

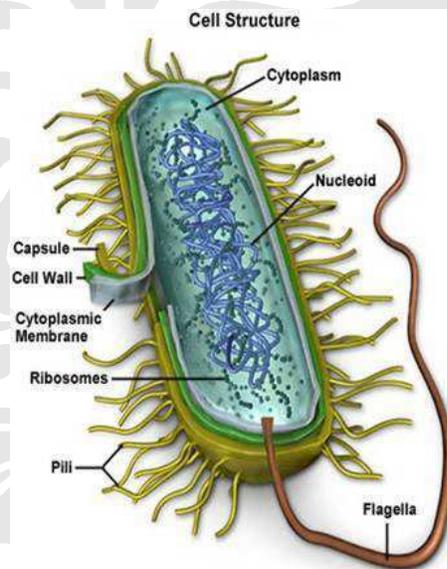
2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bakteri

2.1.1 Definisi

Bakteri adalah salah satu golongan organisme prokariotik (tidak mempunyai selubung inti). Bakteri sebagai makhluk hidup tentu memiliki informasi genetik berupa DNA, tapi tidak terlokalisasi dalam tempat khusus (nukleus) dan tidak ada membran inti. Bentuk DNA bakteri adalah sirkuler, panjang dan biasa disebut nukleoid. Pada DNA bakteri tidak mempunyai intron dan hanya tersusun atas ekson saja. Bakteri juga memiliki DNA ekstrakromosomal yang tergabung menjadi plasmid yang berbentuk kecil dan sirkuler.³

2.1.2 Struktur



Gambar 2.1. Struktur Bakteri

Sumber: <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/prokaryotes/images/prokaryote.jpg>

- **Inti/nukleus:** Badan inti tidak mempunyai dinding inti/membran inti. Di dalamnya terdapat benang DNA yang panjangnya kira-kira 1 mm.⁴
- **Sitoplasma:** Tidak mempunyai mitokondria atau kloroplast; sehingga enzim-enzim untuk tranport elektron bekerja di membran sel.⁴

- **Membran Sitoplasma:** Terdiri dari fosfolipid dan protein. Berfungsi sebagai transport bahan makanan, tempat transport elektron, biosintesis DNA, dan kemotaktik. Terdapat mesosom yang berperan dalam pembelahan sel.⁴
- **Dinding Sel:** Terdiri dari lapisan peptidoglikan, berfungsi untuk menjaga tekanan osmotik, pembelahan sel, biosintesis, determinan dari antigen permukaan bakteri; pada bakteri Gram-negatif, salah satu lapisan dinding sel mempunyai aktivitas endotoksin yang tidak spesifik, yaitu lipopolisakarida yang bersifat toksik.⁴
- **Kapsul:** Disintesis dari polimer ekstrasel yang berkondensasi dan membentuk lapisan di sekeliling sel, sehingga bakteri lebih tahan terhadap efek fagositosis.⁴
- **Flagel:** Berbentuk seperti benang, yang terdiri dari protein berukuran 12-30 nanometer. Flagel adalah alat pergerakan. Protein dari flagel disebut flagelin.⁴
- **Pili/fimbriae:** Berperan dalam adhesi bakteri dengan sel tubuh hospes dan konjugasi 2 bakteri.⁴
- **Endospora:** Beberapa genus dapat membentuk endospora. Bakteri-bakteri ini mengadakan diferensiasi membentuk spora bila keadaan lingkungannya menjadi jelek, misalnya bila medium sekitar kekurangan nutrisi. Spora bersifat sangat resisten terhadap panas, kekeringan dan zat kimiawi. Bila kondisi lingkungan telah baik, spora dapat kembali melakukan germinasi dan memproduksi sel vegetatif.⁴

2.1.3 Klasifikasi

Untuk memahami beberapa kelompok organisme, diperlukan klasifikasi. Tes biokimia, pewarnaan Gram, merupakan kriteria yang efektif untuk klasifikasi. Hasil pewarnaan mencerminkan perbedaan dasar dan kompleks pada permukaan sel bakteri (struktur dinding sel), sehingga dapat membagi bakteri menjadi 2 kelompok, yakni Gram-positif dan Gram-negatif.³

Prosedur pewarnaan Gram dimulai dengan pemberian pewarnaan basa, *crystal violet*. Semua bakteri akan terwarnai biru pada fase ini kemudian dicuci

dengan air. Larutan iodine kemudian ditambahkan, dicuci kembali dengan air dan dilanjutkan dengan pemberian alkohol. Sel Gram-positif akan tetap mengikat senyawa *crystal violet-iodine*, tetap berwarna biru; sel Gram-negatif warnanya hilang oleh alkohol. Sebagai langkah terakhir, *counterstain* (misalnya safranin pewarna merah) ditambahkan, sehingga Gram-negatif yang tidak berwarna, akan mengambil warna merah; sedangkan sel Gram-positif terlihat sebagai warna biru.³

1. Bakteri Gram-negatif

- Bakteri Gram-negatif Berbentuk Batang (*Enterobacteriaceae*)

Bakteri Gram-negatif berbentuk batang habitat alamnya berada pada sistem usus manusia dan binatang. Keluarga *enterobacteriaceae* meliputi banyak jenis (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, dll). Beberapa organisme, misalnya *Escherichia coli* merupakan flora normal dan menyebabkan penyakit, sedangkan yang lain seperti *salmonella* dan *shigella* merupakan patogen yang umum bagi manusia.³

- *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, dan Bakteri Gram-negatif Lain

Pseudomonas aeruginosa bersifat invasif dan toksigenik, mengakibatkan infeksi pada pasien dengan penurunan daya tahan tubuh, dan merupakan patogen nosokomial yang penting. *Chromobacteria* dan *Chryseobacteria* ditemukan di tanah dan air, dan merupakan bakteri patogen yang oportunistik bagi manusia. Bakteri lain, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*, dan *Moraxella* tumbuh normal pada manusia namun dapat menyebabkan variasi infeksi yang luas.³

- *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, dan Bakteri lain yang berhubungan.

