

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sepsis

1. Definisi Sepsis

Sepsis merupakan suatu respon sistemik penjamu terhadap infeksi. Infeksi dapat menyebabkan sepsis berat hingga syok septik. Sepsis berat dan syok septik adalah masalah kesehatan utama yang mengenai jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun. Sepsis membunuh satu dari empat pasien (dan bahkan lebih) serta insidensinya makin meningkat. Sepsis juga seperti halnya penyakit dengan infark miokard akut, politrauma, atau stroke yang memerlukan kecepatan dan ketepatan pemberian terapi dalam jam pertama setelah terjadinya sepsis berat sehingga cenderung mempengaruhi hasil terapi (I. S. Wardani, 2018).

2. Etiologi sepsis

Sepsis disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, meliputi bakteri, virus, jamur, dan parasit. Penyebab tersering berasal dari bakteri Gram negatif (sekitar 70%) seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, dan *Pseudomonas aeruginosa*, diikuti bakteri Gram positif (20–40%), virus, protozoa, serta jamur. *E. coli* merupakan patogen Gram negatif paling umum pada infeksi komunitas dan nosokomial, sedangkan *Klebsiella* dan *P. aeruginosa* sering ditemukan pada kasus sepsis. Secara global, sepsis menyerang sekitar 18 juta orang setiap tahun dengan angka kejadian yang terus meningkat, terutama pada usia lanjut. Di Indonesia,

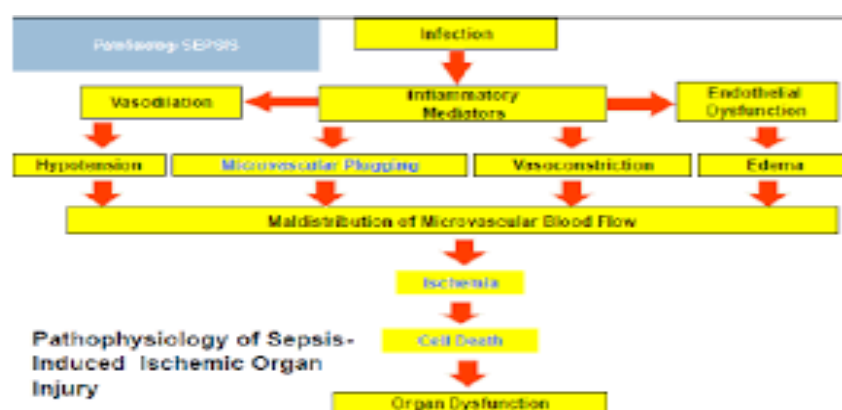
angka kematian akibat sepsis di beberapa kota besar berkisar antara 20–70%. Faktor risiko sepsis meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas seperti diabetes dan penyakit ginjal kronis, status gizi, kondisi imun, serta penggunaan obat-obatan tertentu. Secara klinis, sepsis ditandai dengan perubahan jumlah leukosit, gangguan suhu tubuh, sesak napas, dan takikardia, yang bila tidak segera ditangani dapat berkembang menjadi kegagalan organ dan kematian (Djuang *et al.*, 2022).

3. Patofisiologi Sepsis

Patofisiologi kondisi ini diawali oleh respons tubuh terhadap infeksi yang memicu aktivasi sistem neurohumoral dengan respons proinflamasi dan antiinflamasi. Proses ini melibatkan aktivasi monosit, makrofag, dan neutrofil yang berinteraksi dengan sel endotel. Aktivasi endotel selanjutnya menyebabkan pelepasan komponen seluler dan plasma yang mengandung berbagai mediator inflamasi, seperti tumor nekrosis faktor, interleukin, caspase, protease, leukotrien, kinin, reactive oxygen species, nitrit oksida, asam arakidonat, platelet activating factor, dan eikosanoid (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

