingkungan, maka mikroorganisme dapat berkembang biak dan menimbulkan penyakit.²⁵

Resiko infeksi di paru sangat tergantung pada kemampuan mikroorganisme untuk sampai dan merusak permukaan epitel saluran napas. Ada beberapa cara mikroorganisme mencapai permukaan saluran napas:

1. Inokulasi langsung
2. Penyebaran melalui pembuluh darah
3. Inhalasi bahan aerosol
4. Kolonisasi di permukaan mukosa

Dari keempat cara tersebut diatas yang terbanyak adalah secara kolonisasi. Secara inhalasi terjadi pada infeksi virus, mikroorganisme atipikal, mikobakteria atau jamur. Kebanyakan bakteri melalui udara dapat mencapai bronkus terminal atau alveoli dan selanjutnya terjadi proses infeksi. Bila terjadi kolonisasi pada saluran napas atas kemudian aspirasi ke saluran napas bawah dan terjadi inokulasi mikroorganisme, hal ini merupakan permulaan infeksi dari sebagian besar infeksi paru. Aspirasi dari sebagian kecil sekret orofaring terjadi pada orang normal

waktu tidur (50%) juga pada keadaan penurunan kesadaran, peminum alcohol dan pemakai obat (drug abuse).²⁵

Sekresi orofaring mengandung konsentrasi bakteri yang tinggi, sehingga aspirasi dari sebagian kecil sekret dapat memberikan titer inokulum bakteri yang tinggi dan terjadi pneumonia.²⁵

Pada pneumonia mikroorganisme biasanya masuk secara inhalasi atau aspirasi. Umumnya mikroorganisme yang terdapat di saluran napas bagian atas sama dengan di saluran napas bagian bawah, akan tetapi pada beberapa penelitian tidak ditemukan jenis mikroorganisme yang sama.²⁵

2.1.4 Diagnosis

2.1.4.1 Gambaran Klinis

a. Anamnesis

Gambaran klinik biasanya ditandai dengan demam, menggigil, suhu tubuh meningkat dapat melebihi 40°C, batuk dengan dahak mukoid atau purulen kadang-kadang disertai darah, sesak napas dan nyeri dada.²⁵

b. Pemeriksaan Fisik

Temuan pemeriksaan fisik dada tergantung dari luas lesi di paru. Pada inspeksi dapat terlihat bagian yang tertinggal waktu bernapas, pada palpasi fremitus dapat mengeras, pada perkusi redup, pada auskultasi terdengar suara napas bronkovesikuler sampai bronchial yang mungkin disertai ronki basah halus yang kemudian menjadi ronki basah kasar pada stadium resolusi.²⁵

2.1.4.2 Pemeriksaan penunjang

a. Gambaran radiologis

Foto toraks (PA/lateral) merupakan pemeriksaan penunjang utama untuk menegakkan diagnosis. Gambaran radiologis dapat berupa infiltrate sampai konsolidasi dengan “air bronchogram”, penyebaran bronkogenik dan interstisial serta gambaran kaviti. Foto toraks saja tidak dapat secara khas menentukan penyebab pneumonia, hanya

merupakan petunjuk ke arah diagnosis etiologi, misalnya gambaran pneumonia lobaris tersering disebabkan oleh *S pneumoniae*, *P aeruginosa* sering memperlihatkan infiltrat bilateral atau gambaran bronkopneumonia sering menunjukkan konsolidasi yang terjadi pada lobus atas kanan meskipun dapat mengenai beberapa lobus.²⁵

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pada pemeriksaan laboratorium terdapat peningkatan jumlah leukosit, biasanya lebih dari 10.000/uL dan pada hitung jenis leukosit terdapat pergeseran ke kiri serta terjadi peningkatan LED. Untuk menentukan diagnosis etiologi diperlukan pemeriksaan dahak, kultur darah dan serologi. Kultur darah dapat positif pada 20-25% penderita yang tidak diobati. Analisis gas darah menunjukkan hipoksemia dan hipokarbia, pada stadium lanjut dapat terjadi asidosis respiratorik.²⁵

2.2 Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) Eksaserbasi Akut

2.2.1 Definisi

Adalah suatu keadaan yang ditandai dengan perubahan dari variasi harian normal sesak napas, batuk dan atau sputum, onsetnya akut dan dapat menyebabkan perubahan pengobatan pada pengobatan pasien dengan PPOK yang mendasarinya. Penyebab paling umum adalah infeksi pada percabangan trakeobronkial dan polusi udara, namun sepertiga dari penyebab PPOK eksaserbasi akut belum diketahui.²⁸

2.2.2 Diagnosis dan Pemeriksaan Keperahan

Riwayat Medis

Meningkatnya sesak napas, gejala utama dari eksaserbasi, biasanya berbarengan dengan adanya *wheezing* dan rasa berat pada dada (*chest tightness*), peningkatan batuk dan produksi sputum, perubahan warna dan kekeruhan sputum dan adanya demam.²⁸

Eksaserbasi dapat juga ditemukan dengan beberapa gejala nonspesifik seperti takikardia dan takipneu, malaise, insomnia, ngantuk, fatigue, depresi. Penurunan pada toleransi latihan, demam dan atau anomali gambaran radiologi

baru menunjukkan penyakit paru menunjukkan PPOK eksaserbasi. Peningkatan volume sputum dan purulen menunjukkan bakteri sebagai penyebab.²⁹

Pemeriksaan Keparahan

Pemeriksaan derajat keparahan dari eksaserbasi berdasarkan riwayat medis pasien sebelum eksaserbasi, komorbid sebelumnya, gejala, pemeriksaan fisik, pengukuran gas darah arteri dan tes-tes yang lain. Jika dapat dilakukan, pemeriksaan Analisa Gas Darah sebelumnya sangat bermanfaat untuk dibandingkan dengan hasil AGD pada episode akut.²⁹

Spirometry and PEF.

Pulse oximetry and arterial blood gas measurement. Digunakan untuk mengevaluasi saturasi oksigen dan kebutuhan terapi oksigen tambahan. Pada pasien yang harus dirawat, pengukuran penting untuk mengukur keparahan dari eksaserbasi.²⁹

Chest X-ray and ECG. Chest radiographs (posterior/anterior plus lateral).

Bermanfaat untuk memikirkan alternatif diagnosis yang memiliki gejala yang sama dengan PPOK eksaserbasi akut.²⁹

Diagnosis Banding

Sepuluh dari 30% pasien dengan PPOK eksaserbasi tidak memberikan respon terhadap pengobatan. Pada kasus seperti itu pasien harus dievaluasi untuk keadaan medis yang lain yang dapat menimbulkan gejala yang menyerupai PPOK eksaserbasi akut. Kondisi ini termasuk pneumonia, gagal jantung kongestif, pneumothorax, efusi pleura, emboli paru, dan aritmia jantung.³⁰

Patofisiologi

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) eksaserbasi akut dapat disebabkan oleh banyak faktor termasuk iritan lingkungan, gagal jantung atau ketidakpatuhan terhadap pengobatan. Namun kebanyakan kasus PPOK eksaserbasi akut merupakan hasil dari infeksi bakteri atau virus. Infeksi bakteri

adalah faktor dari 70-75% dari eksaserbasi, dengan lebih dari 60% disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*.³¹

Perawatan Rumah

a. Terapi Bronkodilator

Perawatan rumah pada pasien PPOK eksaserbasi akut termasuk meningkatkan dosis dan/atau frekuensi terapi *shortacting bronkodilator*, sebaiknya dengan β 2 agonis.²⁹

b. Glukokortikosteroid

Glukokortikosteroid sistemik menguntungkan pada penananan PPOK eksaserbasi karena dapat menurunkan waktu pemulihan, memperbaiki fungsi paru, dan hipoksemia dan dapat menurunkan resiko relaps, kegagalan terapi dan lama tinggal di rumah sakit.²⁹