Mikroorganisme ini merupakan spesies berbentuk batang Gram-negatif yang tersebar luas di alam. *Vibrio* ditemukan di daerah perairan dan permukaan air. *Aeromonas* banyak ditemukan di air segar dan terkadang pada hewan berdarah dingin. *Plesiomonas* terdapat pada hewan berdarah dingin dan panas. *Campylobacter* ditemukan di banyak spesies hewan, termasuk hewan peliharaan.³

- *Haemophilus, Bordetella, dan Brucella*
Merupakan kelompok bakteri pleiomorfik kecil, Gram-negatif. *Haemophilus influenzae* tipe b merupakan patogen manusia yang penting.³
- *Yersinia, Francisella dan Pasteurella*
Merupakan bakteri berbentuk batang pendek Gram-negatif yang pleiomorfik. Organisme ini bersifat katalase positif, oksidase positif, dan merupakan bakteri mikroaerofilik atau anaerob fakultatif.³

2. Bakteri Gram-positif

- Bakteri Gram-positif Pembentuk Spora: Spesies *Bacillus* dan *Clostridium*
Basil Gram-positif pembentuk spora mencakup spesies *Bacillus* dan *Clostridium*. Kedua spesies ini ada dimana-mana, membentuk spora sehingga dapat hidup di lingkungan selama bertahun-tahun. Spesies *Bacillus* bersifat aerob, sedangkan *Clostridia* bersifat anaerob obligat.³
- Bakteri Gram-positif Tidak Membentuk Spora: Spesies *Corynebacterium, Propionibacterium, Listeria, Erysipelothrix, Actinomycetes*
Beberapa anggota genus *Corynebacterium* dan kelompok spesies *Propionibacterium* merupakan flora normal pada kulit dan selaput lendir manusia. *Corynebacterium diphtheriae* memproduksi eksotoksin yang sangat kuat dan menyebabkan difteria pada manusia. *Listeria monocytogenes* dan *Erysipelothrix rhusiopathiae* ditemukan pada binatang dan kadang menyebabkan penyakit yang berat pada manusia. Golongan *Listeria* dan *Erysipelothrix* tumbuh dengan baik di udara.³
- *Staphylococcus*
Merupakan sel Gram-positif berbentuk bulat, biasanya tersusun dalam bentuk bergerombol yang tidak teratur seperti anggur. Beberapa spesies merupakan anggota flora normal pada kulit dan selaput lendir manusia; yang lain menyebabkan supurasi dan bahkan septikemia fatal. *Staphylococcus* yang patogen sering menghemolisis darah, mengkoagulasi plasma dan menghasilkan berbagai enzim ekstraseluler

dan toksin yang stabil terhadap panas. *Staphylococcus* cepat menjadi resisten terhadap beberapa antimikroba.³

Genus *Staphylococcus* sedikitnya memiliki 30 spesies. Tiga tipe *Staphylococcus* yang berkaitan dengan medis adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus saprophyticus*. *Staphylococcus aureus* bersifat koagulase positif, dan merupakan patogen utama pada manusia. *Staphylococcus* koagulase negatif merupakan flora normal manusia dan kadang-kadang menyebabkan infeksi, misalnya *Staphylococcus epidermidis*.³

- *Streptococcus*

Streptococcus merupakan bakteri Gram-positif berbentuk bulat, yang mempunyai karakteristik dapat membentuk pasangan atau rantai selama pertumbuhannya. Bakteri ini beberapa di antaranya merupakan anggota flora normal manusia; sedang *Streptococcus* yang lain berhubungan dengan penyakit pada manusia.³

Ada 20 jenis streptococcus, di antaranya *Streptococcus pyogenes* (Group A), *Streptococcus agalactiae* (Group B) dan jenis *Enterococcus* (Group D). Mikroorganisme tersebut memiliki berbagai tampilan yang bervariasi dalam hal karakteristik koloni pertumbuhan, pola hemolisis pada media agar darah, komposisi antigen dalam substansi dinding sel dan reaksi biokimia. Jenis *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) diklasifikasikan berdasarkan komposisi antigen polisakarida pada kapsul.³

2.2 Antibiotik

Antibiotik adalah suatu substansi kimia yang diperoleh dari, atau dibentuk oleh berbagai spesies mikroorganisme, yang dalam konsentrasi rendah mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Ada tiga cara mengklasifikasikan antibiotik, yaitu berdasarkan sifat antibiotik itu, bakteriostatik atau bakteriosid; berdasarkan target antibiotik pada bakteri; dan berdasarkan struktur kimia antibiotik.⁵

Seperti telah diuraikan di atas yang sering dianjurkan dan digunakan adalah berdasarkan sifat antibiotik tersebut, bakteristatik atau bakteriosid. Bakteriosid adalah antibiotik yang dapat membunuh bakteri, bersifat menetap (*irreversible*), sedangkan bakteristatik adalah antibiotik yang menghambat pertumbuhan bakteri, bersifat sementara (*reversible*).⁶ Antibiotik yang termasuk bakteristatik di sini misalnya sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetropim, linkomisin, klindamisin, asam paraaminosalisilat, dan lain-lain. Sedangkan antibiotik yang bakteriosid, misalnya penisilin, sefalosporin, aminoglikosida (dosis besar), kotrimoksazol, rifampisin, isoniazid dan lain-lain. Pada prakteknya antibiotik yang bersifat bakteristatik lebih berhasil dalam pengobatan karena bersifat menghambat peningkatan jumlah bakteri dalam populasi sehingga mekanisme pertahanan pejamu dapat menangani infeksi bakteri. Tetapi, pada pasien dengan gangguan sistem imun, antibiotik yang bersifat bakteriosid lebih banyak dipilih.

Salah satu klasifikasi antibiotik adalah berdasarkan target dari antibiotik pada bakteri. Klasifikasi sangat berguna untuk penggunaan antibiotik yang tepat. Berikut ini adalah mekanisme dari kerja antibiotik :³

2.2.1 Antibiotik yang Mempengaruhi Sintesis Dinding Sel

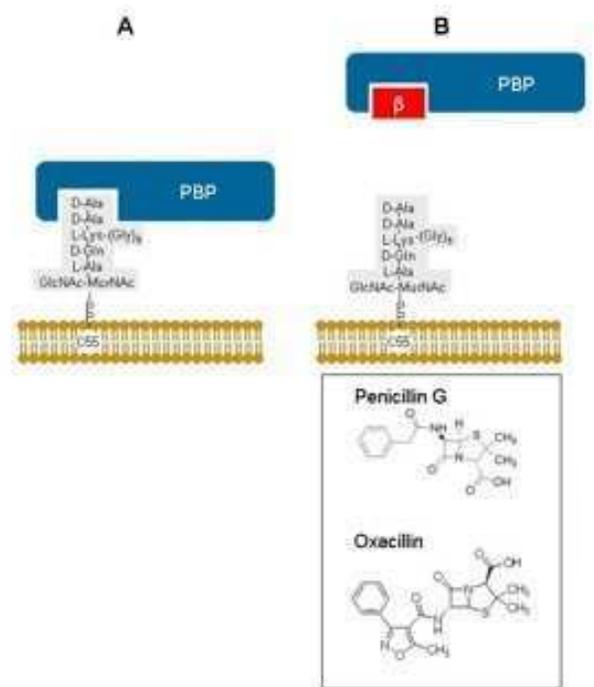
Bakteri dikelilingi oleh struktur kaku yang disebut dinding sel – peptidoglikan – yang melindungi membran sitoplasma di bawahnya terhadap trauma, baik osmotik maupun mekanik. Karena itu, setiap zat yang mampu merusak dinding sel atau mencegah sintesisnya, akan menyebabkan gangguan terhadap bakteri. Di antara antibiotik yang mempengaruhi dinding sel adalah penisilin, sefalosporin, dan antibiotik beta laktam lainnya.⁷

