

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Infeksi Saluran Napas Bawah

##### 2.1.1 Definisi

Infeksi saluran napas bawah merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, dan protozoa yang menyerang saluran napas bagian bawah, seperti bronkus, bronkiolus, dan parenkim paru. Sebagian besar infeksi ini disebabkan oleh bakteri.<sup>7,8</sup>

Secara umum, semua bakteri patogen harus mempunyai kemampuan tertentu selaras dengan patogenesis penyakit, yaitu masuk ke dalam pejamu, bertahan pada pintu masuk sel pejamu, evasi atau sirkumvensi terhadap mekanisme pertahanan tubuh, menimbulkan gejala klinis, dan keluar dari pejamu untuk melanjutkan siklus infeksi berikutnya. Proses terjadinya penyakit infeksi merupakan resultan fungsi faktor virulensi yang bersifat mosaik serta merupakan bagian integral dari respon tubuh pejamu yang juga bersifat mosaik.<sup>7</sup>

##### 2.1.2 Epidemiologi

Dari data *SEAMIC Health Statistics* 2001, influenza dan pneumonia merupakan penyebab kematian nomor 6 di Indonesia, nomor 9 di Brunei, nomor 7 di Malaysia, nomor 3 di Singapura, nomor 6 di Thailand, dan nomor 3 di Vietnam.<sup>1</sup>

Laporan WHO tahun 1999 menyebutkan bahwa penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia adalah infeksi saluran napas akut, termasuk

pneumonia dan influenza. Insidens infeksi saluran napas bawah khususnya pneumonia komunitas di Amerika Serikat adalah 12 kasus per 1000 orang per tahun, dan merupakan penyebab kematian utama akibat infeksi pada orang dewasa di negara tersebut. Angka kematian akibat pneumonia di Amerika adalah sekitar 15%.<sup>1</sup>

Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Depkes tahun 2001 menyebutkan bahwa penyakit infeksi saluran napas bawah menempati urutan ke-2 sebagai penyebab kematian di Indonesia. Di SMF Paru RSUP Persahabatan tahun 2001, infeksi juga merupakan penyakit paru utama. Lima puluh delapan persen di antara pasien rawat jalan adalah kasus infeksi, dan 11.6% di antaranya kasus nontuberkulosis. Pada pasien rawat inap, 58.8% kasus infeksi dan 14.6% di antaranya infeksi nontuberkulosis. Di RSUP H. Adam Malik Medan, 53.8% kasus infeksi dan 28.6% di antaranya infeksi nontuberkulosis. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan sekitar 180 pneumonia komunitas dengan angka kematian antara 20-35%.<sup>1</sup>

### **2.1.3 Etiologi**

Infeksi saluran napas bawah dapat disebabkan oleh berbagai macam organisme, yaitu bakteri, virus, jamur, dan protozoa. Namun penyebab yang paling sering adalah bakteri, di antaranya adalah bakteri gram positif dan negatif.<sup>1</sup>

Berdasarkan responnya terhadap pewarnaan Gram, bakteri dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Bakteri gram positif merupakan bakteri yang dapat mempertahankan warna gentian ungu dan iodium (lugol) setelah dicuci sejenak dengan alkohol atau aseton. Bakteri gram negatif tidak dapat mempertahankan warna kompleks gentian ungu dan iodin dan menjadi transparan setelah dicuci dengan alkohol. Akan tetapi, dapat diwarnai dengan warna yang berlawanan, yaitu safranin

yang berwarna merah. Oleh karena itu, pada mikroskop cahaya, bakteri gram negatif terlihat ungu sedangkan bakteri gram positif terlihat merah.<sup>9</sup>

### 2.1.3.1 Bakteri Gram Positif

Hal yang mendasari perbedaan respon bakteri terhadap pewarnaan gram adalah komponen dinding selnya. Bakteri gram positif mempunyai komponen dinding sel yang meliputi lapisan peptidoglikan yang terdiri atas rangka N-asetilglukosamin dan asam N-asetilmuramat yang sama pada setiap spesies, dan rantai samping tetrapeptida yang bervariasi pada setiap spesies. Pada bakteri gram positif, rantai sampingnya berupa L-lisin pada posisi 3 dan asam diaminofilik atau asam amino lainnya pada posisi yang sama.<sup>5,9</sup>

Komponen dinding sel lainnya yang terdapat pada bakteri gram positif adalah asam teikoat dan teikuronat. Asam teikoat dan teikuronat merupakan polimer kapsuler yang terdiri dari residu gliserofosfat atau ribitol fosfat. Polialkohol ini dihubungkan dengan ikatan fosfodiester dan biasanya mempunyai gula lain yang terikat bersamanya. Karena struktur tersebut bermuatan negatif, asam teikoat berperan dalam memberikan muatan negatif pada permukaan bakteri. Struktur lainnya adalah polisakarida seperti manosa, arabinosa, ramnosa, asam glukuronat, dll.<sup>5,9</sup>

Bakteri gram positif penyebab infeksi saluran napas bawah antara lain *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, dan *Legionella pneumophila*. Organisme-organisme ini merupakan penyebab infeksi saluran napas bawah yang biasanya didapat dari komunitas seperti *community acquired pneumonia* (CAP).<sup>3</sup>

### 2.1.3.2 Bakteri Gram Negatif

Bakteri gram negatif mempunyai struktur yang sedikit berbeda dengan bakteri gram positif. Perbedaan tersebut terletak pada ketebalan peptidoglikan dan

struktur lain yang hanya dimiliki oleh bakteri gram negatif seperti lipoprotein, membran luar, dan lipopolisakarida.<sup>9</sup>