Penanganan di Rumah Sakit

Resiko kematian pada PPOK eksaserbasi akut berhubungan erat dengan perkembangan menjadi asidosis respiratorik, adanya komorbid yang signifikan dan kebutuhan support ventilasi.²⁹

2.3 Bronkiektasis

Bronkiektasis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya dilatasi dan distorsi bronkus lokal yang bersifat patologis dan berjalan kronik, persisten atau irreversibel. Kelainan bronkus tersebut disebabkan oleh perubahan-perubahan dalam dinding bronkus berupa destruksi elemen-elemen elastis, otot-otot polos bronkus, tulang rawan dan pembuluh darah. Bronkus yang terkena umumnya adalah bronkus kecil (medium size), sedangkan bronkus besar umumnya jarang.³²

2.3.1 Epidemiologi

Di negara-negara Barat, kekerapan bronkiektasis diperkirakan sebanyak 1,3% di antara populasi. Kekerapan setinggi itu ternyata mengalami penurunan yang berarti setelah dapat ditekannya frekuensi kasus-kasus infeksi paru dengan pengobatan memakai antibiotik. Di Indonesia belum ada laporan tentang angka-angka yang pasti mengenai penyakit ini. Kenyataannya penyakit ini cukup sering ditemukan di klinik-klinik dan diderita oleh laki-laki maupun perempuan. Penyakit ini dapat diderita mulai sejak anak, bahkan dapat merupakan kelainan kongenital.³²

2.3.2 Etiologi

Penyebab bronkiektasis sampai sekarang masih belum diketahui dengan jelas. Pada kenyataannya kasus-kasus bronkiektasis dapat timbul secara kongenital maupun didapat. Bronkiektasis sering merupakan kelainan didapat dan kebanyakan merupakan akibat proses infeksi. Bronkiektasis sering terjadi sesudah seorang anak menderita pneumonia yang sering kambuh dan berlangsung lama. Pneumonia ini umumnya merupakan komplikasi pertusis maupun influenza yang diderita semasa anak, tuberkulosis paru dan sebagainya.³²

2.3.3 Patogenesis

Patogenesis bronkiektasis tergantung faktor penyebabnya. Apabila bronkiektasis timbul kongenital, patogenesisnya tidak diketahui, diduga erat hubungannya dengan faktor genetik serta faktor pertumbuhan dan perkembangan fetus dalam kandungan. Pada bronkiektasis yang didapat, patogenesisnya diduga melalui beberapa mekanisme. Ada beberapa faktor yang diduga ikut berperan, antara lain faktor obstruksi bronkus, faktor infeksi pada bronkus atau paru, faktor adanya beberapa penyakit tertentu seperti fibrosis paru, *asthmatic pulmonary eosinophilia* dan faktor intrinsik dalam bronkus atau paru. Pada infeksi, infeksi yang mendahului bronkiektasis adalah infeksi bakterial, yaitu mikroorganisme penyebab pneumonia atau bronkitis yang mendahuluinya. Dikatakan bahwa hanya infeksi bakteri saja yang dapat menyebabkan kerusakan pada dinding bronkus sehingga terjadi bronkiektasis, sedangkan infeksi virus tidak dapat. Boleh jadi

bahwa pneumonia atau bronkitis yang mendahului bronkiektasis tadi didahului oleh infeksi virus.³²

Tiap pasien bronkiektasis tidak selalu disertai infeksi sekunder pada lesi (daerah bronkiektasis). Secara praktis apabila sputum pasien bronkiektasis bersifat mukoid dan putih jernih, menandakan tidak atau belum ada infeksi sekunder. Sebaliknya apabila sputum pasien yang semula berwarna putih jernih kemudian berubah warnanya menjadi kuning atau kehijauan atau berbau busuk berarti telah terjadi infeksi sekunder. Untuk menentukan jenis kumannya bisa dilakukan pemeriksaan mikrobiologis. Sputum berbau busuk menandakan adanya infeksi sekunder oleh kuman anaerob.³²

2.3.4 Gambaran Klinis

Gejala dan tanda klinis yang timbul pada pasien bronkiektasis tergantung pada luas dan beratnya penyakit, lokasi kelainannya dan ada atau tidak adanya komplikasi lanjut. Ciri khas penyakit ini adalah adanya batuk kronik disertai produksi sputum, adanya hemoptisis, sesak napas, demam berulang dan pneumonia berulang. Gejala dan tanda klinis tersebut dapat demikian hebat pada penyakit yang berat dan dapat tidak nyata atau tanpa gejala pada penyakit yang ringan.³²

2.3.5 Kelainan Fisik

Pada saat pemeriksaan fisik, mungkin pasien sedang mengalami batuk-batuk dengan pengeluaran sputum, sesak napas, demam atau sedang batuk darah. Tanda-tanda fisik umum yang dapat ditemukan meliputi sianosis, jari tabuh, manifestasi klinis komplikasi bronkiektasis. Pada kasus yang berat dan lanjut dapat ditemukan tanda-tanda kor pulmonal kronik maupun payah jantung kanan.³²

Kelainan paru yang timbul tergantung pada beratnya serta tempat kelainan bronkiektasis terjadi dan kelainannya apakah fokal atau difus. Pada pemeriksaan fisis paru, kelainannya harus dicari pada tempat-tempat predisposisi. Pada bronkiektasis biasanya ditemukan ronki basah yang jelas pada lobus bawah paru yang terkena dan keadaannya menetap dari waktu ke waktu atau ronki basah ini hilang sesudah pasien mengalami drainase postural dan timbul lagi di waktu yang

lain. Apabila bagian paru yang diserang amat luas dan kelainannya berat dapat menimbulkan kelainan berikut: terjadi retraksi dinding dada dan berkurangnya gerakan dada daerah paru yang terkena serta dapat terjadi pergeseran mediastinum ke daerah paru yang terkena. Bila terdapat komplikasi pneumonia akan ditemukan kelainan fisik sesuai dengan pneumonia. *Wheezing* sering ditemukan bila terjadi obstruksi bronkus.³²

2.3.6 Kelainan Laboratorium

Kelainan laboratorium pada pasien ini umumnya tidak khas. Pada keadaan lanjut dan sudah mulai ada insufisiensi paru dapat ditemukan polisitemia sekunder. Bila penyakitnya ringan gambaran darahnya normal. Sering ditemukan anemia yang menunjukkan adanya infeksi kronik atau ditemukan leukositosis yang menunjukkan adanya infeksi supuratif.³²

Pemeriksaan sputum dengan pengecatan langsung dapat dilakukan untuk menentukan kuman apa yang terdapat dalam sputum. Pemeriksaan kultur sputum dan uji sensitivitas terhadap antibiotik perlu dilakukan, apabila ada kecurigaan adanya infeksi sekunder. Perlu dicurigai adanya infeksi sekunder apabila terdapat perubahan warna sputum.³²

2.3.7 Kelainan radiologis

Gambaran radiologi khas untuk bronkiektasis biasanya menunjukkan kista-kista kecil dengan *fluid level*, mirip seperti gambaran sarang tawon (*honeycomb appearance*) pada daerah yang terkena. Gambaran seperti ini hanya ditemukan pada 13% kasus. Kadang-kadang gambaran radiologis paru pada bronkiektasis menunjukkan adanya bercak-bercak pneumonia, fibrosis atau kolaps (atelektasis), bahkan kadang-kadang gambaran seperti pada paru normal (pada 7% kasus). Gambaran bronkiektasis akan jelas pada bronkogram.³²