- **Penisilin**

Semua penisilin mempunyai struktur dasar yang sama. Terdapat cincin tiazolidin yang melekat pada cincin beta laktam, yang membawa gugus amino sekunder. Radikal asam dapat dilekatkan pada gugus amino dan dipisahkan dari gugus amino oleh bakteri atau amidase lainnya. Interaksi struktur inti asam 6-aminopenisilinat penting untuk aktivitas biologik molekul.⁸ Penisilin menghambat pembentukan mukopeptida yang

diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Terhadap mikroba yang sensitif, penisilin akan menghasilkan efek bakterisid.⁷

Mekanisme kerja antibiotik betalaktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut (A) obat bergabung dengan *penicillin-binding protein* (PBPs), terdapat pada bakteri yang memproduksi enzim yang berfungsi sebagai katalis tahap terakhir pada biosintesis dinding sel yang baru. (B) terjadi hambatan sintesis dinding sel bakteri karena proses transpeptidasi antara rantai peptidoglikan terganggu dan terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel.⁷



Gambar 2.2. Mekanisme kerja Penisilin

Sumber: http://www.itqb.unl.pt/labs/bacterial-cell-biology/untitled3.jpg/image_large

Di antara semua penisilin, penisilin G mempunyai aktivitas terbaik terhadap bakteri Gram-positif yang sensitif. Kelompok ampisilin, walaupun spektrum antimikrobanya lebih luas, aktivitasnya terhadap mikroba Gram-positif tidak sekuat penisilin G. Namun, ampicillin efektif terhadap beberapa mikroba Gram-negatif dan tahan asam, sehingga dapat diberikan peroral.⁷

- **Sefalosporin**

Jamur *Cephalosporium* menghasilkan beberapa antibiotik yang menyerupai penisilin tetapi resisten terhadap beta laktamase. Sefalosporin aktif terhadap bakteri Gram-positif maupun bakteri Gram-negatif. Kemudian dikembangkan metode untuk menghasilkan asam 7-aminosefalosporanat. Hal ini memungkinkan sintesis turunan sefalosporin dengan berbagai kegunaan.⁸

Sefalosporin dibagi menjadi 4 generasi berdasarkan aktivitas antimikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya. Dewasa ini sefalosporin yang lazim digunakan dalam pengobatan telah mencapai generasi keempat. Mekanisme kerja sefalosporin ialah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Hambatan terjadi pada reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.⁷

Sefalosporin generasi I. Golongan ini terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif terutama terhadap bakteri penghasil penisilinase, yaitu *S. pyogenes*, *S. Viridans*, *S. Pneumoniae*, *C. perfringens*, *L. monocytogenes* dan *C. diphtheriae*. Mikroba yang resisten antara lain *S. aureus* resisten metisilin, *S. epidermidis* dan *S. faecalis*.⁷

Sefalosporin generasi II. Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri Gram-positif tetapi lebih aktif dengan Gram-negatif seperti *H. influenzae*, *P. mirabilis*, *E. coli* dan *Klebsiella*. Sefoksitin aktif terhadap bakteri anaerob.⁷

Sefalosporin generasi III. Jika dibandingkan dengan generasi pertama, golongan ini kurang aktif terhadap kokus Gram-positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk strain penghasil penisilinase. Seftazidim dan sefoperazon aktif terhadap *P. aeruginosa*.⁷

Sefalosporin generasi IV. Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum aktivitas lebih luas dari generasi ketiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh beta laktamase. Generasi keempat dapat digunakan untuk mengatasi bakteri yang resisten terhadap generasi ketiga.⁷

- **Antibiotik betalaktam lainnya:** monobaktam, karbapenem, penghambat betalaktamase: asam klavulanat, sulbaktam, tazobaktam

2.2.2 Antibiotik yang Mengganggu atau Merusak Fungsi Membran

- **Polimiksin**

Antibodi ini dihasilkan oleh *Bacillus polymixa*. Anggota kelompok ini dikenal dengan huruf-huruf A, B, C, D, dan E, hanya polimiksin B dan E (kolistin) saja yang dipakai di klinik. Obat ini aktif terhadap bakteri Gram-negatif, khususnya *P. aeruginosa*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Bordetella* dan *Vibrio*. Obat ini bekerja dengan mengganggu fungsi pengaturan osmosis oleh membran sitoplasma bakteri.³

- **Poliena**

Poliena merupakan antibiotik makrolid yang secara selektif menghambat organisme yang membrannya mengandung sterol. Mereka aktif terhadap ragi, jamur, dan lain-lain sel eukariot, tetapi tidak berpengaruh terhadap bakteri prokariot. Aktivitas antijamur disebabkan perubahan permeabilitas membran sebagai akibat interaksi antibiotik-sterol. Tergolong di dalam poliena ini adalah amfoterisin B untuk jamur dan nistatin yang digunakan untuk mengobati infeksi yang bersifat topikal atau superfisial, terutama yang disebabkan oleh *Candida*.³

2.2.3 Antibiotik yang Menghambat Sintesis Asam Nukleat

Agen antimikroba yang menghambat sintesis asam nukleat bekerja melalui tahap berikut ini.⁵

Penghambat sintesis asam nukleat
Penghambat replikasi DNA
Kuinolon
Penghambat RNA polimerase
Rifampisin
Antimetabolit yang menghambat sintesis prekursor
Sulfonamid
Trimethoprim

Tabel 2.1. Tahap bekerja antibiotik yang menghambat sintesis asam nukleat

- **Kuinolon**

Bentuk *double helix* DNA harus dipisahkan menjadi dua rantai DNA pada saat akan berlangsungnya replikasi dan transkripsi. Pemisahan ini akan selalu menyebabkan terjadinya puntiran berlebihan (*overwinding*) pada *double helix* DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi bakteri dengan bantuan enzim DNA girase (topoisomerase II) yang kerjanya menimbulkan *negative supercoiling*. Golongan kuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada bakteri sehingga terjadi gangguan dalam proses replikasi dan transkripsi. Obat golongan ini bersifat bakterisidal.⁵