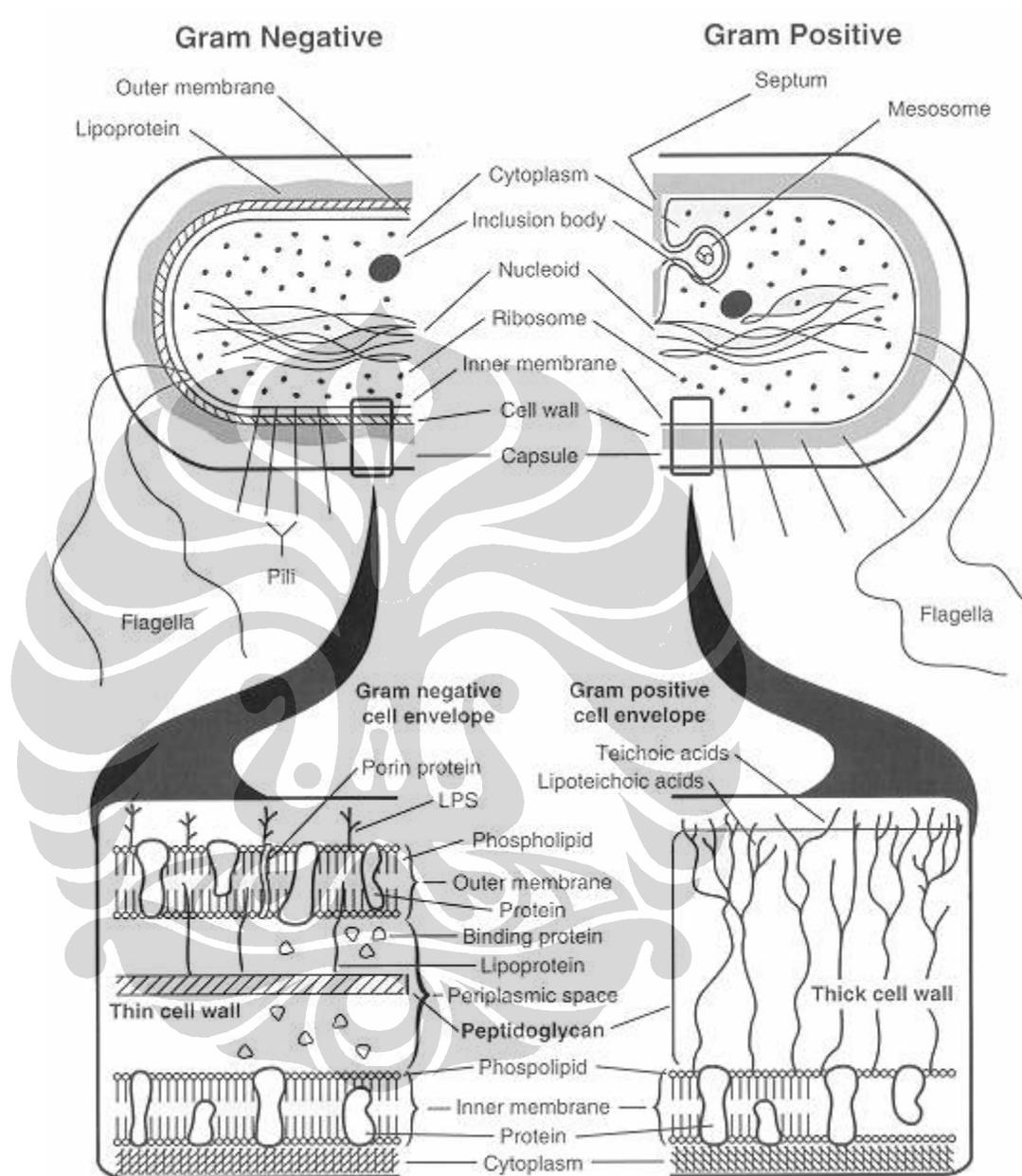
Membran luarnya terdiri atas lapisan *lipid bilayer*. Bagian dalamnya mempunyai struktur yang sama dengan membran biologis lainnya, tetapi bagian luarnya mempunyai struktur yang berbeda yang terdiri atas lipopolisakarida. Keunikan dari membran luar ini adalah dapat mengeksklusi molekul dan dapat melindungi diri dari substansi yang berbahaya bagi bakteri seperti garam empedu.<sup>5,9</sup>

Membran luar ini juga dapat mengeksklusi molekul hidrofilik dengan baik. Akan tetapi, membran luar mempunyai kanal khusus yang terdiri atas molekul protein yang disebut porin. Porin, protein yang dikode oleh gen tertentu, memungkinkan terjadinya difusi pasif molekul hidrofilik yang memiliki berat molekul rendah seperti gula, asam amino, dan ion-ion tertentu. Molekul antibiotik yang besar menembus membran luar dengan lambat. Hal inilah yang menyebabkan banyak bakteri gram negatif yang resisten terhadap beberapa antibiotik.<sup>5,9</sup>

Struktur lain yang melengkapi membran luar bakteri gram negatif adalah lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida pada bakteri gram negatif terdiri atas kompleks glikolipid yang disebut dengan lipid A. Lipid A tertanam pada membran luar bagian luar. Lipopolisakarida berguna untuk menjalankan fungsi protein membran luar lainnya. Lipopolisakarida disebut juga endotoksin dari bakteri gram negatif karena ia terikat kuat pada permukaan sel dan akan dilepaskan hanya jika sel tersebut mengalami lisis. Saat LPS terlepas menjadi lipid A dan polisakarida, semua toksisitas berkaitan dengan bentuk awalnya.<sup>5</sup>

Molekul lain yang terdapat pada dinding sel bakteri gram negatif adalah lipoprotein yang berikatan silang dengan membran luar dan lapisan peptidoglikan. Fungsinya adalah untuk menstabilisasi membran luar dan lapisan peptidoglikan.<sup>5</sup>

Berikut ini merupakan gambar yang menunjukkan perbandingan antara dinding sel bakteri gram positif dan gram negatif.



**Gambar 2.1 Perbedaan dinding sel bakteri gram positif dan gram negatif**

**Sumber:** Anonim. <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch002.htm>

Beberapa bakteri gram negatif penyebab infeksi saluran napas bawah antara lain *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas*

*aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus*, *Serratia marcescens*, dan *Citrobacter freundii*. Organisme-organisme ini menyebabkan infeksi saluran napas bawah yang didapat dari rumah sakit (infeksi nosokomial) seperti *hospitalized acquired pneumonia* (HAP). Akan tetapi akhir-akhir ini laporan dari berbagai kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan dahak pasien pneumonia komunitas adalah bakteri gram negatif. Berikut ini adalah beberapa contoh bakteri gram negatif yang menginfeksi saluran napas bawah.<sup>1,3</sup>

**a. *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia***

*Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu spesies pada bakteri kelompok bakteri Enterobacteriaceae. Bakteri ini 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. Bakteri ini biasanya menyebabkan infeksi pada orang-orang yang immunokompromais seperti alkoholis, diabetes mellitus, dan penyakit paru kronik.<sup>9</sup>

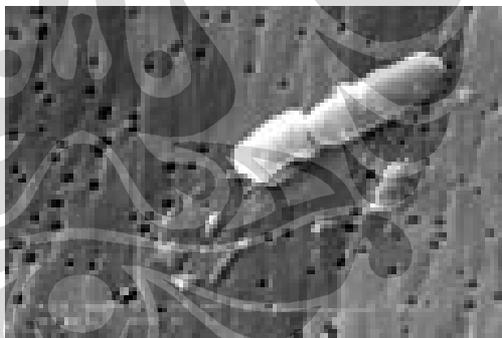
*Klebsiella pneumoniae ss pneumonia* adalah bakteri gram negatif berbentuk batang yang tidak dapat melakukan pergerakan (nonmotil). Berdasarkan kebutuhannya akan oksigen, bakteri ini termasuk anaerob fakultatif. Patogenesitasnya ditentukan oleh antigen O, yaitu lipopolisakarida yang terdapat pada sembilan varietas; dan antigen K, yaitu polisakarida yang dikelilingi oleh kapsul dengan lebih dari 80 varietas.<sup>9</sup>