2.3.8 Diagnosis

Diagnosis bronkiektasis kadang-kadang sukar ditegakkan walaupun telah dilakukan pemeriksaan lengkap. Diagnosis penyakit ini kadang-kadang mudah diduga yaitu hanya dengan anamnesis saja. Diagnosis pasti bronkiektasis dapat

ditegakkan bila telah ditemukan adanya dilatasi dan nekrosis dinding bronkus dengan prosedur pemeriksaan bronkografi, melihat bronkogram yang didapatkan dan CT scan. Bronkografi tidak selalu dapat dikerjakan pada tiap pasien bronkiektasis karena terikat oleh adanya indikasi, kontraindikasi, syarat-syarat kapan melakukannya dan sebagainya.³²

Computed tomography (CT) scan paru, menjadi alternatif pemeriksaan penunjang yang paling sesuai untuk evaluasi bronkiektasis karena sifatnya non invasif dan hasilnya akurat bila menggunakan potongan yang lebih tipis dan mempunyai spesifisitas dan sensitivitas lebih dari 95%.³²

2.4 Bakteri-bakteri Penyebab Infeksi Saluran Pernapasan Bawah

2.4.1 Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae merupakan kelompok bakteri Gram-negatif berbentuk batang yang habitat alaminya berada pada sistem usus manusia dan binatang. Keluarga Enterobacteriaceae meliputi banyak jenis jenis (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* dan lainnya). Enterobacteriaceae merupakan fakultatif anaerob atau aerob yang dapat memfermentasikan karbohidrat, memiliki struktur antigenik yang kompleks dan menghasilkan berbagai toksin yang mematikan.³³

2.4.1.1 Patogenesis

a. *Klebsiella sp*

Klebsiella pneumoniae berada dalam sistem pernafasan dan tinja kurang lebih pada 5% individu normal. Hal tersebut menyebabkan sebuah proporsi kecil (kira-kira 1%) dari radang paru-paru. *Klebsiella pneumoniae* dapat menimbulkan konsolidasi *haemorrhagic* intensif pada paru-paru. Kadang-kadang menyebabkan infeksi sistem saluran kencing dan bakterimia dengan luka yang melemahkan pasien. Enterik lain juga dapat menyebabkan radang paru-paru. *Klebsiella pneumoniae* dan *Klebsiella oxytoca* menyebabkan infeksi di rumah sakit.³³

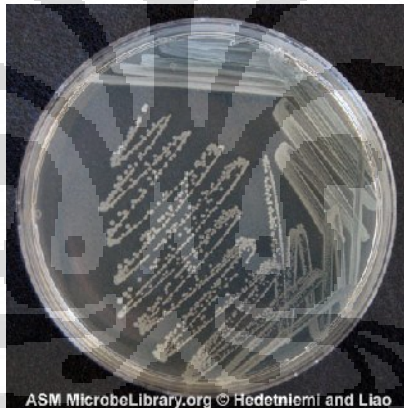


Gambar 2.1. Biakan *Klebsiella pneumoniae*

Sumber: www.microlibrary.org

b. *Enterobacter aerogenes*

Organisme ini mempunyai kapsul kecil, dapat ditemukan hidup bebas juga dalam saluran usus, dan menyebabkan infeksi sistem saluran kencing dan sepsis.³³



Gambar 2.2. *Enterobacter aerogenes*

Sumber: www.microlibrary.org

2.4.1.2 Uji Laboratorium Diagnostik

- A. Spesimen: urine, darah, pus, cairan spinal, sputum atau hal lain tergantung lokasi proses penyakit.
- B. Pewarnaan: Enterobacteriaceae secara morfologi mirip dengan yang lain. Adanya kapsul yang besar sangat baik bagi klebsiella.

- C. Kultur: spesimen dibiakan pada agar darah dan media diferensial. Dengan media diferensial, identifikasi pendahuluan dari bakteri enterik gram-negatif menjadi cepat.

2.4.1.3 Pengobatan

Tidak ada terapi spesifik tunggal yang memungkinkan. Sulfonamida, ampicilin, cephalosporin, fluoroquinolon, dan aminoglikosid mempunyai efek antibakteria terhadap bakteri enterik, tetapi variasi dalam kerentanan sangat penting. Resistensi terhadap berbagai obat merupakan hal wajar dan dibawah kontrol plasmid yang dapat ditransmisikan.³³

Kondisi tertentu yang memungkinkan infeksi organisme ini memerlukan perbaikan cara pembedahan, misalnya meringankan obstruksi sistem saluran kencing, penutupan perforasi dari perut atau pemotongan bagian bronkiektasi pada paru-paru. Pengobatan bakterimia oleh gram negatif dan syok septik membutuhkan institusi yang cakatan dalam terapi antimikrobial, pemberian cairan dan keseimbangan elektrolit dan penanganan terhadap diseminasi koagulasi intravaskular.³³

2.4.2 *Pseudomonas aeruginosa*

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. Ini menyebabkan penyakit pada manusia dengan ketahanan tubuh yang tidak normal.³⁴



Gambar 2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Sumber: www.microlibrary.org

2.4.2.1 Patogenesis

Pseudomonas aeruginosa menjadi patogenik hanya jika berada pada tempat dengan daya tahan tidak normal, misalnya di selaput lendir dan kulit yang rusak akibat kerusakan jaringan. Bakteri menempel dan menyerang selaput lendir atau kulit, menyebar dari tempat tersebut, dan berakibat penyakit sistemik. Lipopolisakarida mempunyai peran langsung dalam menyebabkan demam, syok, oliguria, leukositosis dan leucopenia, gangguan koagulasi darah, dan gejala susah bernapas pada orang dewasa.³⁴

2.4.2.2 Temuan Klinis

Pseudomonas aeruginosa menyebabkan infeksi pada luka dan luka bakar, menghasilkan nanah warna hijau biru; meningitis jika masuk melalui pungsi lumbal; infeksi saluran kemih jika masuk melalui kateter. Penyerangan pada saluran nafas, khususnya respirator yang tercemar, mengakibatkan pneumonia nekrotika (*necrotizing pneumonia*).³⁴

2.4.2.3 Uji Laboratorium Diagnostik

A. *Spesimen*

Spesimen dari luka, kulit, nanah, darah, cairan spinal, sputum, dan bagian lain diambil sesuai tempat infeksi.

B. *Hapusan*

Batang gram negatif sering dilihat pada hapusan. Tidak ada karakteristik morfologi spesifik yang membedakan *Pseudomonas* dari enteric atau batang gram negatif lain.

C. *Biakan*

Spesies ditanam pada lempeng agar darah dan media deferensial yang biasanya digunakan untuk membiakan bakteri batang gram negatif enteric. Pemiakan merupakan tes spesifik dari diagnosis infeksi *P. aeruginosa*.