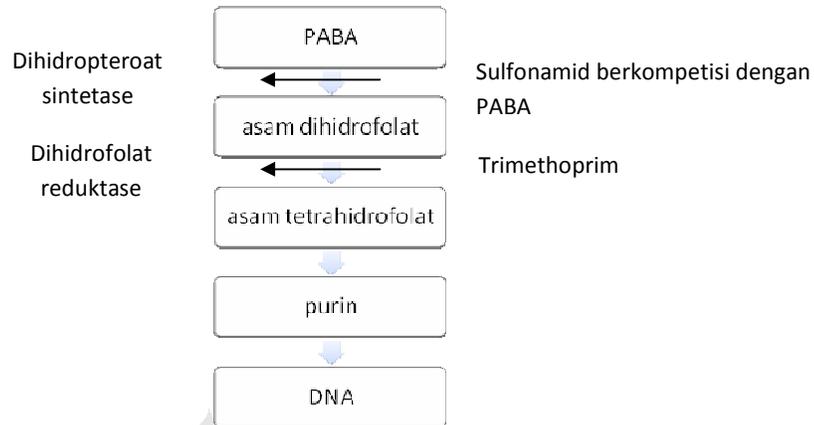
- **Rifampisin**

Mekanisme kerja dari antibiotik ini adalah dengan cara memblok sintesis mRNA dengan mengambat *DNA-dependent RNA polymerase* dari mikroorganisme lain dengan menekan permulaan terbentuknya rantai RNA dalam sintesis RNA. Rifampisin terutama aktif terhadap sel yang sedang tumbuh.⁵

- **Sulfonamid & Trimethoprim**

Sulfonamid adalah struktur yang analog dengan PABA dan menghambat enzim dihidropteroat sintetase dengan bersaing pada enzim yang aktif. Sebagai akibatnya dibentuk asam folat analog yang nonfungsional, sehingga bakteri tidak dapat tumbuh. Cara kerja penghambatan sulfonamid pada pertumbuhan bakteri dapat dikurangi dengan menambah PABA pada lingkungan (inhibisi kompetitif).⁷

Senyawa yang memperlihatkan efek sinergistik paling kuat bila digunakan bersama sulfonamid adalah trimethoprim. Senyawa ini merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif. Enzim ini berfungsi mereduksi asam dihidrofolat menjadi asam tetra hidrofolat; jadi pemberian sulfonamid bersama trimethoprim menyebabkan hambatan berangkai dalam reaksi pembentukan asam tetrahidrofolat.⁵



Gambar 2.3. Cara kerja Trimethoprim dan Sulfonamid

2.2.4 Antibiotik yang Menghambat Sintesis Protein

Sintesis protein merupakan hasil akhir dari dua proses utama, yaitu transkripsi atau sintesis asam ribonukleat yang *DNA-dependent*, dan translasi atau sintesis protein *DNA-dependent*. Antibiotik yang mampu menghambat salah satu proses ini, akan menghambat sintesis protein.⁵

Bakteri mempunyai 70S ribosom, sedangkan sel mamalia mempunyai 80S ribosom. Subunit masing-masing tipe ribosom, komposisi kimianya, dan spesifikasi fungsinya berbeda, hal ini menerangkan mengapa antimikroba tidak dapat mempegaruhi ribosom mamalia.⁵

- **Aminoglikosida**

Cara kerja aminoglikosida, pertama terjadi penambahan aminoglikan pada reseptor protein spesifik (P12) pada subunit 30S ribosom mikroba. Kedua, aminoglikosida memblokir aktivitas pembentukan peptida ($mRNA + formyl\ methionine$). Ketiga, pesan mRNA salah dibaca pada "daerah pengenalan" ribosom; secara konsekuen, asam amino yang salah dimasukkan ke dalam peptida akan menghasilkan protein nonfungsional. Keempat, penambahan aminoglikosida berakibat terjadinya pemecahan polisom dan terpisah ke dalam bentuk monosom yang tidak dapat mensintesis protein. Aktivitas di atas terjadi secara simultan, dan bersifat *irreversible* bahkan dapat membunuh bakteri.⁵

- **Tetrasiklin**

Tetrasiklin berikatan dengan ribosom subunit 30S mikroba. Tetrasiklin menghambat sintesis protein dengan memblokir penambahan *aminoacyl*-tRNA. Kemudian tetrasiklin mencegah masuknya asam amino baru ke rantai peptida yang mulai memanjang. Cara kerjanya bersifat menghambat dan reversibel jika obat dihilangkan.

- **Kloramfenikol**

Kloramfenikol berikatan dengan subunit 50S ribosom. Kloramfenikol menghambat ikatan asam amino baru pada rantai peptida yang memanjang, karena kloramfenikol menghambat enzim peptidil transferase. Kloramfenikol bersifat bakteriostatik dan bakteri bisa tumbuh lagi jika pengaruh obat dihilangkan.

- **Makrolida**

Obat ini berikatan dengan subunit 50S ribosom dan tempat ikatannya adalah pada 23S rRNA. Makrolida bekerja dengan membentuk kompleks yang menginisiasi sintesis rantai peptida atau bekerja dengan cara mengganggu reaksi translokasi aminoacyl.

- **Linkomisin (klindamisin)**

Klindamisin berikatan dengan subunit 50S ribosom; reseptor, aktivitas dan cara kerjanya menyerupai makrolid.

2.3 Mekanisme Resistensi Bakteri

Hubungan antara penggunaan obat-obatan antibakteri dan timbulnya resistensi bakteri tampak jelas. Penggunaan obat-obatan antibakteri yang tidak tepat dapat menyebabkan berkembangnya resistensi bakteri. Perkembangan resistensi bakteri merupakan masalah yang *multifaceted*, membentuk suatu hubungan yang kompleks antara penggunaan obat-obat antibakteri, bakteri, dan individu yang menggunakannya. Lingkungan sekitar juga berperan penting di dalam hubungan yang kompleks ini.²

Obat antibakteri merupakan obat yang tidak hanya mempengaruhi individu yang mengkonsumsinya, tetapi juga mempengaruhi lingkungan sekitar, dan individu-individu yang tinggal di lingkungan tersebut. Ketika seseorang

mengonsumsi suatu obat antibakteri dengan tidak tepat, hal ini dapat mengakibatkan bakteri tersebut resisten. Bakteri ini dapat berpindah ke orang lain yang tinggal di lingkungan sekitarnya, dan dapat menimbulkan infeksi dengan pilihan terapi yang terbatas.²

Untuk memahami bagaimana suatu bakteri dapat menjadi resisten terhadap suatu obat antibakteri, kita harus memahami terlebih dahulu bagaimana mekanisme kerjanya. Seperti telah dipaparkan sebelumnya, yang menjadi sasaran obat-obat antibakteri yaitu sintesis dinding sel bakteri, sintesis protein bakteri dan replikasi DNA bakteri.²

Resistensi antibiotik dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu: resistensi alami dan resistensi yang didapat.