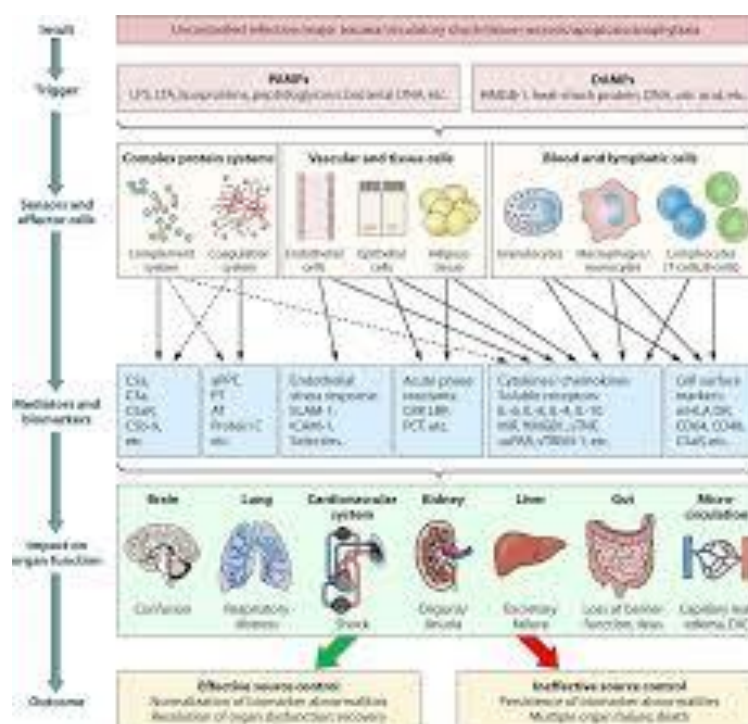
Sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interleukin-1 β , dan interleukin-6 berperan dalam mengaktifkan sistem koagulasi serta menekan fibrinolisis. Sebaliknya, protein C teraktivasi (APC) berfungsi sebagai pengatur penting yang meningkatkan fibrinolisis serta menghambat trombosis dan proses inflamasi. Aktivasi sistem komplemen dan koagulasi semakin memperberat kondisi ini. Interaksi yang dominan terjadi pada endotel

vaskular, sehingga menimbulkan cedera mikrovaskular, trombosis, dan peningkatan permeabilitas kapiler, yang pada akhirnya menyebabkan iskemia jaringan, disfungsi organ, dan hipoksia jaringan secara keseluruhan (H. M. Harahap *et al.*, 2010). Respon inflamasi dan prokoagulan pada infeksi saling berkaitan erat. Agen infeksi serta sitokin inflamasi seperti TNF- α dan interleukin-1 dapat mengaktifkan sistem koagulasi melalui stimulasi pelepasan faktor jaringan dari monosit dan endotel, yang berakhir pada pembentukan trombin dan fibrin. Selain itu, sitokin inflamasi dan trombin menurunkan aktivitas fibrinolisis dengan meningkatkan pelepasan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) dari platelet dan endotel, yang menghambat pelarutan bekuan fibrin. Trombin juga memperkuat respon inflamasi dan semakin menekan sistem fibrinolitik melalui aktivasi trombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) (I. A. S. Putra, 2019).



Gambar 1 Patofisiologi sepsis
(H. M. Harahap *et al.*, 2010)

Mekanisme lain pada sepsis melibatkan aktivasi protein C teraktivasi yang berperan dalam respon sistemik terhadap infeksi. Protein C berfungsi sebagai mengatur koagulasi dan inflamasi dengan meningkatkan fibrinolisis, menghambat trombosis melalui inaktivasi faktor Va dan VIIIa, serta menurunkan pembentukan trombin. Selain itu, protein C teraktivasi memiliki efek antiinflamasi dengan menekan produksi sitokin proinflamasi dan mengurangi adhesi sel inflamasi pada endotel yang cedera. Proses ini pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan difus endovaskular, trombosis mikrovaskular, iskemia organ, disfungsi multiorgan, hingga kematian (gambar 2.1, gambar 2.2), (I. A. S. Putra, 2019).