2.4.2.4 Pengobatan

Infeksi klinis oleh *P. aeruginosa* sebaiknya tidak diterapi dengan obat tunggal, karena biasanya sulit sembuh dengan cara ini, dan arena bakteri dapat dengan sangat cepat menjadi resisten jika menggunakan obat tunggal. Penisilin yang aktif melawan *P. aeruginosa* (tikarsilin, meslosilin, atau piperasilin) digunakan dengan kombinasi aminoglikosid, biasanya gentamisin, tobramisin atau amikasin. Obat lain yang aktif melawan *P. aeruginosa* meliputi astreonam, imipenem, dan yang lebih baru kuinolon termasuk siprofloksasin. Sefalosporin yang baru, seftasidim dan sefoperason, aktif melawan *P. aeruginosa*; seftasidim digunakan sebagai pilihan utama pada terapi infeksi oleh *P. aeruginosa*. Profil kepekaan *P. aeruginosa* sangat beragam secara geografis, dan uji kepekaan seharusnya dikerjakan untuk membantu pemilihan terapi antimikroba.³⁴

2.5 Penisilin

Penisilin adalah kelompok antibiotik betalaktam yang telah lama dikenal. Penisilin merupakan asam organik, terdiri dari satu inti siklik dengan satu rantai samping. Inti siklik terdiri dari cincin tiazolidin dan cincin betalaktam. Rantai samping merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal. Dengan mengikat berbagai radikal pada gugus amino bebas tersebut akan diperoleh berbagai jenis penisilin, misalnya pada penisilin G, radikalnya adalah gugus benzil.³⁵

2.5.1 Aktivitas dan Mekanisme Kerja

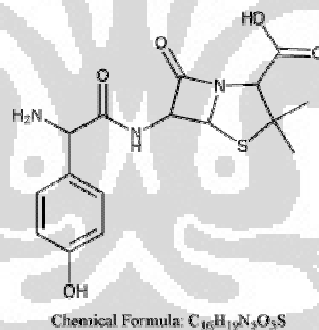
Penisilin menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Terhadap mikroba yang sensitif, penisilin akan menghasilkan efek bakterisid. Mekanisme kerja antibiotik betalaktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut: (1) Obat bergabung dengan penicillin-binding protein (PBPs) pada kuman. (2) Terjadi hambatan sintesis dinding sel kuman karena proses transpeptidasi antar rantai peptidoglikan terganggu. (3) Kemudian terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel.³⁵

Di antara semua penisilin, penisilin G mempunyai aktivitas terbaik terhadap kuman Gram positif yang sensitif. Kelompok ampisilin, termasuk

amoksisilin, walaupun spektrum antimikroba lebar, aktivitasnya terhadap mikroba Gram positif tidak sekuat penisilin G, tetapi efektif terhadap beberapa mikroba Gram-negatif dan tahan asam, sehingga dapat diberikan per oral.³⁵

2.5.2 Spektrum Antimikroba

Amoksisilin merupakan prototip golongan aminopenisilin berspektrum luas, tetapi aktivitasnya terhadap kokus Gram-positif kurang daripada penisilin G. Semua penisilin golongan ini dirusak oleh betalaktamase yang diproduksi kuman Gram-positif maupun Gram-negatif. Kuman meningokokus, pneumokokus, gonokokus dan *L. monocytogenes* sensitif terhadap obat ini. Selain itu *H. influenzae*, *E. coli* dan *P. mirabilis* merupakan kuman Gram-negatif yang juga sensitif. Tetapi dewasa ini telah dilaporkan adanya kuman yang resisten di antara kuman yang semula sangat sensitif tersebut. Umumnya pseudomonas, klebsiela, *serratia*, *acinetobacter* dan proteus indol positif resisten terhadap amoksisilin.³⁵



Gambar 2.4. Rumus bangun amoksisilin

Sumber: wiz2.pharm.wayne.edu

2.5.3 Resistensi

Sejak penisilin mulai digunakan, jenis mikroba yang tadinya sensitif makin banyak yang menjadi resisten. Mekanisme resistensi terhadap penisilin ialah:

1. Pembentukan enzim betalaktamase misalnya pada kuman *S. aureus*, *H. influenzae*, gonokokus dan berbagai batang Gram-negatif. Dewasa ini dikenal lebih dari 50 jenis betalaktamase. Pada umumnya kuman Gram-positif

mensekresi betalaktamase ekstraselular dalam jumlah relatif besar. Kuman Gram-negatif hanya sedikit mensekresi keluar betalaktamase tetapi tempatnya strategis, yaitu di rongga periplasmik di antara membran sitoplasma dan dinding sel kuman. Kebanyakan jenis betalaktamase dihasilkan oleh kuman melalui kendali genetik oleh plasmid;³⁵

2. Enzim autolisin kuman tidak bekerja sehingga timbul sifat toleran kuman terhadap obat;
3. Kuman tidak mempunyai dinding sel (misalnya mikoplasma);
4. Perubahan PBP atau obat tidak dapat mencapai PBP.

Enzim penisilinase, selain bersifat konstitutif pada mikroba tertentu, dapat pula dirangsang pembentukannya justru dengan penggunaan penisilin yang pada dasarnya merupakan substrat yang sukar dirusak oleh enzim tersebut, misalnya oksasilin, nafisilin dan metisilin.³⁵

2.6 Amoksisilin Klavulanat

Beberapa senyawa kimiawi dapat menonaktifkan enzim betalaktamase, sehingga mencegah destruksi dari antibiotic betalaktam yang merupakan substrat dari enzim tersebut.³⁶ Inhibitor betalaktamase adalah yang paling efektif melawan laktamase yang dikode oleh plasmid.^{36,37} Salah satu dari inhibitor betalaktamase adalah asam klavulanat. Asam klavulanat yang diproduksi oleh *Streptomyces clavuligerus*, memiliki aktivitas antimikroba yang rendah, namun merupakan inhibitor yang mengikat secara ireversibel pada betalaktamase yang dihasilkan oleh mikroorganisme gram positif dan gram negatif dalam rentang yang luas. Asam klavulanat diabsorpsi dengan baik oleh mulut dan dapat diberikan dengan cara parenteral. Asam klavulanat telah dikombinasikan dengan amoksisilin sebagai preparat oral dan dengan tikarsilin sebagai preparat parenteral.³⁶

Amoksisilin klavulanat telah menunjukkan aktif melawan kebanyakan strain dari mikroorganisme berikut, baik secara in vitro maupun secara klinis.³⁷

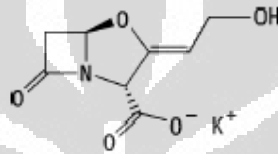
1. Gram-Positive Aerobes:

- *Staphylococcus aureus* (baik yang menghasilkan betalaktamase dan yang tidak menghasilkan betalaktamase)

Stafilokokus yang resisten terhadap metisilin/oksasilin harus dipikirkan telah resisten terhadap amoksisilin klavulanat.

2. Gram-Negative Aerobes:

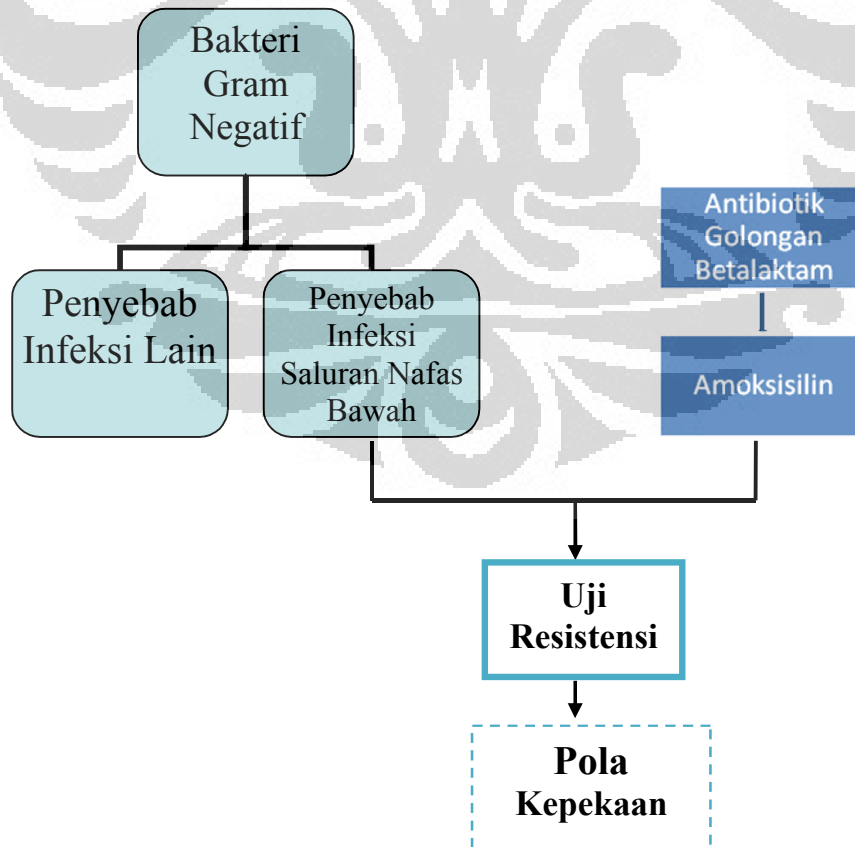
- Spesies enterobacter
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- Spesies Klebsiella
- *Moraxella catarrhalis*



Gambar 2.5. Amoksisilin Klavulanat

Sumber: wiz2.pharm.wayne.edu

2.7 Kerangka Konsep



BAB 3 METODOLOGI

3.1 DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* untuk menentukan pola kepekaan bakteri Gram negatif pada penderita infeksi saluran nafas bawah terhadap amoksisilin.