Resistensi alami merupakan sifat dari antibiotik tersebut yang memang kurang atau tidak aktif terhadap suatu bakteri dan bersifat diturunkan. Contohnya *Pseudomonas aeruginosa* yang tidak pernah sensitif terhadap chloramphenicol, juga 25% *Streptococcus pneumoniae* secara alami resisten terhadap antibiotik golongan makrolid (*erythromycin*, *clarithromycin*, *azithromycin*). Masalah resistensi ini dapat diprediksi, sehingga dalam pemberian antibiotik dapat dipilih antibiotik dengan cara kerja yang berbeda.^{9,10}

Resistensi yang didapat apabila bakteri tersebut sebelumnya sensitif terhadap suatu antibiotik kemudian berubah menjadi resisten. Terdapat 2 mekanisme kemungkinan terjadinya kejadian ini, yaitu karena adanya mutasi pada kromosom DNA bakteri, atau terdapat materi genetik baru yang spesifik dapat menghambat mekanisme kerja antibiotik. Contoh resistensi yang didapat ialah *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap ceftazidim, *Haemophilus influenzae* resisten terhadap imipenem, *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap ciprofloxacin, *Haemophilus influenzae* resisten terhadap ampicilin, dan *Escherichia coli* resisten terhadap ampicilin. Resistensi antibiotik yang didapat dapat bersifat relatif atau mutlak.^{9,10}

Salah satu hal yang menjadi perhatian para praktisi kesehatan adalah diketahuinya bahwa bakteri dengan strain yang resisten terhadap antibiotik memiliki kemampuan berkembang dan memindahkan segmen DNA kepada bakteri lain; sehingga meningkatkan aktifitas bakteri atau virulensinya.

Pemindahan segmen DNA ini dapat dilakukan melalui plasmid, transposon, maupun integron. Plasmid merupakan molekul DNA ekstrakromosomal yang kemudian direplikasi oleh bakteri dan akan diantar tranposom berpindah ke plasmid lain. Integron salah satu struktur DNA berperan dalam proses pemanjangan DNA.¹⁰

Resistensi didapat yang relatif yaitu *minimal inhibitor concentration* (MIC) antibiotic tertentu maningkat secara bertahap contohnya resistensi yang didapat pada *gonococci*, dan *pneumococci*.⁹

Resistensi antibiotik didapat yang mutlak (absolut) terjadi apabila terdapat suatu mutasi genetik selama atau setelah terapi antibiotic. Akibatnya bakteri yang sebelumnya sensitif berubah menjadi resisten dengan peningkatan MIC yang sangat tinggi dan tidak dapat dicapai dengan pemberian antibiotik dengan dosis terapi.⁹

Pseudo-resistance: pada uji kepekaan didapatkan hasil resisten tetapi di dalam tubuh (*in vivo*) masih efektif, contoh *E. coli* dan *Klabsiela pneumoniae* resisten terhadap sulbaktam/ampicillin, *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap aztreonam.

Resistensi silang (*cross-resistance*): contoh *Extended-spectrum B-lactamase* yang diproduksi bakteri yang resisten terhadap ceftazidime menyebabkan resistensi untuk seluruh cephalosporin generasi ke III.⁹

2.3.1 Penetrasi ke dalam Membran Sel

Proses pertama dari obat antibakteri dalam melakukan aktivitasnya adalah dengan melewati membran sel. Penetrasi ke membran sel juga merupakan target utama dari mekanisme resistensi bakteri. Pada bakteri Gram-negatif, obat antibakteri masuk ke dalam membran sel melalui protein yang disebut kanal porin. Beberapa bakteri dapat merubah bentuk porin tersebut, sehingga obat-obat antibakteri yang sebelumnya dapat melakukan penetrasi ke membran sel bakteri, tidak lagi efektif. Ini merupakan mekanisme timbulnya resistensi pseudomonas terhadap imipenem/cilastatin. Imipenem dan cilastatin hanya menggunakan satu tipe porin untuk masuk ke membran sel bakteri. Timbulnya resistensi bakteri terhadap imipenem dan cilastatin ialah dengan perubahan pada kanal yang spesifik

terhadap imipenem dan cilastatin. Akan tetapi, obat antibakteri lainnya, misalnya penisilin antipseudomonas tidak terpengaruh, karena menggunakan tipe kanal porin yang berbeda untuk melalui membran sel bakteri.²

2.3.2 *Efflux Pump*

Jika suatu obat antibakteri telah berhasil melewati membran sel, obat tersebut dapat dieliminasi oleh bakteri dengan mekanisme *efflux pump* yang aktif. Ini merupakan contoh dari resistensi tetrasiklin. Bakteri mengembangkan *efflux pump* yang aktif mengeluarkan antibiotik dari sitoplasma lebih cepat daripada kecepatan obat tersebut berdifusi masuk. Oleh karena itu, konsentrasi obat di dalam bakteri menjadi terlalu rendah, sehingga menjadi tidak efektif. *Efflux pump* ini merupakan variasi dari *pump* yang biasa digunakan untuk memindahkan nutrisi dan zat sisa keluar-masuk sel. Sebagai tambahan, *pump* ini juga dipakai oleh bakteri yang memproduksi antibiotik untuk memindahkan antibiotik keluar sel dan ke lingkungan sekitarnya. Mekanisme alami ini melindungi bakteri tersebut dari kemungkinan mati karena antibiotik yang dihasilkannya sendiri. Di sisi lain mekanisme ini juga akan membunuh bakteri lain di lingkungan sekitarnya yang mengganggu pertumbuhan bakteri tersebut.²

2.3.3. Enzim

Ketika berada di dalam membran sel luar, obat antibakteri dapat bertemu dengan berbagai macam enzim yang berfungsi merubah struktur obat dan menjadikannya inefektif.

Resistensi terhadap antibiotik golongan β -laktam. Salah satu mekanisme timbulnya resistensi terhadap antibiotik golongan β -laktam (terutama pada bakteri Gram-negatif) adalah dengan diproduksinya enzim β -laktamase. Enzim ini dapat memecah cincin β -laktam, sehingga antibiotik tersebut menjadi tidak aktif. β -laktamase disekresi ke rongga periplasma oleh bakteri Gram-negatif dan ke cairan ekstraselular oleh bakteri Gram-positif.⁹

Resistensi terhadap golongan aminoglikosida. Berbeda dengan β -laktamase yang bekerja dengan memecah ikatan C-N pada antibiotik maka *aminoglycosida-*

modifying enzyme menginaktifkan antibiotik dengan menambah group fosforil, adenil atau asetil pada antibiotik. Pada bakteri Gram-negatif *aminoglycosida-modifying enzyme* terletak di luar membran sitoplasma. Modifikasi dari antibiotik tersebut akan mengurangi transpor antibiotik ke dalam sel sehingga fungsi antibiotik akan terganggu; serta pengeluaran secara aktif antibiotik dari dalam sel bakteri (*active efflux*).⁹