Gambar 2 Jalur patogenok utama yang terlibat dalam jalur klinis sepsis yang juga memiliki implikasi pada patofisiologi organ organ sepsis.

(H. M. Harahap *et al.*, 2010)

4. Factor Resiko Sepsis

Menurut Djuang *et al* (2022), faktor resiko yang dapat menyebabkan sepsis diantaranya:

a. Usia

Lansia, ialah mereka yang berumur > 65 tahun, memiliki kenaikan tajam dalam kejadian sepsis. Seiring bertambahnya umur, sistem kekebalan pula menurun, sampai membuat infeksi atau sepsis lebih mungkin terjadi.

b. Gender

Jumlah insiden sepsis tak berdasarkan oleh jenis kelamin. Beberapa riset tentang korelasi antara jenis kelamin dan sepsis telah menemukan kalau pria cenderung mengalami sepsis. Pria lebih rentan terkena infeksi paru-paru, sementara wanita lebih rentan terkena infeksi saluran kemih.

c. Penyakit penyerta (komorbiditas)

Ada beberapa bukti bahwa individu dengan jumlah penyakit komorbiditas yang lebih tinggi maka risiko sepsis juga lebih tinggi. Penyakit komorbid yang telah dihubungkan dengan sepsis mencakup paru-paru kronis, penyakit diabetes, gagal jantung kongestif, gagal ginjal kronis, penyakit hati, imunosupresi, dan kanker. Satu studi menunjukkan bahwa jumlah transplantasi organ yang dilakukan oleh institusi berisiko tinggi dikaitkan dengan tingkat serangan sepsis yang lebih tinggi.

5. Bakteri Penyebab Sepsis

a. Bakteri Gram Positif

1) *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif berbentuk bulat dengan diameter 0,7-1,2 μm , berkelompok tidak teratur seperti buah anggur, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob, dan tidak bergerak. Suhu optimum untuk pertumbuhannya adalah 37°C, namun pada suhu kamar (20°C - 25°C) akan membentuk pigmen. Warna pigmen yang terbentuk mulai dari abu-abu hingga kuning keemasan dengan koloni berbentuk bunda, halus, menonjol, dan berkilau. Lebih dari 90% isolat klinik menunjukkan morfologi *S. aureus* dengan kapsul polisakarida atau selaput tipis yang berperan dalam virulensi bakteri (Devi *et al.*, 2022).

2) *Streptococcus*

Streptococcus adalah bakteri Gram-positif anaerob fakultatif. Secara historis, spesies dalam genus *Streptococcus* diklasifikasikan berdasarkan potensi hemolitiknya pada lempeng agar darah sebagai hemolitik penuh (β -), hemolitik sebagian (α -), dan non-hemolitik (γ -). *Streptococcus* β -hemolitik selanjutnya dikategorikan berdasarkan komposisi karbohidrat antigen yang ada pada dinding selnya (kelompok Lancefield) sebagai *Streptococcus* Grup A (GAS), seperti *Streptococcus*

pyogenes yang sangat patogen, atau sebagai Streptococcus Grup B (GBS), seperti *Streptococcus agalactiae* (Bloch *et al.*, 2024).

3) *Pneumococcus*

Pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*), berbentuk lanset, gram positif, dan anaerob fakultatif. Bakteri ini biasanya ditemukan berpasangan (diplokokus) tetapi juga dapat ditemukan tunggal atau dalam rantai pendek. Sebagian besar pneumokokus memiliki kapsul, dan permukaannya terdiri dari polisakarida kompleks. Kapsul polisakarida merupakan salah satu penentu patogenisitas organisme. Polisakarida ini juga bersifat antigenik dan menjadi dasar untuk mengklasifikasikan pneumokokus berdasarkan serotipe (Gierke *et al.*, 2024).