3.2 TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik, Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

3.3 POPULASI PENELITIAN

3.3.1 Populasi Target

Data laboratorium seluruh penderita infeksi saluran napas bawah yang disebabkan bakteri gram negatif yang telah dilakukan uji sensitivitas terhadap amoksisilin.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Data laboratorium penderita infeksi saluran napas bawah yang disebabkan bakteri gram negatif yang telah dilakukan uji sensitivitas terhadap amoksisilin yang mengirimkan spesimen ke LMK Departemen Mikrobiologi FKUI tahun 2001-2005

3.4 BESAR SAMPEL DAN CARA PEMILIHAN SAMPEL

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus pengambilan sampel untuk deskriptif kategorik:

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

Keterangan:

$Z\alpha$	= Deviat Baku Alpha = 1,96
P	= Proporsi kategori = 0,1
Q	= 1-P = 1- 0,1 = 0,9
d	= presisi = 0,1

Apabila seluruh nilai dimasukkan ke dalam rumus maka akan didapatkan besar sampel 34,57 ~ 35 isolat untuk tiap tahunnya

3.5 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

3.5.1 Kriteria Inklusi

- Spesimen dari penderita infeksi saluran nafas bawah oleh bakteri gram negatif
- Spesimen berupa sputum ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI periode 2001-2005.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

- Isolat bakteri yang tidak terdapat setiap tahun
- Isolat bakteri yang spesiesnya tidak spesifik, misalnya *Proteus sp.*, batang gram negatif, *Haemophilus sp.*

3.6 CARA KERJA

Peneliti menggunakan data sekunder yang diperoleh dari program khusus WHONET yang disediakan di Departemen Mikrobiologi FKUI.

3.7 RENCANA MANAJEMEN DAN ANALISIS DATA

Setelah data didapatkan dari program WHONET, maka data yang ada akan dianalisis dan dibuat grafiknya dengan Microsoft Excel. Dari data yang ada kemudian dicari bakteri yang memenuhi jumlah sampel minimal dan kriteria inklusi. Kemudian data akan dibandingkan dari tahun ke tahun.

3.8 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:** Antimikroba merupakan obat untuk membasmi mikroba khususnya mikroba yang bersifat merugikan manusia.
- **Pola kepekaan bakteri:** hasil uji sensitivitas bakteri terhadap suatu antibiotik yang diperbandingkan dari tahun ke tahun

3.9 ETIK PENELITIAN

Dalam penelitian ini digunakan data sekunder dan nama pasien yang melakukan pemeriksaan di Laboratorium Mikrobiologi Klinis FKUI dirahasiakan dan tidak dicantumkan pada laporan dan publikasi hasil penelitian.

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

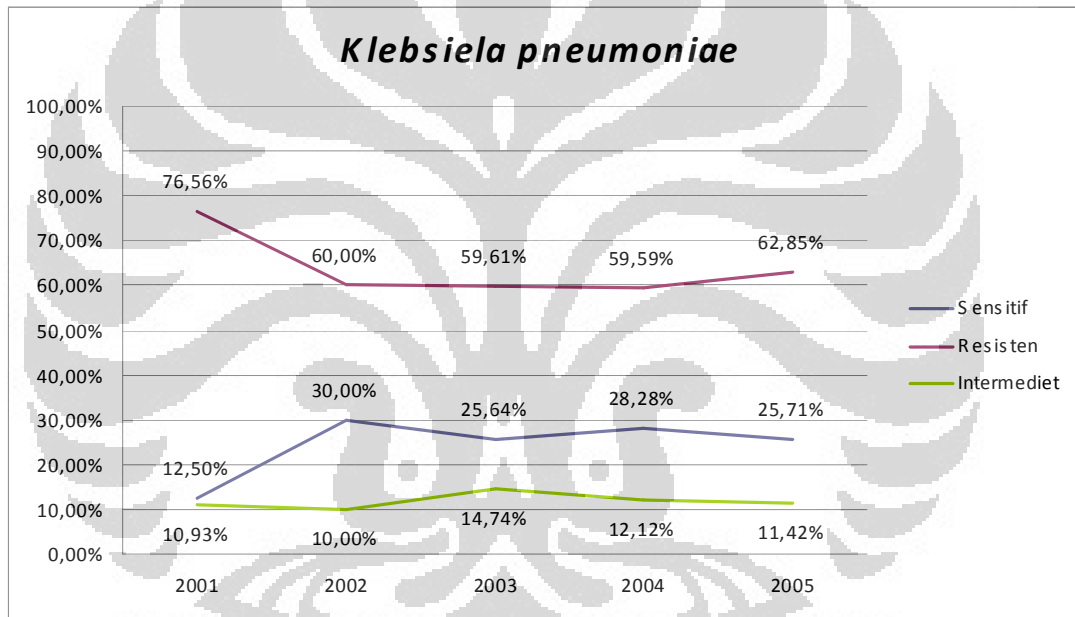
Dari kurun waktu tahun 2001-2005 terdapat 2456 isolat bakteri yang dilakukan uji kepekaan terhadap amoksisilin. Bakteri-bakteri gram negatif yang menimbulkan infeksi saluran napas bawah tahun 2001-2005 yang diuji resistensi dengan amoksisilin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI terdapat pada **tabel 4.1**. Terdapat tiga bakteri yang memenuhi jumlah sampel minimal setiap tahun dan memenuhi kriteria inklusi yaitu *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter aerogenes*.

Tabel 4.1. Bakteri-bakteri gram negatif yang menimbulkan infeksi saluran napas bawah tahun 2001-2005 yang diuji resistensi dengan amoksisilin di LMK Departemen Mikrobiologi FKUI

Nama Bakteri	Jumlah Isolat				
	2001	2002	2003	2004	2005
<i>Acinetobacter anitratus</i>	2	10	10	49	66
<i>Acinetobacter sp.</i>	30	0	0	0	0
<i>Moraxella (Branh.) catarrhalis</i>	68	20	20	6	4
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	0	0	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	62	85	85	74	44
<i>Escherichia coli</i>	20	35	35	35	23
<i>Gram negative rods</i>	57	10	10	0	0
<i>Haemophilus sp.</i>	1	2	2	0	0
<i>Klebsiella sp.</i>	16	1	1	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1	1	7	1
<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumonia</i>	194	161	161	199	106
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76	146	146	115	91
<i>Proteus mirabilis</i>	12	13	13	8	5
<i>Proteus sp.</i>	1	0	0	0	0
<i>Pseudomonas sp.</i>	43	8	8	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	4	0	0	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	1	1	0
<i>Pantoea (Entero.) agglomerans</i>	0	1	1	2	5
<i>Klebsiella pneumoniae ss. ozaenae</i>	0	4	4	3	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0	1	1	1	0
<i>Pseudomonas putida</i>	0	1	1	1	1
<i>Pseudomonas stutzeri (CDC Vb-1)</i>	0	1	1	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	2	1
<i>Morganella morganii ss. morganii</i>	0	0	0	1	0
<i>Proteus (Prov.) rettgeri</i>	0	0	0	1	0
<i>Enterobacter gergoviae</i>	0	0	0	0	1
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0	0	0	0	2
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0	1	0	0	0
Jumlah	594	502	501	506	353