Resistensi terhadap tetrasiklin. Telah ditemukan bahwa terdapat enzim yang menginaktifkan tetrasiklin, tetapi cara kerjanya masih belum diketahui dengan jelas.⁹

2.3.4. Modifikasi Target Antibiotik

Resistensi antibiotik baik alami maupun didapat. Gen yang mengkode reaksi spesifik kimia menghambat kerja antibiotik dengan menghalangi proses aktivasi enzim, merubah bentuk struktural target antibiotik, dan mengubah akses yang berperan dalam membawa agen antibiotik ke tempat aktif.¹⁰ Perubahan dari target menghasilkan baik penurunan afinitas dari obat antibakteri terhadap target, maupun hilangnya kemampuan obat untuk menempel ke targetnya.²

Rasistensi terhadap antibiotik golongan β -laktam. Terjadi perubahan pada target antibiotik sehingga antibiotik tersebut tidak dapat berikatan dengan bakteri. Ikatan yang spesifik dari *Penicillin-Binding-Protein (PBP)* telah dirubah pada strain resisten. Mekanisme resistensi ini pada umumnya terjadi pada bakteri-bakteri Gram-positif dan saat ini menyebabkan banyak masalah di klinik.

Resistensi oleh karena β -laktamase dapat ditanggulangi dengan β -laktamase inhibitor, tetapi tidak dapat diatasi pada resistensi karena perubahan pada *penicillin-binding-protein*.^{2,9}

Contoh mekanisme resistensi tipe ini adalah gen *mecA* pengkode resistensi terhadap methicillin yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus*. Gen resisten ini mengkode *Penicillin-Binding-Protein 2' (PBP2')*, yang tidak mengikat methicillin sebagaimana pada β -laktam binding protein yang normal.^{2,9}

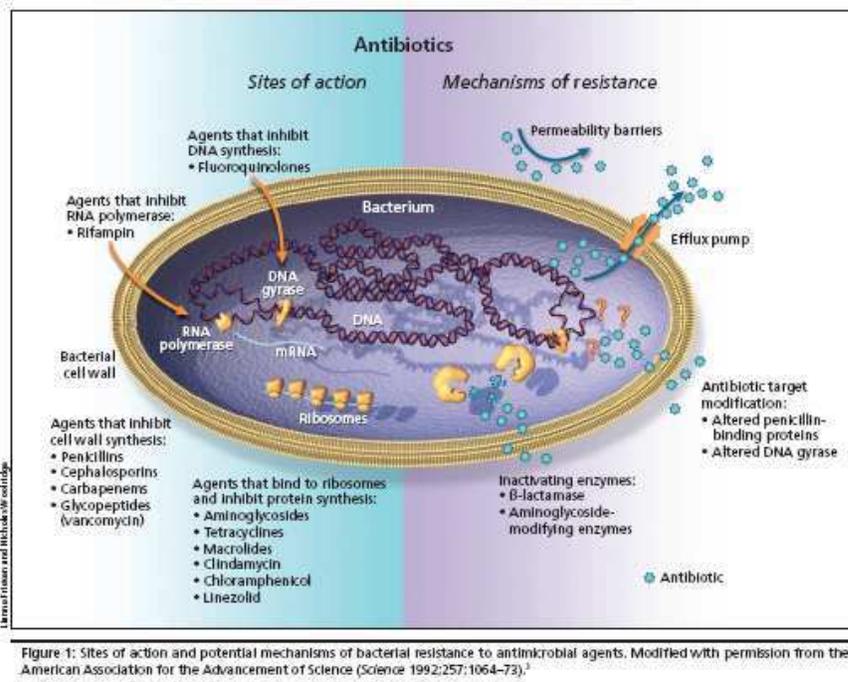
Resistensi terhadap antibiotik golongan glikopeptida. Mekanisme resistensi pada vancomycin masih belum diketahui secara jelas, tetapi nampaknya melibatkan 2 gen (*vanA* dan *vanB*). Gen-gen tersebut mengkode protein yang menggabungkan *D-ala-D-hydroxybutirate* sebagai pengganti *D-ala-D-ala* kedalam *UDP-muramil-pentapeptida*. Bentuk *D-hydroxybutirate* tidak mengikat vancomycin tetapi masih dikenali oleh enzim transglukosilase dan transpeptidase dari bakteri. Jadi sintesis peptidoglikan terus berlangsung dengan adanya antibiotik.^{2,9}

Resistensi terhadap tetrasiklin. Tipe resistensi yang penting terhadap tetrasiklin ini adalah perlindungan terhadap ribosom. Perlindungan ini diberikan oleh protein sitoplasma, bila protein sitoplasma ini muncul pada sitoplasma bakteri maka tetrasiklin tidak akan mengikat pada ribosom. Tipe resistensi ini sekarang sudah diketahui secara luas pada beberapa bakteri patogen, termasuk bakteri-bakteri Gram-positif, mycoplasma, dan beberapa bakteri Gram-negatif seperti *Neisseria*, *Haemophilus*, dan *Bacteroides*. Tiga jenis kode genetik untuk tipe resisten ini adalah tetM, tetO, tetQ.^{2,9}

Resisten terhadap makrolid dan linkomisin. Mekanisme kerja antibiotik ini adalah dengan mengikat ribosom. Oleh karena adanya perubahan pada ribosom yang disebabkan oleh *enzyme rRNA methylase*, maka tidak terjadi ikatan antibiotik dengan ribosom bakteri.^{2,9}

Resistensi terhadap kuinolon dan rifampin. Resistensi terhadap kuinolon pada umumnya muncul akibat mutasi titik yang merubah afinitas subunit B *DNA gyrase* terhadap antibiotik.^{2,9}

Resistensi terhadap rifampin terjadi oleh karena adanya mutasi pada subunit B *RNA polymerase*. Sehingga hal ini mengurangi afinitas sub unit tersebut terhadap antibiotic, tetapi *RNA polymerase* masih tetap berfungsi.^{2,9}



Gambar 3.1. Mekanisme terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik

Sumber: RM Michael, Andrew ES. Antimicrobial resistant in hospital: How concerned should we be? CMAJ 2009;180(4):408-15.