Infeksi *Klebsiella pneumoniae* dapat diobati dengan antibiotik, khususnya antibiotik yang mengandung cincin beta laktam, seperti golongan penisilin dan sefalosporin. Akan tetapi beberapa strain dari bakteri ini mampu memproduksi enzim ESBL (*extended spectrum beta-lactamase*) yang dapat melumpuhkan beberapa kerja antibiotik, seperti beta laktam,

aminoglikosida, dan trimetoprim-sulfametoksazol. Aktivitas ini diatur oleh gen *ampC*, gen yang terdapat dalam plasmid, yang mengalami mutasi pada beberapa strain *K. pneumoniae*. Distribusi strain resistensi ini berbeda pada setiap sepsimen. Sekitar 1 sampai 6% isolat *K. pneumoniae* yang berasal dari nasofaring memproduksi enzim ESBL, 8.3% dari tinja, 8.5% dari urin, dan 16.6% dari saluran napas. Berikut ini adalah gambar *Klebsiella pneumoniae*.<sup>10,11</sup>



**Gambar 2.2 Koloni *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia***

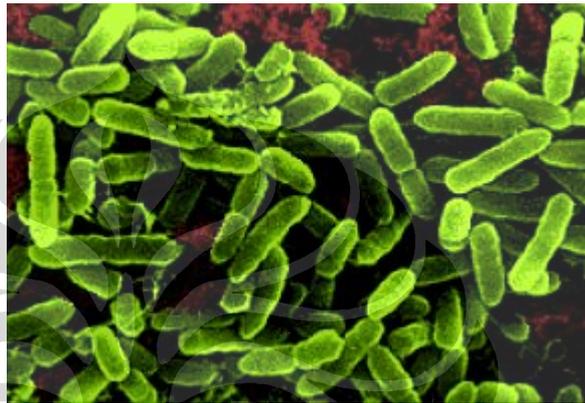


**Gambar 2.3 *Klebsiella pneumoniae* dilihat melalui mikroskop elektron**

*Klebsiella pneumoniae ss pneumonia* dapat menimbulkan konsolidasi hemoragik intensif pada paru-paru, bronkitis kronik, infeksi sekunder, dan pneumonia lobaris. Pneumonia yang disebabkan oleh bakteri ini dapat bersifat pneumonia komunitas maupun pneumonia nosokomial. Kadangkadang menyebabkan infeksi sistem saluran kemih dan bakteremia dengan luka yang melemahkan pasien.<sup>9</sup>

**b. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri berbentuk batang berukuran  $0.6 \times 2 \mu\text{m}$ . Bakteri ini bersifat aerob obligat yang tumbuh dengan mudah pada banyak jenis media pembiakan karena memiliki kebutuhan fungsi yang sangat sederhana dan mempunyai distribusi penyebaran yang luas dan biasanya tampak di lingkungan yang lembap.<sup>9</sup>



**Gambar 2.4 Koloni *Pseudomonas aeruginosa***

**Sumber:** Anonim. <http://cmbi.bjmu.edu.cn/news/0310/21.htm>

*Pseudomonas aeruginosa* membentuk kolonisasi pada manusia normal dan bersifat saprofitik dan biasanya memproduksi gula dan bau seperti *corn taco*. Beberapa spesies dari *Pseudomonas* dapat melisiskan darah. Banyak strain dari *P. aeruginosa* yang memproduksi pigmen piosianin dan pioverdin yang dapat memberikan warna biru dan hijau pada agar, namun ada juga beberapa strain yang memproduksi pigmen piomelanin yang memberikan warna hitam.<sup>9</sup>

Patogenesitas *Pseudomonas aeruginosa* ditentukan oleh beberapa hal, yang pertama adalah alginat. Alginat adalah eksopolisakarida yang merupakan polimer dari asam glukuronat dan mannuronat berbentuk gel kental di sekeliling bakteri. Alginat memungkinkan *P. aeruginosa* untuk membentuk biofilm, yaitu kumpulan koloni sel-sel mikroba yang

menempel pada suatu permukaan, misalnya kateter intravena atau jaringan paru. Alginat dapat melindungi bakteri dari pertahanan tubuh inang, seperti limfosit, fagosit, silia di saluran pernapasan, antibodi, dan komplemen.<sup>9</sup>

Ke dua adalah pili (fimbriae). Pili menjulur dari permukaan sel dan berperan untuk membantu perlekatan pada sel epitel inang. Ke tiga adalah lipopolisakarida. Lipopolisakarida yang terdapat dalam banyak imunitipe merupakan salah satu faktor virulensi dan juga melindungi sel dari pertahanan tubuh inang. Ke empat adalah enzim-enzim yang dihasilkannya, yaitu elastase, protease, dan dua hemolisin, fosfolipase C yang tidak tahan panas, dan rhamnolipid.<sup>9</sup>

Strain *Pseudomonas aeruginosa* umumnya peka terhadap penisilin anti-pseudomonas seperti karbenisilin, tikarsilin, piperasilin, mexlosilin, dan azlosilin; sefalosporin generasi ke tiga seperti sefoperazon, sefotaksim, dan seftazidim; dan aminoglikosida seperti gentamisin, tobramisin, dan amikasin; juga senyawa karbokuinolon berfluor seperti siprofloksasin; aztreonam, dan monopenem. Akan tetapi beberapa strain *P. aeruginosa* memproduksi *broadly specific multi-drug efflux systems*, seperti MexAB-OprM dan MexXy-OprM. Produk ini membuat *P. aeruginosa* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik seperti beta laktam, aminoglikosida, dan kuinolon jika diberikan sebagai terapi tunggal.<sup>12</sup>

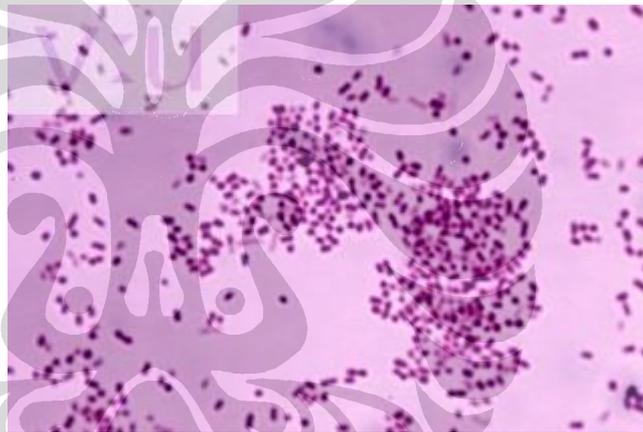
Beberapa spesies *P. aeruginosa* mempunyai baik endotoksin maupun eksotoksin. Bakteri ini dapat menginfeksi saluran napas (menyebabkan pneumonia nekrotikans), saluran kemih, telinga luar, dan dapat menyebabkan infeksi sistemik yang berat.<sup>9</sup>