b. Bakteri Gram Negatif

1) *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa adalah bakteri Gram negatif yang bersifat aerob, berbentuk batang, serta memiliki alat gerak berupa satu flagel di ujung sel (monotrik). Bakteri ini tidak membentuk spora dan tidak mampu memfermentasi karbohidrat, namun memiliki kemampuan memanfaatkan berbagai jenis sumber karbon dan energi. *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan aktivitas oksidase positif serta menghasilkan bau khas menyerupai anggur. Pertumbuhannya optimal pada suhu 25–35°C, tetapi juga mampu tumbuh pada suhu 42°C, yang

menjadi salah satu ciri pembeda dengan spesies *Pseudomonas* lainnya. Ukuran sel bakteri ini sekitar $0,6 \times 2 \mu\text{m}$ (Scania, 2023).

2) *Klebsiella*

Klebsiella sp. merupakan bakteri yang dapat ditemukan di berbagai lingkungan. Bakteri ini termasuk flora transien yang umumnya terdapat pada saluran pernapasan atas dan permukaan kulit. Selain itu, *Klebsiella sp.* juga telah diisolasi dari lingkungan seperti udara dan tanah. Bakteri ini dikenal sebagai agen penyebab berbagai penyakit, antara lain pneumonia, sepsis, meningitis, abses hepar, serta gangguan infeksi lainnya. Secara morfologi, *Klebsiella sp.* merupakan Gram bakteri negatif yang bersifat nonmotil, tidak membentuk spora, dan termasuk anaerob fakultatif. Dalam jumlah kecil, bakteri ini dapat ditemukan sebagai flora normal pada mulut, kulit, usus, serta saluran pernapasan bagian atas (S. K. Wardani *et al.*, 2023).

3) *Enterobacter*

Enterobacter merupakan bakteri Gram negatif yang bersifat fermentatif dan tergolong dalam famili Enterobacteriaceae. Genus ini pertama kali diperkenalkan oleh Hormaeche dan Edwards pada tahun 1960. Kemampuan *Enterobacter spp.* untuk bertahan dalam berbagai kondisi lingkungan memungkinkan bakteri ini menyebabkan wabah infeksi, khususnya di fasilitas kesehatan. Sebagian besar spesiesnya merupakan bagian dari

mikroflora saluran pencernaan normal dan saluran pernapasan pada manusia maupun pada hewan. Bakteri ini memiliki sifat fakultatif anaerob, berbentuk batang, serta dapat bergerak dengan flagela peritrik (Rizi *et al.*, 2019).

4) *Escherichia coli*

Escherichia coli merupakan bakteri Gram negatif yang termasuk flora normal dan hidup serta berkembang di usus besar manusia. Bakteri ini berbentuk basil dengan ukuran sekitar $0,4\text{--}0,7\ \mu\text{m} \times 1,4\ \mu\text{m}$. Sebagian besar *E. coli* memiliki kemampuan bergerak secara aktif, dan pada beberapa varietas ditemukan adanya kapsul. Dalam kondisi normal, keberadaan *Escherichia coli* di saluran pencernaan memberikan manfaat bagi tubuh manusia. Namun apabila jumlahnya melebihi batas normal, bakteri ini dapat menimbulkan gangguan atau kondisi patologis. *Escherichia coli* memiliki berbagai faktor virulensi yang memungkinkan terjadinya kolonisasi berlebihan dan menyerang saluran kemih, sehingga dapat menyebabkan infeksi (I. P. W. G. A. Putra *et al.*, 2022).