2.4. Resistensi Antibiotik di Rumah Sakit

Bakteri yang resisten terhadap antibiotik menjadi masalah kesehatan yang penting, terutama di rumah sakit dan sarana kesehatan. Bakteri yang resisten terhadap antibiotik dapat menyebabkan penyakit yang serius, mengancam jiwa dan sulit untuk diatasi karena terbatasnya pilihan sebagai terapi.¹⁰

Hilangnya efektifitas antibiotik sudah dilaporkan semenjak telah ditemukannya penicillin. Sejak penicillin ditemukan pada tahun 1940, banyak laporan mengenai resistensi terhadap antibiotik ini, dimulai oleh bakteri *Staphylococcus aureus*. Sekarang, masalah ini kembali menjadi perhatian karena mulai meningkatnya resistensi bakteri terhadap berbagai macam antibiotik (*multi drug resistance*).² Organisme yang sering ditemukan yaitu *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Resistensi antibiotik pada strain bakteri ini akan sulit diterapi karena terbatasnya antibiotik yang dapat diberikan.

Hampir 25-40% pasien di rumah sakit mendapatkan antibiotik selama perawatan. Penelitian yang dilakukan sistem NNIS (*The National Nosocomial Infection Surveillance*) dan beberapa penelitian lain di bangsal Non-ICU dan ICU mendapatkan hubungan langsung antara penggunaan antibiotik yang tinggi terhadap insiden terjadinya resistensi obat. Studi ini menemukan tingginya bakteri yang resisten terhadap antibiotik di ICU; salah satunya bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap ciprofloxacin. Selain itu, penelitian ini juga menemukan adanya pemberian terapi yang tidak sesuai atau tidak seharusnya, dosis yang tidak adekuat, serta durasi pemberian antibiotik yang tidak benar di rumah sakit. Hal ini akan dapat berakibat pada perubahan pola bakteri penyebab infeksi dan pola resistensinya terhadap berbagai antibiotik.²

Resistensi antibiotik sebagai akibat dari penggunaan antibiotik pada pasien rawat jalan sulit untuk diperkirakan, karena pencatatan tidak selengkap pada perawatan selama di rumah sakit. Selain itu media diagnostik pada kebanyakan infeksi pada pasien rawat jalan masih dirasakan kurang memadai.² Tetapi yang diketahui jelas bahwa tetap terdapat hubungan yang jelas antara tingginya penggunaan obat antibiotik akan disertai dengan peningkatan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Peningkatan resistensi terhadap antibiotik di rumah sakit mempengaruhi perawatan pasien selama dirumah sakit. Hal-hal yang mempengaruhinya antara lain, terjadi peningkatan mortalitas dan morbiditas, misalnya pasien harus dirawat lebih lama, sehingga kemungkinan terjadinya komplikasi selama perawatan. Hal lain adalah meningkatnya biaya yang digunakan untuk mencapai kesembuhan. Misalnya pada pasien dengan infeksi *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) membutuhkan perawatan 2 hari lebih lama daripada pasien *methicillin-sensitive S. aureus* (MSSA). Sama halnya dengan pasien yang terinfeksi *K. pneumonia* yang resisten terhadap antibiotik β -lactam dan *P. aeruginosa* yang resisten terhadap carbapenem yang diketahui disebabkan karena pemberian terapi yang tidak adekuat. Perpanjangan masa perawatan tentunya juga meningkatkan biaya, dibutuhkan ruangan isolasi untuk pasien pada kasus-kasus tersebut di atas, biaya antibiotik yang lebih mahal, uji laboratorium sebagai diagnostik; dan upaya untuk

mengontrol penyebaran lebih lanjut, seperti pembelian sabun antiseptik, sarung tangan dan jas pelindung.^{2,9}

2.5 Faktor Penyebab Resistensi Antibiotik

Terdapat berbagai faktor penyebab terjadinya resistensi bakteri yaitu faktor primer adalah penggunaan agen antibiotik, munculnya strain bakteri yang resisten terhadap antibiotik, dan penyebaran strain tersebut ke bakteri lain. Selain itu, faktor pejamu, seperti lokasi infeksi, kemampuan antibiotik mencapai organ target infeksi sesuai dengan konsentrasi terapi, flora normal pasien, dan ekologi lingkungan merupakan factor-faktor yang perlu diperhatikan.² Penggunaan antibiotik secara berlebihan, memiliki andil besar dalam menyebabkan peningkatan resistensi terhadap antibiotik, terutama di rumah sakit. Peresepan antibiotik yang kurang perlu dan banyak terjadi di negara industri juga ditemukan pada banyak negara berkembang. Faktor yang juga berpengaruh adalah penyalahgunaan antibiotik oleh praktisi kesehatan yang tidak ahli, karena kurangnya perhatian pada efek merusak dari penggunaan antibiotik yang tidak tepat.^{1,2,9,10}

2.6 Resistensi Antibiotik di Bangsal Bedah

Angka kejadian infeksi semakin meningkat terutama pada pasien usia tua, imunokompramis, pasien pasca operasi, serta pasien dengan penyakit kronik yang sulit diatasi. Pasien pasca tindakan invasif memerlukan kondisi bebas bakteri untuk mencegah terjadinya infeksi. Dalam kondisi ini pasien memiliki kerentanan terhadap infeksi sekunder. Pemberian antibiotik profilaksis sebagai pencegahan terjadinya komplikasi karena infeksi berperan terhadap kejadian timbulnya resistensi antibiotik.¹ Hal ini menjadikan bangsal bedah sebagai salah satu tempat di rumah sakit yang berkontribusi atas timbulnya resistensi antibiotik dan penyebaran infeksi oleh bakteri yang telah resistan.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Rumah Sakit Wan Fang, Taipei, Taiwan yang meneliti tentang kolonisasi pada pasien di ICU bedah dan bangsal, didapatkan hasil 146/180 (81.1%) bakteri pathogen, terdiri dari 81/90 (90%) isolat dari ICU bedah dan 65/90 (72.2%) dari bangsal bedah. Didapatkan

jenis bakteri terbanyak adalah Coagulase-negative staphylococci (CoNS) dengan persentase tiap bangsal sebesar 44.44% (n = 40) pada ICU bedah dan 53.33% (n = 48) pada bangsal bedah.¹¹

Pada ICU bedah, bakteri terbanyak selanjutnya adalah *Enterococcus faecalis* (n = 11); *Staphylococcus epidermidis* (n = 10), *Acinetobacter baumannii* (n = 9); dan *Staphylococcus aureus* (n = 9) dan 5 di antaranya resisten terhadap methicillin. Pada bangsal bedah, bakteri terbanyak setelah CoNS adalah glucose non-fermenters (n = 5); *Enterococcus faecalis* (n = 4); *Staphylococcus epidermidis* (n = 4) dan *Streptococcus viridans* (n = 5).¹¹

Hasil penelitian di atas berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh Bjorn Blomberg di Rumah Sakit Nasional Muhimbili, Dar es Salam, Tanzania. Didapatkan hasil dengan 5 spesies bakteri terbanyak adalah *Escherichia coli* (25.4%), *Klebsiella pneumoniae* (23.3%), *Staphylococcus aureus* (20.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.9%) dan CoNS (6.5%). Dijelaskan bahwa dari 7617 isolat, 52.2% berasal dari pasien rawat inap, dimana 36.5% dari bangsal pediatrik, 22.4% dari bangsal bedah, 16.6% dari bangsal penyakit dalam, 9.8% dari bangsal obstetrik dan ginekologi, 4.9% dari ICU dan 9.8% dari lokasi lain.¹²