Infeksi yang telah terbentuk akibat *P. aeruginosa* sulit diobati karena *P. aeruginosa* sering resisten terhadap banyak antibiotik. Karena angka keberhasilan pengobatan cukup rendah dan bakteri cepat membentuk resistensi bila digunakan hanya satu jenis antibiotik, pengobatan terhadap

infeksi *P. aeruginosa* sebaiknya dilakukan dengan kombinasi antibiotik, yaitu kombinasi antara aminoglikosida dengan penisilin anti-pseudomonas. Uji kepekaan terhadap antibiotik dilakukan sebagai pedoman pemilihan regimen yang efektif. Pengobatan harus selalu diberikan secara intravena dalam dosis tinggi.<sup>12</sup>

**c. *Enterobacter aerogenes***

Organisme ini mempunyai kapsul kecil, dapat ditemukan dalam bentuk bebas di alam, seperti halnya di saluran cerna. Bakteri ini menyebabkan infeksi saluran napas, saluran kemih dan sepsis.<sup>9</sup> Berikut ini adalah gambar *Enterobacter aerogenes*.



**Gambar 2.5 Koloni *Enterobacter aerogenes***

**Sumber :** Anonim. [http://first6weeks.blogspot.com/2007/12/possible-microorganisms-description\\_10.html](http://first6weeks.blogspot.com/2007/12/possible-microorganisms-description_10.html)

Mekanisme resistensi *Enterobacter aerogenes* terhadap antibiotik khususnya beta laktam adalah terjadinya mutasi gen *ampD* pada bakteri sehingga *E. aerogenes* berubah menjadi *high-level-expressing beta-lactamase (HLBL)*. Ekspresi enzim ini dipengaruhi oleh paparan antibiotik beta laktam spektrum luas lainnya dalam jangka waktu yang lama. Selain itu terdapat pula beberapa strain *E. aerogenes* yang mengalami mutasi sehingga dapat memproduksi *SVH-derived extended*

*spectrum beta lactamase* seperti SVH-4 dan SVH-5 yang membuat bakteri ini menjadi resisten terhadap seftazidime, aztreonam, trimetoprim-sulfametoksazol, dan gentamisin.<sup>13,14</sup>

**d. *Moraxella catarrhalis***

*Moraxella catarrhalis* merupakan flora normal pada 40-50% anak usia sekolah. *M. catarrhalis* dapat menyebabkan bronkitis, pneumonia, sinusitis, otitis media, dan konjungtivitis. Bakteri ini juga dapat menyebabkan infeksi pada pasien yang immunokompromais.<sup>9</sup>

**e. *Proteus***

Spesies proteus menyebabkan infeksi pada manusia ketika bakteri meninggalkan saluran usus. Mereka ditemukan dalam infeksi sistem saluran kemih dan menyebabkan bakteremia, pneumonia, dan lesi fokal pada pasien yang lemah atau mereka yang menerima transfusi melalui pembuluh darah. *Proteus mirabilis* menyebabkan infeksi sistem saluran kemih dan infeksi lain. *Proteus vulgaris* dan *Morganella morganii* merupakan patogen nosokomial.<sup>9</sup>

#### **2.1.4 Jenis-jenis Infeksi Saluran Napas Bawah**

**a. Bronkitis kronik**

Definisi klinis bronkitis kronik adalah terjadi bila terdapat batuk produktif yang persisten sedikitnya tiga bulan berturut-turut selama minimal dua tahun berurutan.<sup>7</sup>

Keadaan klinis yang jelas dari bronkitis kronik adalah hipersekreasi dari mukus. Faktor penyebab tunggal yang paling penting adalah perokok,

walaupun polusi udara yang lain seperti sulfur dioksida dan nitrogen dioksida dapat menyertainya. Iritan ini secara langsung atau melalui jalur neurohumoral dapat menyebabkan hipersekresi kelenjar mukus bronkus, diikuti oleh hiperplasia dan metaplasia, pembentukan sel-sel goblet yang mengeluarkan musin pada epitel permukaan kedua saluran udara besar ataupun yang kecil. Sekret ini bila banyak akan menyebabkan hambatan aliran udara pada saluran udara yang lebih besar. Dalam saluran udara kecil bahkan dapat lebih membuntu, karena adanya emfisema sering menimbulkan hilangnya jaringan penyangga dan perubahan tekanan udara di dalam bronkioli alveoli menyempitkan jalan udara dan membatasi aliran udara. Peradangan mikrobial seringkali terjadi, tetapi berperan sekunder.<sup>7,8</sup>

Walaupun penyebab tersering dari bronkitis kronik adalah rokok, penyakit ini juga dapat disebabkan oleh beberapa bakteri. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infeksi saluran napas berulang pada masa kanak-kanak dapat mempertinggi risiko untuk terjadinya bronkitis kronik. Bakteri yang paling sering ditemukan adalah spesies *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri-bakteri ini terutama menyebabkan bronkitis kronik eksaserbasi akut.<sup>7,9</sup>

#### **b. Bronkiektasis**

Bronkiektasis adalah peradangan nekrosis kronis yang menyebabkan atau mengikuti dilatasi abnormal dari bronkus. Secara klinik ditandai dengan batuk, demam dan dahak yang purulen, banyak sekali dan berbau. Terjadi pada semua usia pada kedua jenis kelamin dan sering pada anak. Saat ini, terapi dengan antibakteri yang efektif, pembentukan bronkiektasis biasanya secara langsung untuk gangguan yang mendasarinya, yang mengganggu keadaan fisiologi normal saluran udara atau yang menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi.<sup>7</sup>

Penyebab dari bronkiektasis meliputi dua proses, yaitu (1) penyumbatan atau dilatasi abnormal dari bronkus, dan (2) infeksi kronis yang persisten. Pada penyumbatan atau dilatasi bronkus, mekanisme bersihan normal terganggu dan infeksi sekunder segera terjadi; sebaliknya infeksi kronis akan merusak dinding bronkus, yang menyebabkan pelunakan dan dilatasi.<sup>7</sup>

Pada kasus biasa, flora campuran dapat dibiakkan dari bronkus yang terkena. Organisme yang dapat ditemukan antara lain stafilokokus, streptokokus, pneumokokus, organisme usus, bakteri anaerob, mikroaerofilik, dan yang paling sering (terutama pada anak) adalah *H. influenzae* dan *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>7,9</sup>