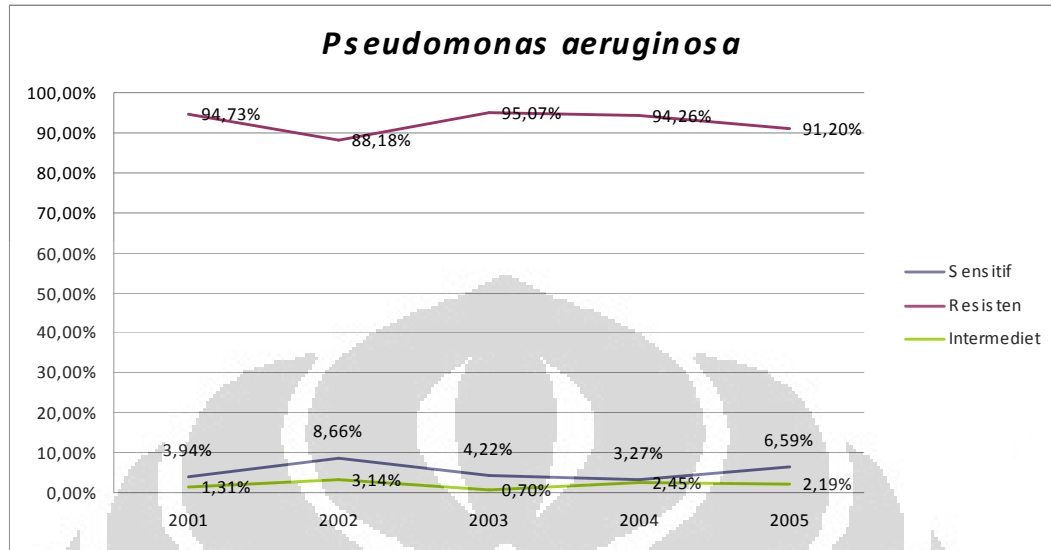
4.1.1 Kepekaan Isolat Bakteri terhadap Amoksisilin

Klebsiella pneumoniae yang diisolasi dari spesimen sputum pada tahun 2001-2005 berjumlah 821 isolat. Pola kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dalam periode 2001-2005 pada umumnya mengalami peningkatan terhadap amoksisilin. Hal ini dapat dilihat pada tahun 2001, 2002, 2003, 2004 dan 2005 sensitivitas *K pneumoniae* adalah 12,5, 30%, 25,64%, 28,28% dan 25,71%. Namun secara keseluruhan dalam kurun waktu tahun 2001-2005, *Klebsiella pneumoniae* telah resisten terhadap amoksisilin. Hal ini ditunjukkan pada **gambar 4.1**.



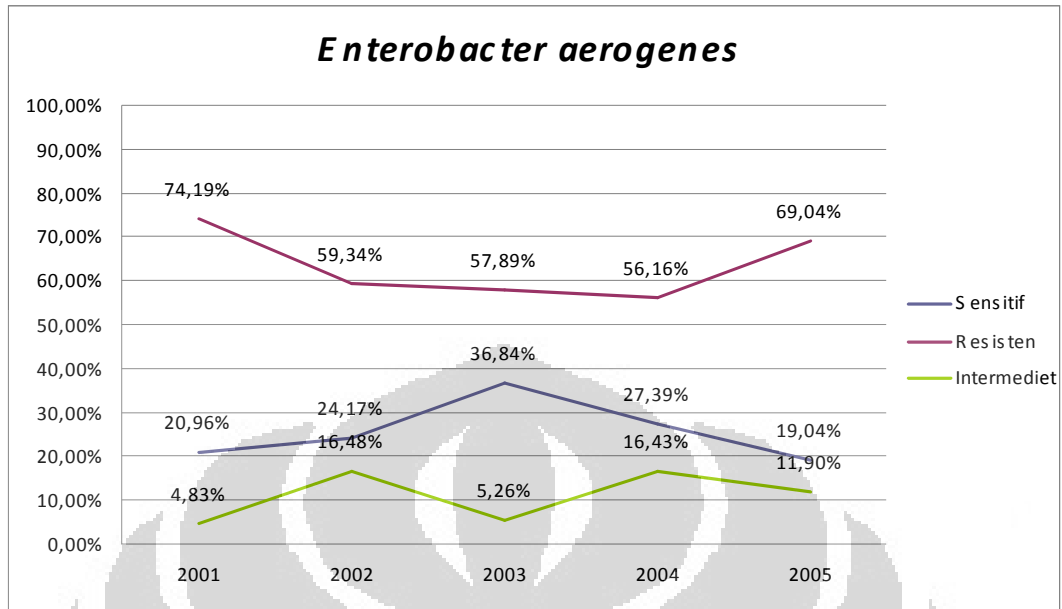
Gambar 4.1. Pola resistensi *Klebsiella pneumonia* terhadap Amoksisilin di LMK FKUI periode 2001-2005

Pseudomonas aeruginosa yang diisolasi dari spesimen sputum pada tahun 2001-2005 berjumlah 574 isolat. Pola kepekaan *Pseudomonas aeruginosa* dalam periode 2001-2005 pada umumnya mengalami peningkatan terhadap amoksisilin. Tahun 2001 sampai 2005 persentase kepekaannya adalah 3,94%, 8,66%, 4,22%, 3,27% dan 6,59%. Secara keseluruhan dalam kurun waktu tahun 2001-2005, *Pseudomonas aeruginosa* telah resisten terhadap amoksisilin. Hal ini ditunjukkan pada **gambar 4.2**.



Gambar 4.2. Pola resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap Amoksisilin di LMK FKUI periode 2001-2005

Enterobacter aerogenes yang diisolasi dari spesimen sputum pada tahun 2001-2005 berjumlah 350 isolat. Pola kepekaan *Enterobacter aerogenes* dalam periode 2001-2005 pada umumnya mengalami penurunan terhadap amoksisilin. Tahun 2001-2005 pola kepekaannya adalah 20,96%, 24,17%, 36,84%, 27,39% dan 19,04%. Secara keseluruhan dalam kurun waktu tahun 2001-2005, *Enterobacter aerogenes* telah resisten terhadap amoksisilin. Hal ini ditunjukkan pada **gambar 4.3**.



Gambar 4.3. Pola resistensi *Enterobacter aerogenes* terhadap Amoksisilin di LMK FKUI periode 2001-2005

4.2 Pembahasan

Dari hasil yang telah dipaparkan sebelumnya, didapatkan tiga bakteri gram negatif penyebab infeksi saluran pernapasan bawah yang terdapat tiap tahun dari tahun 2001-2005 dan jumlah isolatnya sama atau lebih dari 35, yaitu *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter aerogenes*. Ketiga bakteri tersebut secara umum telah resisten terhadap pemberian amoksisilin. Persentase kepekaan *Klebsiella pneumoniae* tahun 2001-2005 adalah 12,5, 30%, 25,64%, 28,28% dan 25,71%. Persentase kepekaan *Pseudomonas aeruginosa* tahun 2001-2005 adalah 3,94%, 8,66%, 4,22%, 3,27% dan 6,59%. Persentase kepekaan *Enterobacter aerogenes* tahun 2001-2005 adalah 20,96%, 24,17%, 36,84%, 27,39% dan 19,04%.