2.7 Organisme Resisten Antibiotik yang Dijumpai di Rumah Sakit

2.7.1 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin merupakan antibiotik yang digunakan sebagai terapi pasien dengan infeksi *penicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Semakin meningkatnya jumlah *penicillin-resistant Staphylococcus aureus* semakin meningkat pula penggunaan methicillin yang mengakibatkan munculnya bakteri yang resisten terhadap antibiotik ini.¹⁰

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada infeksi yang diderita pasien di rumah sakit. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* merupakan bakteri primer penyebab infeksi nosokomial, terutama pada pasien usia tua yang di rawat dirumah sakit atau *Intensive Care Unit* (ICU). Akan tetapi, beberapa dekade ini ditemukan MRSA di luar rumah sakit (*community-associated MRSA/CA-MRSA*) dan pasien tidak memiliki riwayat pernah dirawat atau terpapar di unit kesehatan lain.

CA-MRSA menyebabkan infeksi kulit dan jaringan lunak, pustulosis, furunkulosis, maupun abses. Dilaporkan ditemukan juga pasien pneumonia berat.^{2,10} Tentunya semenjak dilaporkan kasus infeksi CA-MRSA unit pelayanan kesehatan dan rumah sakit sudah terpapar oleh bakteri ini.

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus dimediasi oleh gen *mecA* yang tersebar pada berbagai jenis staphylococci. Gen ini dibawa transposon dan berikatan dengan DNA pada lokus *mec*. *MecA* merupakan terminal gen di dalam kluster *mecI-mecR1-mecA*. *MecI* berperan sebagai repressor *mecA*, bakteri strain MRSA kehilangan *mecI* dan *mecR1* atau terjadi mutasi atau delesi yang mengakibatkan *mecI* menjadi tidak aktif. Transkripsi dari *mecA* berperan dalam proses metabolisme peptidoglikan.²

2.7.2 *Vancomycin-resistant Enterococcus*

Walaupun virulensinya lebih rendah dari *S. aureus*, *Enterococcus* juga dapat menyebabkan penyakit yang serius dan mengancam jiwa. Resistensi terhadap vancomycin disebabkan oleh modifikasi sintesis prekursor dinding sel yang tidak dapat berikatan dengan glikoprotein. Gen ini dibawa oleh kluster plasmid yang membawa gen *vanA* atau *vanB*. Gen ini dapat dipindahkan dari enterococci ke MRSA. Resiko terjadinya *vancomycin-resistant enterococci* disebabkan tingginya penggunaan terapi antimicrobial vancomycin oral, cephalosporin atau metronidazole.¹⁰

2.7.3 *Multidrug-resistant Gram-negative Bacilli*

Resistensi ganda (*Multidrug-resistant*) adalah resistensi terhadap 2 atau lebih antibiotik. Bakteri batang Gram-negatif dengan resistensi ganda terdapat pada penicillin (termasuk dengan penambahannya inhibitor β -laktamase), cephalosporin, flourokuinolon, trimethopim-sulfamethoxazole dan aminoglycoside. Ada pula bakteri yang resisten terhadap carbapenem.¹⁰

Patogen utama bakteri batang Gram-negatif dengan resistensi ganda adalah *Pseudomonas aeruginosa*. Di Kanada dan Amerika Serikat 30% batang Gram-negatif dengan resistensi ganda yang di isolasi dari ICU resisten terhadap

flourokuinolon, 13% resistensi ganda terhadap beberapa antibiotik dan 14% resisten terhadap carbapenem.¹⁰

Acinetobacter baumannii juga merupakan patogen penting pada infeksi nosokomial. Hampir seluruh *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap carbapenem dan glikosiklin (tetrasiklin derivat seperti tigesiklin).¹⁰

2.8 Upaya dalam mengatasi resistensi bakteri

Untuk mengatasi resistensi bakteri lebih lanjut, saat ini Center for Disease Control and Prevention, World Health Organization (WHO), dan berbagai organisasi profesional lain telah membangun koalisi dan tindakan untuk dapat meningkatkan perhatian publik mengenai masalah resistensi bakteri. Para praktisi kesehatan harus dapat memahami bahwa pemberian antibiotik yang tidak sesuai indikasi, tidak adekuat, maupun terapi antibiotik yang lama dapat meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Oleh karena itu pemilihan antibiotik haruslah didasarkan pada prinsip yang jelas. Prinsip pemilihan antibiotik adalah:⁴

1. Lakukan pewarnaan Gram, kultur, dan tes sensitivitas sebelum memulai terapi antibiotik.
2. Terapi empirik harus berdasarkan data epidemiologi setempat.
3. Terapi definitif harus berdasarkan hasil kultur dan sensitivitas patogen penyebab. Pada kondisi dimana kultur tidak dapat dilakukan/tidak berhasil, terapi dilakukan berdasarkan patogen penyebab yang paling mungkin menurut data statistik dan epidemiologi.
4. Pemilihan agen, dosis, cara pemberian dan durasi terapi antibiotik ditentukan oleh hal-hal berikut:
 - a. Aktivitas spektrum antibiotik tersebut terhadap patogen penyebab
 - b. Farmakokinetik obat
 - c. Faktor pejamu seperti usia, kehamilan, fungsi ginjal dan hepar
 - d. Efek samping yang mungkin timbul pada pejamu atau fetus
5. Terapi antimikroba yang dipilih harus yang paling efektif dan spesifik untuk melawan patogen penyebab, paling tidak toksik, dan paling tidak mahal. Lebih disukai penggunaan antibiotik spektrum sempit.
6. Kombinasi antibiotik diindikasikan pada keadaan sebagai berikut:

- a. Efek sinergistik, seperti pada kasus endokarditis bakterialis
 - b. Mencegah resistensi, seperti pada kasus TB
 - c. Memberi cakupan untuk beberapa patogen pada kasus infeksi campur
 - d. Memberi cakupan spektrum luas secara empiris pada pasien dengan infeksi yang berpotensi fatal sambil menunggu data bakterilogi
7. Drainase secara bedah wajib dilakukan untuk mengatasi abses.
 8. Terapi parenteral berdosis tinggi dan lama, penting pada penatalaksanaan Endokarditis Bakterialis, osteomyelitis dan infeksi jaringan yang hampir mati.
 9. Terkadang perlu memindahkan/mencabut material asing untuk menyembuhkan infeksi seperti pada katup prostetik atau implan.