### c. Peradangan Paru

Peradangan paru tetap merupakan penyebab utama kematian. Saluran napas bawah yang secara normal steril, pada saat yang lain telah diserbu oleh berbagai macam agen mikrobiologis seperti virus dan beberapa spesies bakteri.<sup>7</sup>

Penyerbuan bakteri secara khas menyebabkan eksudat intra-alveolar yang menghasilkan konsolidasi pneumonia (proses menjadi padat) dari parenkim paru, yang disebut sebagai pneumonia. Organisme-organisme tertentu cenderung untuk menyebabkan bronkopneumonia yang ditandai oleh keterlibatan yang tidak merata (*patchy*) atau lobular, biasanya merupakan perluasan dari bronkiolitis ke dalam rongga udara. Bakteri yang lain cenderung untuk menimbulkan konsolidasi lobar yang menyatu kadang-kadang menyeluruh, disebut juga dengan pneumonia lobaris. Akan tetapi, organisme yang sama dapat menghasilkan baik bronkopneumonia pada satu kesempatan maupun pneumonia lobaris pada kesempatan yang lain. Selanjutnya, bronkopneumonia dapat menyatu dan menimbulkan konsolidasi lobar yang hampir menyeluruh atau pneumonia lobar dapat tidak mengenai seluruh lobus.<sup>7</sup>

- **Pneumonia Lobaris**

Terkenanya seluruh lobus atau sebagian besar dari lobus biasanya disebabkan oleh suatu organisme yang virulen. Kira-kira 90% dari kasus-kasus ini disebabkan oleh pneumokokus pada umumnya tipe 1, 3, 7 atau 2. Tetapi dalam beberapa kasus yang berarti, agen penyebabnya adalah *Klebsiella pneumoniae* atau *Staphylococcus aureus*. Kadang-kadang streptokokus, *Haemophilus influenzae* atau beberapa organisme Gram negatif yang lain seperti *Pseudomonas* dan *Proteus* bergantung pada pola pneumonia ini, terutama pada pejamu yang memiliki predisposisi.<sup>7</sup>

Terdapat empat stadium anatomik dari pneumonia lobar, yaitu kongesti, hepatisasi merah, hepatisasi kelabu, dan resolusi. Stadium pertama, kongesti, terdiri dari proliferasi cepat dari bakteri dengan peningkatan vaskularisasi dan eksudasi serius. Stadium hepatisasi merah terjadi oleh karena rongga udara dipenuhi dengan eksudat fibrinosupuratif yang berakibat konsolidasi kongestif yang menyerupai hepar pada jaringan paru. Stadium hepatisasi kelabu (konsolidasi) melibatkan desintegrasi progresif dari leukosit dan eritrosit bersamaan dengan penumpukan terus menerus dari fibrin diantara alveoli. Stadium akhir yaitu resolusi, mengikuti kasus-kasus tanpa komplikasi. Eksudat yang mengalami konsolidasi di antara rongga alveoli dicerna secara enzimatik yang diserap kembali atau dibersihkan dengan batuk. Parenkim paru kembali menjadi penuh dengan cairan dan basah sampai pulih mencapai keadaan normal.<sup>7</sup>

Proses ini dapat melibatkan satu atau beberapa lobus unilateral atau bilateral. Pneumonia yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* melibatkan hanya paru kanan pada 75% kasus dan biasanya dimulai sebagai proses lobular yang paling sering mengenai segmen posterior dari lobus atas yang akhirnya meluas dan mencakup seluruh lobus.<sup>7</sup>

- **Bronkopneumonia**

Konsolidasi pneumonia yang tersebar (*patchy*) ini biasanya mengikuti suatu bronkitis atau bronkiolitis, terutama mengancam mereka yang lemah. Batuk rejan dan campak merupakan faktor predisposisi yang penting pada anak-anak; sedangkan pada orang dewasa, influenza, bronkitis kronik, alkoholisme, malnutrisi, dan karsinomatosis semuanya merupakan keadaan predisposisi. Penderita dengan edema paru oleh karena kegagalan jantung, mudah terkena.<sup>7</sup>

Meskipun hampir semua organisme dapat menyebabkan bronkopneumonia. Organisme yang sering dijumpai adalah stafilokokus, streptokokus, *H. influenzae*, spesies *Proteus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Terbukti bahwa banyak organisme ini juga dapat menghasilkan pneumonia lobaris. Dengan meningkatnya frekuensi saat ini, oportunistis seperti *Monilia*, *Pneumocystis carinii* dan *Serratia marcescens* menyebabkan bronkopneumonia sebagai kejadian terminal dalam imunoinkompetensi dan pada mereka yang mengalami sakit yang menuju kematian.<sup>7</sup>

### 2.1.5 Diagnosis Infeksi Saluran Napas Bawah

Diagnosis infeksi saluran napas bawah ditegakkan dengan anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisik, foto toraks, dan pemeriksaan laboratorium. Jika didapatkan kecurigaan ke arah infeksi saluran napas bawah, seperti: <sup>1</sup>

- Adanya infiltrat baru atau infiltrat progresif pada pada foro toraks
- Batuk yang bertambah
- Perubahan karakteristik dahak atau menjadi purulen
- Suhu tubuh 38°C (aksila) atau riwayat demam
- Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial, dan ronki
- Leukosit 10.000 atau < 4.500

maka diagnosis infeksi saluran napas bawah sudah dapat ditegakkan. Empat jam setelah diagnosis ditegakkan, pasien harus mendapatkan antibiotik empirik. Khusus pasien yang menjalani rawat inap, sebelum diberikan antibiotik empirik, dilakukan terlebih dahulu pemeriksaan bakteriologis berupa pewarnaan Gram, kultur bakteri, serta uji kepekaan terhadap beberapa antibiotik. Akan tetapi, empat jam setelah diagnosis ditegakkan, pasien tetap harus diberikan terapi empirik.<sup>1</sup>

Spesimen yang dapat digunakan untuk mendiagnosis etiologi dari infeksi saluran napas bawah antara lain berasal dari sputum (dahak), aspirasi trakeobronkial, bilasan pleura, bilasan bronkus, dan bilasan trakea. Akan tetapi di Indonesia, spesimen yang biasanya diambil untuk mengetahui penyebab infeksi saluran napas bawah diambil dari sputum.<sup>1,15</sup>

Bilasan pleura biasanya digunakan sebagai spesimen mana kala terdapat tanda-tanda yang mengarah ke arah pleuritis atau efusi pleura pada anamnesis, pemeriksaan fisik, dan foto toraks. Selain karena prosedur ini invasif, angka sensitivitasnya hanya 10-30% untuk mendiagnosis infeksi saluran napas bawah.<sup>15</sup>