5) *Proteus sp*

Bakteri *Proteus sp.* merupakan bakteri patogen oportunistik pada manusia. Habitat bakteri ini umumnya terdapat di usus hewan, tanah, serta lingkungan perairan, sehingga sering digunakan sebagai indikator adanya pencemaran tinja. Keberadaan *Proteus*

sp. dapat menimbulkan risiko keracunan apabila udara atau bahan pangan yang dikonsumsi terkontaminasi. Bakteri ini terutama menyebabkan infeksi pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang menurun dan kerap menjadi penyebab infeksi yang terjadi di lingkungan rumah sakit. Beberapa faktor yang berperan dalam keberadaan bakteri *Proteus sp.* antara lain peralatan berjualan yang tidak bersih serta kondisi (Mu'arofah & Yulian, 2023).

B. Antibiotik

1. Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi atau bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Turunan zat-zat yang dibuat secara semi sintesis tersebut juga termasuk kelompok antibiotik, begitu pula senyawa sintesis dengan khasiat antibakteri. Antibiotik sebagai obat untuk menanggulangi penyakit infeksi, penggunaannya harus rasional, tepat dan aman. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan menimbulkan dampak negatif, seperti terjadinya kekebalan mikroorganisme terhadap beberapa antibiotik, meningkatnya efek samping obat dan bahkan berdampak kematian. Penggunaan antibiotik dikatakan tepat bila efek terapi mencapai maksimal sementara efek toksik yang berhubungan dengan obat menjadi minimum,

serta perkembangan antibiotik resisten seminimal mungkin (Pratiwi, 2017).

2. Mekanisme Kerja Antibiotik

Menurut Fadrian (2023), antibiotik pada umumnya bekerja melalui 5 proses utama, yaitu menghambat sintesis dinding sel, merusak fungsi sel membran, menghambat sintesis protein, menghambat sintesis asam nukleat, dan menghambat jalur metabolic/enzim bakteri.

a. Menghambat sintesis dinding sel

Dinding sel bakteri berfungsi menjaga bentuk sel dan melindungi bakteri dari lisis akibat tekanan osmotik. Komponen utamanya adalah peptidoglikan yang tersusun dari GlcNAc dan MurNAc yang dihubungkan oleh rantai peptida melalui enzim penicillin-binding protein (PBP). Struktur ini menjadi target utama antibiotik seperti β -laktam dan glikopeptida, yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga menyebabkan kematian sel. Obat antibakteri yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri yaitu β -laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam) dan glikopeptida (vankomisin dan teikoplanin).

b. Merusak fungsi sel membrane

Sel bakteri dilindungi oleh membran plasma dan dinding sel yang berfungsi mempertahankan sel dari tekanan osmotik internal. Dinding sel tersusun atas peptidoglikan yang berada di luar membran sitoplasma dan berperan sebagai penghalang permeabilitas bagi

molekul besar. Antibiotik polimiksin yang bermuatan positif dapat berikatan dengan permukaan bakteri yang bermuatan negatif akibat adanya peptidoglikan dan lipopolisakarida (LPS). Ikatan ini meningkatkan permeabilitas membran dan merusak struktur dinding sel, sehingga terjadi gangguan keseimbangan osmotik, keluarnya komponen sel, masuknya cairan secara cepat, terhambatnya respirasi sel, dan akhirnya menyebabkan kematian bakteri.

c. Menghambat sintesis protein

Sintesis protein merupakan proses penting dalam sel yang melibatkan tahap transkripsi dan translasi, yang meliputi inisiasi, elongasi, terminasi, dan daur ulang. Antibiotik penghambat sintesis protein bekerja secara spektrum karena adanya perbedaan struktur antara ribosom bakteri dan eukariotik. Mekanisme ini umumnya menargetkan ribosom bakteri 70S, khususnya subunit 30S dan 50S. Antibiotik yang menghambat subunit 30S antara makrolid lain, aminoglikosida, dan tetrasiklin, yang bermuatan positif sehingga dapat berikatan dengan membran plasma bakteri bermuatan negatif dan berdifusi ke dalam sel, menyebabkan kesalahan translasi protein. Sementara itu, kloramfenikol bekerja dengan menghambat subunit 50S.