Mekanisme timbulnya resistensi terhadap amoksisilin adalah melalui pembentukan enzim betalaktamase. Dewasa ini dikenal lebih dari 50 jenis betalaktamase. Pada umumnya kuman Gram-positif mensekresi betalaktamase ekstraselular dalam jumlah relatif besar. Kuman Gram-negatif hanya sedikit mensekresi keluar betalaktamase tetapi tempatnya strategis, yaitu di rongga periplasmik di antara membran sitoplasma dan dinding sel kuman. Kebanyakan jenis betalaktamase dihasilkan oleh kuman melalui kendali genetik oleh plasmid.³⁵

Selain itu dikenal pula *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* (ESBLs), yaitu enzim betalaktamase yang belakangan ini telah ditemukan pada *Enterobacteriaceae*. ESBL mampu menghidrolisis penisilin, berbagai jenis sefalosporin, oksimino-sefalosporin (cefotaxime, ceftazidime), dan monobaktam. Inhibitor betalaktamase contohnya asam klavulanat biasanya menghambat strain bakteri yang memproduksi ESBL. Bakteri yang memproduksi ESBL kebanyakan adalah *Klebsiella sp.*, umumnya *Klebsiella pneumoniae* dan *E. coli*, namun kebanyakan *Enterobacteriaceae* telah memproduksi ESBL. Karena enzim ESBL diperantarai oleh plasmid, gen yang mengkode enzim ini dengan mudah dipindahkan antar bakteri. Hal ini menunjukkan bahwa resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap amoksisilin dapat dengan cepat terjadi.³⁸

Kebanyakan plasmid tidak hanya mengandung DNA yang mengkode ESBL namun juga membawa gen membuat resisten terhadap beberapa antibiotik non betalaktam. Sehingga kebanyakan isolat ESBL resisten terhadap berbagai

macam antibiotik Antibiotik yang paling sering koresisten terhadap organisme yang menghasilkan ESBL adalah aminoglikosida, fluorokuinolon, tetrasiklin, kloramfenikol dan sulfametoksazol-trimetoprim.³⁸

Belum terdapat penelitian tentang pola kepekaan bakteri gram negatif pada penderita infeksi saluran pernapasan bawah di LMK FKUI sebelumnya. Namun Sjahrurachman, et al²⁶ telah meneliti pola kuman infeksi saluran pernafasan bawah dan kepekaannya terhadap berbagai antibiotika pada tahun 2000, baik bakteri gram positif maupun negatif dengan isolat yang berasal dari cairan pleura dan bilasan bronkus. Dari 89 isolat kuman, didapatkan 69% telah resisten terhadap amoksisilin, 1% intermediet dan hanya 30% yang masih sensitif.

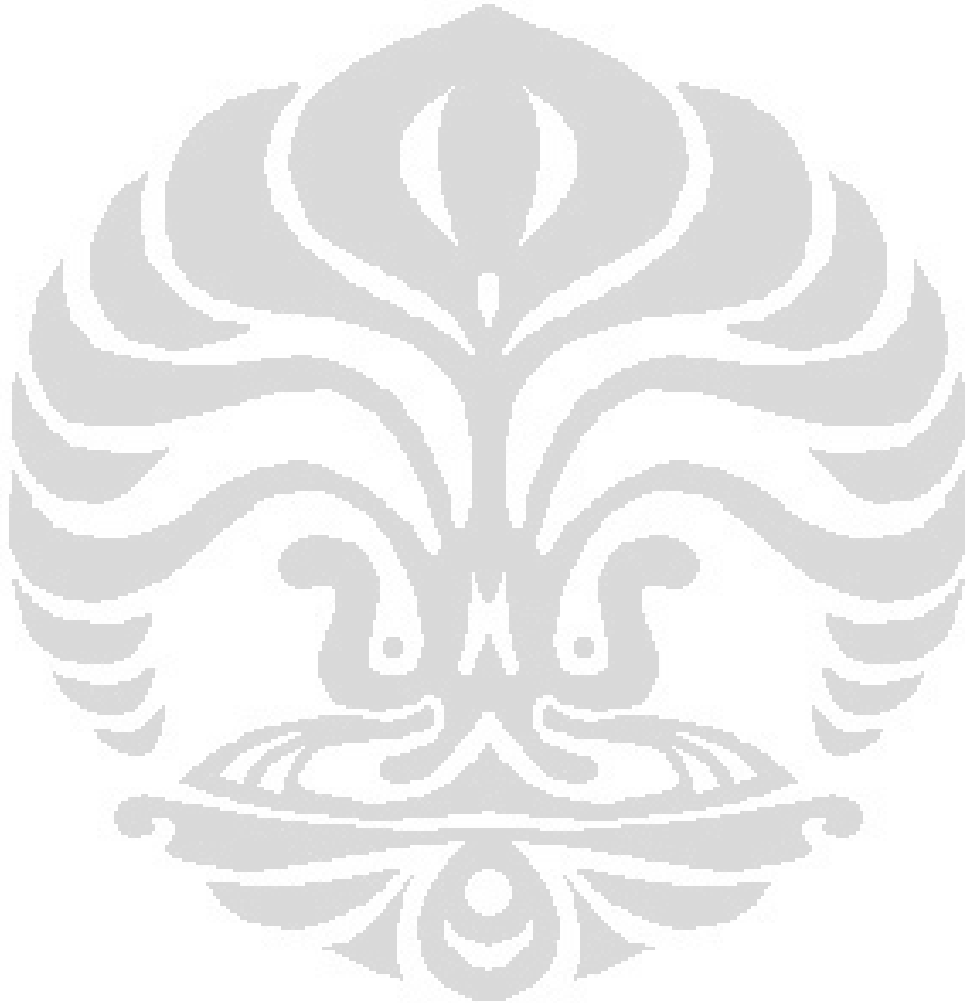
Refdanita et al³⁹ telah meneliti pola kepekaan kuman terhadap berbagai antibiotika di ruang rawat intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta tahun 2001-2002. Didapatkan tingkat resistensi *Klebsiella sp* dan *Pseudomonas sp* terhadap amoksisilin adalah sebesar 100% dan 98,4%.

Terdapat beberapa kemungkinan penyebab semakin rendahnya angka sensitifitas terhadap amoksisilin ini. Diantaranya adalah tingkat pemakaiannya yang tinggi dan pemakaian antibiotik yang kurang tepat mengakibatkan timbulnya strain-strain bakteri gram negatif yang telah resisten. Selain itu pemberian antibiotik sebelum pengambilan sampel sputum dapat mengakibatkan hasil menjadi *false negatif*.⁴⁰

Oleh karena itu untuk menghindari penyebaran yang sangat cepat dari resistensi antibiotik diperlukan pendekatan pemakaian antibiotik yang lebih bertanggung jawab. Diantaranya adalah tidak memberikan antibiotik untuk penyakit yang tidak membutuhkan antibiotik contohnya yang disebabkan oleh virus, memberikan antibiotik sesuai dengan pedoman tatalaksana yang berlaku dan pasien meminum antibiotik sampai habis, memberikan kombinasi antibiotik pada penyakit tertentu seperti tuberkulosis, memberikan antibiotik yang lain jika antibiotik pertama tidak efektif.³⁸

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) telah menetapkan beberapa langkah penggunaan antibiotic untuk mencegah atau untuk mengurangi resistensi antibiotik. Komponen yang penting diantaranya penggunaan yang tepat dari vaksin, penggunaan yang tepat dan pengawasan terhadap pemasangan

kateter, keterlibatan dini dari ahli penyakit infeksi, pemilihan terapi antibiotik berdasarkan pola lokal dari kepekaan bakteri, penggunaan secara tepat antibiotik profilaksis pada prosedur bedah, teknik antiseptik yang tepat, prosedur kontrol infeksi untuk isolasi patogen dan penerapan disiplin dalam menjaga kebersihan tangan seperti cuci tangan tidak hanya di rumah sakit atau di institusi kesehatan namun di juga di masyarakat.⁴¹



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Pada penelitian ini telah diketahui bahwa bakteri Gram negatif pada penderita infeksi saluran napas bawah tahun 2001-2005 di LMK FKUI kebanyakan telah resisten terhadap amoksisilin. Baik *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* maupun *Enterobacter aerogenes* ketiganya tingkat sensitifitasnya terhadap amoksisilin sudah di bawah 50% pada tahun 2001-2005. Oleh karena itu sebaiknya amoksisilin tidak dijadikan pilihan dalam mengobati pasien-pasien penderita infeksi saluran pernapasan bawah yang disebabkan oleh bakteri gram negatif.