Bilasan bronkus, bilasan trakea, dan aspirasi trakeobronkial biasanya digunakan sebagai spesimen untuk mendiagnosis infeksi saluran napas bawah nosokomial. Pengambilan spesimen ini bersifat invasif sehingga dapat dilakukan dengan mudah apabila pasien sudah dalam keadaan diintubasi dan dapat meminimalisasi kemungkinan terkontaminasi.<sup>15</sup>

Dari keseluruhan sampel sputum yang diambil dari pasien yang diduga infeksi saluran napas bawah, tidak semuanya memberikan hasil positif pada saat dikultur. Hasil positif yang didapatkan pada kultur dapat menunjukkan beberapa kondisi, antara lain:

1. Infeksi memang disebabkan oleh bakteri yang diharapkan untuk tumbuh pada medium tertentu.

2. Bakteri sudah resisten terhadap antibiotik yang telah diberikan sebelumnya, sehingga apabila dikultur masih dapat tumbuh. Pemberian antibiotik sebelum kultur dapat menyebabkan bakteri-bakteri yang masih sensitif dengan antibiotik tersebut mati, sehingga yang tumbuh hanya yang resisten atau bakteri yang tidak bisa diatasi dengan antibiotik tersebut, misalnya *Staphylococcus aureus* yang masih memberikan hasil positif saat dikultur setelah sebelumnya diberikan antibiotik tetrasiklin per oral.<sup>16</sup>
3. Terjadi kontaminasi dengan bakteri yang secara normal berkoloni di orofaring, atau dengan kuman yang ada di tempat lain misalnya wadah penampung dahak yang tidak steril.<sup>15,16</sup>
4. Keterlambatan dalam mengambil atau memproses spesimen. Keterlambatan dalam memproses atau mengambil spesimen dapat meningkatkan jumlah kuman komensal pada spesimen tersebut, sehingga apabila dikultur, yang tumbuh adalah kuman komensal seperti *Candida sp.*<sup>16</sup>

Hasil kultur negatif dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, antara lain sebagai berikut.

1. Pemberian antibiotik sebelum menjalani kultur. Pemberian antibiotik sebelumnya memungkinkan bakteri mati dan tidak tumbuh ketika dikultur. Menurut Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Pneumonia Komunitas di Indonesia tahun 2003, semua pasien yang diduga mengalami infeksi saluran napas bawah yang datang ke rumah sakit untuk dirawat inap, harus diperiksa dahaknya sebelum pemberian antibiotik empirik.<sup>1</sup> Akan tetapi, dalam kenyataannya sebelum sampel dahak diambil, pasien terlebih dahulu diberikan antibiotik inisial mengingat progresivitas infeksi saluran napas bawah cukup cepat. Hal ini dapat memberikan hasil negatif pada kultur.
2. Pengambilan spesimen yang tidak baik atau tidak memenuhi standar, misalnya yang ditampung adalah saliva, bukan dahak. Hal ini dapat terjadi pada pasien-pasien yang tidak kooperatif. Kemungkinan lain yang

dapat terjadi adalah pasien mengalami kesulitan mengeluarkan dahak karena batuknya tidak produktif, sehingga yang dapat dikeluarkan hanya saliva. Hal ini dapat memberikan hasil negatif palsu pada kultur.<sup>16</sup>

3. Penggunaan medium kultur yang tidak tepat. Penggunaan medium kultur yang tidak sesuai dengan bakteri yang diharapkan untuk tumbuh, tentu saja tidak akan tumbuh. Misalnya nutrisinya tidak sesuai, pH medium tidak sesuai dengan pH optimum bakteri, aerasi, temperatur, dll.<sup>9</sup>
4. Keterlambatan dalam mengambil atau memproses spesimen. Selain memberikan hasil positif palsu, hal ini juga dapat memberikan negatif palsu. Kuman-kuman seperti spesies *Klebsiella* akan mati jika tidak dikultur dalam 24 jam, sehingga mungkin saja yang berhasil dikultur adalah bakteri yang bukan sebagai penyebab infeksi saluran napas bawah.

16

Jika hasil kultur negatif, tentu saja uji kepekaan tidak dapat dilakukan sehingga kepekaan bakteri terhadap antibiotik sulit dinilai.

### **2.1.6 Penatalaksanaan Infeksi Saluran Napas Bawah**

Infeksi saluran napas bawah biasanya diobati dengan pemberian antibiotik secara empirik, biasanya dengan menggunakan antibiotik spektrum luas. Metode empirik rupanya dipergunakan untuk penatalaksanaan awal infeksi saluran napas bawah karena infeksi bersifat sangat membahayakan nyawa akibat komplikasi yang ditimbulkannya, seperti gagal napas, sepsis, efusi pleura, empiema, abses paru, dan pneumotoraks jika tidak segera ditangani. Selain itu, mikroba yang berhasil diisolasi juga belum tentu sebagai penyebab infeksi saluran napas bawah, juga diperlukan waktu yang cukup lama untuk mengkultur bakteri yang berhasil diisolasi. Beberapa antibiotik yang dipakai untuk terapi empiris infeksi saluran napas bawah antara lain sebagai berikut.<sup>1</sup>

- a. Golongan beta laktam (sefalosporin generasi ke-2 atau ke-3) atau kombinasi beta laktam dengan anti betalaktamase

- b. Golongan fluorokuinolon respirasi, seperti levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin.
- c. Golongan makrolida baru, seperti azitromisin, klaritromisin, dan roksitromisin.

Pemberian antibiotik empirik tentu saja tidak dapat diberikan terus-menerus, apalagi jika secara klinis pasien tidak membaik bahkan cenderung memburuk. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan yang disesuaikan dengan bakteri penyebab dan uji kepekaan bakteri tersebut terhadap antibiotik tertentu.<sup>1</sup>

*American Thoracic Society* (ATS) merekomendasikan beberapa antibiotik sesuai dengan bakteri penyebabnya, antara lain sebagai berikut.<sup>3</sup>

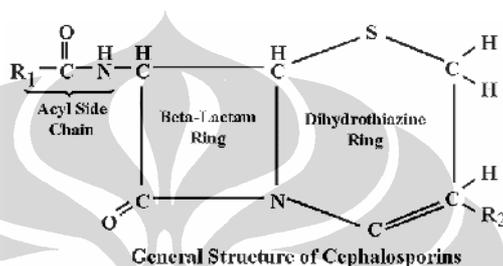
- a. Pasien pneumonia didapat dari komunitas yang disebabkan oleh *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, dapat diberikan antibiotik penisilin G, amoksilin, atau makrolida.
- b. Pasien pneumonia yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* dapat diberikan sefalosporin generasi ke tiga dengan atau tanpa aminoglikosida.
- c. Pasien pneumonia yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* dapat diberikan aminoglikosida ditambah beta laktam antipseudomonas, dan siprofloksasin.
- d. Pasien pneumonia yang disebabkan oleh *Moraxella catarrhalis* dapat diberikan sefalosporin generasi ke dua atau ke tiga, trimetoprim-sulfametoksazol, makrolida, dan inhibitor beta laktamase.
- e. Pasien bronkitis kronis eksaserbasi akut dapat diberikan sefalosporin, amoksilin, doksisisiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, dan sefalosporin generasi awal.

## 2.2 Antibiotik Sefalosporin

### 2.2.1 Definisi

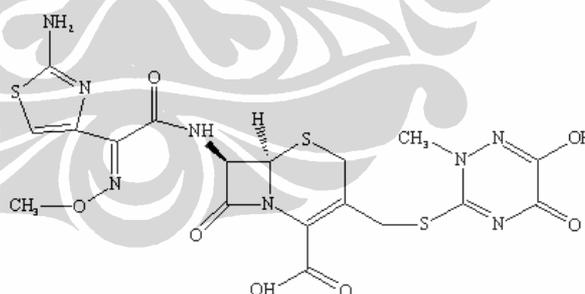
Sefalosporin merupakan derivat fermentasi produk dari *Cephalosporium acremonium* (atau disebut juga *Acremonium chrysogenum*) yang diisolasi pada tahun 1948 oleh Brotzu.<sup>5,17</sup>

Inti dasar sefalosporin C adalah asam 7-aminosefalosporanat yang terdiri atas cincin beta laktam yang berfusi dengan cincin dihidrotiazin.<sup>5,17</sup>



**Gambar 2.6 Struktur kimia dari sefalosporin**

**Sumber:** Anonim. <http://www.life.umd.edu/classroom/bsci424/Chemotherapy/BetaLactamAntibiotics.htm>



**Gambar 2.7 Struktur kimia dari seftriakson**

**Sumber:** Anonim. <http://www.bmb.leeds.ac.uk/mbiology/ug/ugteach/icu8/antibiotics/wall.html>

Inti sefalosporin C resisten terhadap penisilinase, tetapi dirusak oleh sefalosporinase. Hidrolisis sefalosporin menghasilkan asam 7-

aminosefalosporanat yang kemudian dapat dikembangkan menjadi berbagai macam antibiotik sefalosporin. Modifikasi R<sub>1</sub> pada posisi 7 cincin beta laktam dihubungkan dengan aktivitas antimikrobanya, sedangkan substitusi R<sub>2</sub> pada posisi 3 cincin dihidriotiazin mempengaruhi metabolisme dan farmakokinetiknya.<sup>18</sup>

### 2.2.2 Mekanisme Aksi

Sama halnya dengan penisilin, antibiotik golongan beta laktam lainnya, mekanisme kerja antibiostatik sefalosporin adalah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Langkah awal dari kerja obat ini adalah pengikatan obat terhadap reseptor sel. Protein pengikat penisilin (*PBPs = penicillin-binding proteins*) berjumlah 3-6 pada kebanyakan bakteri. Reseptor yang berbeda dapat mempunyai afinitas yang berbeda untuk suatu obat, dan masing-masing dapat memperantarai cara kerja yang berbeda. Sebagai contoh, perlekatan penisilin ke satu PBP terutama dapat menyebabkan pemanjangan abnormal pada sel, sedangkan perlekatan pada sel lain menyebabkan kerusakan dinding sel pada perifer sehingga terjadi lisis sel.<sup>4,5</sup>

Sefalosporin berikatan dengan PBP dari organisme sasaran dan selanjutnya menghambat sintesis peptidoglikan dari dinding sel. Selain itu, sefalosporin juga mempunyai aktivitas bakterisida dengan memicu enzim autolitik bakteri.<sup>5</sup>

PBPs dipengaruhi oleh kontrol kromosom, dan mutasi dapat mengubah nomor dan afinitas kromosom untuk obat beta laktam yang spesifik. Setelah obat-obatan beta laktam melekat pada reseptornya, maka reaksi transpeptidasi dan sintesis peptidoglikannya dihambat. Langkah selanjutnya mungkin melibatkan penghilangan atau inaktivasi suatu inhibitor enzim autolitik (hidrolase) dalam dinding sel. Hal ini mengaktifkan enzim litik pada beberapa mikroorganisme dan dapat menyebabkan lisis jika berada pada lingkungan isotonik. Dalam lingkungan hipertonik (misalnya sukrosa 20%), mikroba

dapat berubah menjadi protoplas atau sferoplas yang hanya dibungkus oleh membran sel yang rapuh. Pada sel tersebut, sintesis protein dan asam nukleat dapat berlangsung terus untuk beberapa waktu.<sup>18</sup>

Penghambatan enzim transpeptidase oleh penisilin dan sefalosporin dapat pula akibat struktur obat tertentu serupa dengan asil-D-alanil-D-alanin. Reaksi transpeptidasi menyebabkan hilangnya suatu D-alanin dari pentapeptida. Tidak adanya toksisitas terhadap antibiotik beta laktam terhadap sel mamalia dapat dihubungkan dengan tidak adanya dinding sel dan peptidoglikan.<sup>4,18</sup>

### 2.2.3 Farmakokinetik Sefalosporin

Antibiotik sefalosporin diekskresi terutama melalui ginjal, oleh karena itu dosis obat ini harus disesuaikan pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Beberapa obat seperti probenesid dapat memperlambat sekresi tubular dari sefalosporin.<sup>18</sup>

Beberapa sefalosporin seperti sefoperazon dan sefpiramid diekskresi terutama melalui empedu setelah sebelumnya mengalami metabolisme di hepar. Sefotaksim juga mengalami metabolisme di hepar, dan metabolitnya yang mempunyai aktivitas antimikroba yang lebih rendah diekskresikan melalui ginjal.<sup>18</sup>

Beberapa jenis sefalosporin seperti sefotaksim, seftriakson, dan sefepim mempunyai daya penetrasi yang baik ke sistem saraf pusat dalam konsentrasi yang adekuat, dan oleh karena itu bermanfaat untuk mengobati infeksi sistem saraf pusat seperti meningitis. Sefalosporin juga dapat menembus plasenta, serta dapat ditemukan di cairan sinovial dan perikardial dalam konsentrasi yang tinggi. Penetrasi ke humor akuos juga relatif cukup baik, terutama setelah pemberian sefalosporin generasi ke tiga secara sistemik. Akan tetapi penetrasinya ke korpus vitreus buruk.<sup>18</sup>

## 2.2.4 Jenis-jenis Antibiotik Sefalosporin

Berdasarkan spektrumnya, sefalosporin dapat dibagi menjadi 4 generasi, yaitu:

### 1. Sefalosporin generasi pertama

Contohnya adalah sefalothin, sefadroksil, dan sefazolin. Sefalosporin generasi pertama mempunyai aktivitas yang baik terhadap bakteri gram positif dan aktivitas moderat terhadap bakteri gram negatif. Selain itu juga efektif untuk bakteri-bakteri yang sensitif maupun resisten terhadap penisilin. Keunggulannya dari penisilin adalah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil penisilinase. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus*, termasuk *S. pyogenes*, *S. viridans*, dan *S. pneumoniae*.<sup>4,17</sup>

Obat per oral dapat digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih, luka kecil yang disebabkan oleh stafilokokus, atau untuk infeksi kecil oleh polibakteri seperti selulitis dan infeksi jaringan lunak. Sedangkan obat intravena digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri seperti *Klebsiella pneumoniae*, akan tetapi penetrasinya ke susunan saraf pusat kurang baik sehingga tidak bisa digunakan untuk pengobatan meningitis.<sup>4</sup>

### 2. Sefalosporin generasi ke dua

Contohnya adalah sefaklor, sefamandol, sefonisid, seforanid, sefoksitin, sefmetazol, sefotetan, sefuroksim, sefprozil, lorakarbef, dan sefpodoksim. Sefalosporin generasi ke dua adalah kelompok obat yang heterogen dengan perbedaan aktivitas, farmakokinetik, dan toksisitas yang sangat individual. Pada umumnya, obat ini kurang aktif terhadap bakteri gram positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi obat ini mencakup

gram negatif yang luas, seperti *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* indol positif, dll. Akan tetapi antibiotik ini kurang aktif untuk enterokokus atau *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>4,17</sup>

### 3. Sefalosporin generasi ke tiga

Contohnya adalah sefotaksim, seftriakson, sefoperazon, seftazidim, seftizoksim, sefiksim, dan moksalaktam. Sefalosporin generasi ke tiga mempunyai aktivitas yang lemah terhadap bakteri gram positif dan mempunyai aktivitas yang kuat terhadap bakteri gram negatif. Hal ini disebabkan oleh stabilitas obat ini terhadap beta laktamase dan kemampuannya melewati amplop bakteri gram negatif. Obat ini aktif melawan bakteri seperti *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *P.aeruginosa*, dll.<sup>4,5,17</sup>

### 4. Sefalosporin generasi ke empat

Antiotik golongan ini (misalnya sefepim dan sefpirom) mempunyai spektrum aktivitas yang lebih luas dari generasi ke tiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh beta laktamase. Antibiotik tersebut dapat digunakan untuk mengatasi infeksi kuman yang resisten terhadap generasi ke tiga.<sup>17</sup>

#### 2.2.5 Antibiotik Seftriakson

Antibiotik seftriakson merupakan salah satu obat sefalosporin generasi ke tiga. Obat ini umumnya aktif terhadap bakteri gram positif, tetapi kurang aktif dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama. Seftriakson merupakan pilihan utama untuk uretritis oleh gonokokus tanpa komplikasi. Akan tetapi, obat ini juga direkomendasikan oleh *American Thoracic Society* (ATS) sebagai pilihan untuk penatalaksanaan infeksi saluran napas bawah, khususnya pneumonia didapat dari komunitas.<sup>17-19</sup>

Aktivitas seftriakson secara *in vitro* sama seperti sefalosporin generasi ke tiga lainnya, yaitu mempunyai aktivitas yang baik terhadap bakteri aerob gram positif dan gram negatif, namun efektivitasnya terhadap *Pseudomonas* tidak terlalu baik. Seftriakson diberikan secara intravena dan mempunyai waktu paruh 8 jam. Pemberian seftriakson satu sampai dua kali per hari efektif untuk mengatasi infeksi akibat bakteri gram positif dan bakteri gram negatif di susunan saraf pusat, misalnya pada meningitis bakterialis, sedangkan seftriakson yang diberikan dalam dosis tunggal efektif untuk mengatasi infeksi pada saluran kemih, saluran napas, dan saluran reproduksi.<sup>17,18</sup>

Setelah memberikan efek antimikroba, seftriakson akan diekskresi melalui urin. Beberapa obat seperti probenesid dapat memperlambat sekresi tubular dari seftriakson.<sup>18</sup>

#### **2.2.6 Kepekaan Bakteri Gram Negatif terhadap Seftriakson**

Seftriakson merupakan salah satu antibiotik yang direkomendasikan untuk pengobatan infeksi saluran napas bawah menurut *American Thoracic Society (ATS)* karena mempunyai aktivitas yang baik terhadap bakteri gram negatif. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui sensitivitas beberapa jenis bakteri terhadap seftriakson, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia tahun 2000.<sup>3,6</sup>

Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa sebanyak 35% dari total isolat bakteri saluran napas bawah yang dikerjakan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI tahun 2000 sensitif terhadap seftriakson. Sebanyak 40% dari total isolat menunjukkan hasil resisten, dan 25% sisanya menunjukkan hasil intermediet.<sup>6</sup>

Penelitian lain yang juga dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI tahun 2002 oleh Anis Karuniawati dkk, menunjukkan bahwa dari 86

isolat *Enterobacter aerogenes*, 45% sensitif terhadap seftriakson, sedangkan dari 198 isolat *Klebsiella pneumoniae ss pneumonia*, 54% sensitif terhadap seftriakson, dan dari 207 isolat *Pseudomonas aeruginosa*, 37% sensitif terhadap seftriakson.<sup>20</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Richard P Wenzel, et al di Amerika Serikat pada tahun 2001, menunjukkan bahwa dari 3.314 isolat *Enterobacter aerogenes* yang diperoleh dari sputum, bilasan bronkus, dan trakea menunjukkan 73.7% sensitif terhadap seftriakson, sedangkan dari 9.382 isolat *Klebsiella pneumoniae*, 92.3% sensitif terhadap seftriakson. Selain itu, dari 16.504 isolat *Pseudomonas aeruginosa*, 16% di antaranya sensitif terhadap seftriakson.<sup>21</sup>

Penelitian yang sama yang dilakukan oleh Richard P Wenzel, et al di Jerman pada tahun 2001, menunjukkan bahwa dari 151 isolat *Enterobacter aerogenes* yang diperoleh dari sputum, bilasan bronkus, dan trakea menunjukkan 74.2% sensitif terhadap seftriakson. Dari 180 isolat *Klebsiella pneumoniae*, 100% sensitif terhadap seftriakson, dan dari 88 isolat *Pseudomonas aeruginosa*, didapatkan 22.7% isolat sensitif terhadap seftriakson.<sup>20</sup>