5.2. Saran

Untuk menghindari penyebaran yang sangat cepat dari resistensi antibiotik diperlukan pendekatan pemakaian antibiotik yang lebih bertanggung jawab. Dan dibutuhkan kesadaran dari berbagai pihak untuk mencegah atau untuk mengurangi resistensi antibiotik

Jika amoksisilin masih ingin digunakan sebagai terapi untuk infeksi saluran pernapasan bawah dapat dipertimbangkan untuk menggunakan kombinasi antara amoksisilin dengan asam klavulanat.

Peneliti berharap hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pihak-pihak terkait dalam menentukan terapi yang tepat pada kasus infeksi saluran pernapasan bawah di Indonesia.

DAFTAR REFERENSI

1. Guthrie R. **Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections.** *CHEST* December 2001 vol. 120 no. 6 2021-2034.
2. Wilson KH, Blichington RB: **Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis.** *Appl Environ Microbiol* 62(7):2273-2278.
3. Institute of Medicine: **Emerging infections: microbial threats to health in the United States.** National Academy Press 1994.
4. Wilson KH, Blichington RB: **Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis.** *Appl Environ Microbiol* 62(7):2273-8.
5. Davies J: **Bacteria on the rampage.** *Nature* 1996, 383:219-220.
6. Field HJ, Coen DM: **Pathogenicity of herpes simplex virus mutants containing drug resistance mutations in the viral DNA polymerase gene.** *J Virol* 1986, 60(1):286-289.
7. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al.: **Temporal shifts in traits of Vibrio cholerae strains isolated from hospitalized patients in Calcutta: a 3-year (1993–1995) analysis.** *J Clin Microbiol* 1996, 34:2537-2543.
8. Bisognano C, et al.: **Increased expression of fibronectin-binding proteins by fluoroquinolone-resistant Staphylococcus aureus exposed to subinhibitory levels of ciprofloxacin.** *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41(5):906-913.
9. World Health Organization: **WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.** Geneva 2001.
10. Arason VA, Kristinsson KG, et al.: **Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study.** *BMJ* 1996, 313:387-91.
11. Seppala H, Klaukka T, et al.: **The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland.** Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997, 337:441-6.

12. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB: **Spread of Antibiotic-Resistant Plasmids from Chicken to Chicken and from Chicken to Man.** *Nature* 1976, 260(5546):40-42.
13. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB: **Changes in Intestinal Flora of Farm Personnel after Introduction of a Tetracycline-Supplemented Feed on a Farm.** *N Engl J Med* 1976, 295:583-588.
14. Witte W: **Selective pressure by antibiotic use in livestock.** *Int J Antimicrob Agents* 2000, 16(Suppl 1):S19-24. Review
15. Breathnach AS, de Ruitter A, Holdsworth GM, et al.: **An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital.** *J Hosp Infect* 1998, 39(2):111-117.
16. Hannan MM, Azadian BS, Gazzard BG, et al.: **Hospital infection control in an era of HIV infection and multi-drug resistant tuberculosis.** *J Hosp Infect* 2000, 44(1):5-11.
17. Martin MA: **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the persistent resistant nosocomial pathogen.** *Curr Clin Top Infect Dis* 1994, 14:170-191.
18. Wang F, Zhu D, et al.: **Surveillance of bacterial resistance in Shanghai.** *Chin J Infect Chemother* 2002, 2(1):1-9.
19. Cox RA, Conquest C, Malaghan C, et al.: **A major outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus caused by new phage-type (EMRSA-16).** *J Hosp Infect* 1995, 29:87-106.
20. Astagneau P, et al.: **Cost of antimicrobial treatment for nosocomial infections based on a French prevalence survey.** *J Hosp Infect* 1999, 42:303-312.
21. Haley RW, Morgan WM, Culver DH, et al.: **Update from the SENIC project. Hospital infection control: Recent progress and opportunities under prospective payment.** *Am J Infect Control* 1985, 13:97-108.
22. Duckworth GJ: **Diagnosis and management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection.** *British Medical Journal* 1993, 307:1049-1052.
23. Tsiodras S, Gold H, et al.: **Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus.** *Lancet* 2001, 358:207-208.

24. Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ. **Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States.** Biomed Central 2006 April 7. Cited on 2009 Juni 1. Available from: www.globalizationandhealth.com.
25. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. **Pneumonia Komuniti: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia.** Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2003.
26. Sjahrurachman A, Ikanungsih, Conny RT, Aryani K, Tjahjani MS, Pratiwi S. **Pola Kuman Infeksi Saluran Pernafasan Bawah dan Kepekaannya terhadap Berbagai Antibiotika.** Cermin Dunia Kedokteran 2002, 137: h38-41.
27. Istiantoro YH, Gan VHS. **Penisilin, Sefalosporin dan Antibiotik Betalaktam Lainnya.** In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapi; 2007. h664-667.
28. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. **Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. McGraw Hill; 2002. p1547-1554.
29. Riyanto BS, Hisyam B. **Obstruksi Saluran Pernapasan Akut.** In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4th Ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2007. p978-988.
30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2007.
31. Hunter MH, King DE. **COPD: Management of Acute Exacerbation and Chronic Stable Disease.** Am Fam Physician 2001;64:603-612.
32. Rahmatullah P. **Bronkiectasis.** In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4th Ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2007. p1035-1040.
33. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. **Bakteri Gram Negatif Berbentuk Batang.** In: Brooks GF, Butel JS, Morse S. Mikrobiologi Kedokteran. Edisi 1. Jakarta: SalembaMedika; 2001. p351-361.

34. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. **Pseudomonas, Acinetobacter dan Bakteri Gram Negatif Lain.** In: Brooks GF, Butel JS, Morse S. Mikrobiologi Kedokteran. Edisi 1. Jakarta: SalembaMedika; 2001. p372-379.
35. Istiantoro YH, Gan VHS. **Penisilin, Sefalosporin dan Antibiotik Betalaktam Lainnya.** In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapi; 2007. h667-8.
36. **Penicillins, Cephalosporins, and Other -Lactam Antibiotics: Introduction.** In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Ed. California: Mc Graw Hill; 2007. p
37. Prescribing Information: Augmentin. Research Triangle Park: Glaxo Smith Kline; 2006. p1-15.
38. Todar K. **Bacterial Resistance to Antibiotics.** University of Wisconsin 2008. Available from: www.bact.wisc.edu.
39. Refdanita, Maksum R, Nurgani A, Endang P. **Pola Kepekaan Kuman terhadap Berbagai Antibiotika di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002.** Makara Kesehatan 2004; 8,: 41-48.
40. Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N, Niederman MS. **Applying Sputum as a Diagnostic Tool in Pneumonia.** *Chest* 2002;121; p1486-1492.
41. **General Principles of Antimicrobial Therapy: Introduction.** In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Ed. California: Mc Graw Hill; 2007. p