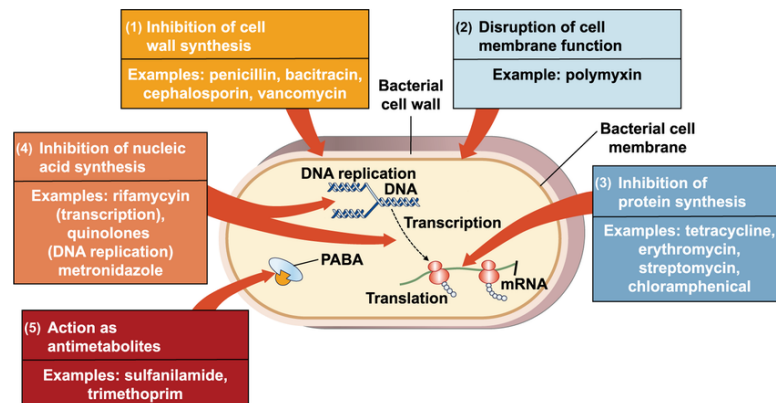
d. Menghambat sintesis asam nukleat

Sintesis DNA pada bakteri memerlukan enzim penting yang disebut topoisomerase, yang terdiri atas tipe IA (Topo I dan Topo III) serta

tipe IIA (DNA girase dan Topo IV). Gangguan pada enzim-enzim ini akan menyebabkan terbentuknya DNA yang tidak normal. Fluoroquinolon merupakan antibiotik spektrum luas yang efektif melawan bakteri Gram positif, Gram negatif, dan anaerob. Antibiotik ini bekerja dengan menghambat enzim DNA girase pada bakteri Gram negatif yang berperan dalam inisiasi replikasi DNA, serta menghambat enzim Topo IV pada bakteri Gram positif yang berfungsi dalam pemisahan DNA sel anak (dekatenasi).

e. Menghambat jalur metabolik/enzim bakteri

Sel eukariotik memperoleh folat melalui sistem transpor aktif, sedangkan mikroorganisme harus mensintesis folat secara de novo, sehingga jalur biosintesis folat menjadi target potensial antibiotik. Sulfonamid bekerja dengan menghambat para-aminobenzoic acid (PABA) yang berperan dalam sintesis bakteri folat. Karena strukturnya menyerupai PABA, sulfonamid bertindak sebagai inhibitor kompetitif yang menghambat pertumbuhan bakteri. Selain itu, antibiotik golongan diaminopiridin seperti trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase (DHFR), yaitu enzim akhir pada jalur sintesis folat.



Gambar 3 Mekanisme utama fungsi antibiotik
(Fadrian, 2023)

3. Jenis Antibiotik

a. Vankomisin

Vankomisin adalah salah satu antibiotik pilihan pada kasus infeksi, termasuk sepsis, yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif. Salah satu perhatian pada penggunaan vankomisin adalah efek samping nefrotoksik. Pemberian vankomisin secara infus berkelanjutan (continuous infusion) memberikan efek nefrotoksik yang lebih rendah jika dibandingkan pemberian secara infus intermiten. Administrasi obat tetap harus memperhatikan aspek kompatibilitas, dimana vankomisin memiliki data inkompatibilitas jika diberikan bersama dengan piperasilin-tazobaktam dan imipenem. Untuk semakin meningkatkan keamanan dan meminimalkan efek nefrotoksik, pemberian vankomisin juga disarankan dipandu dengan pemantauan kadar obat dalam darah (Titiesari & Febriani, 2021).

b. Sefalosporin Generasi Ketiga

1) Seftriakson

Seftriakson adalah antibiotik yang tergolong dalam sefalosporin generasi ketiga dan memiliki spektrum kerja yang luas. Seftriakson memiliki aktivitas kuat terhadap bakteri Gram-negatif, sehingga mampu menghambat pembentukan dinding sel bakteri. Seftriakson tidak hanya memiliki spektrum luas, tetapi juga indeks terapeutik yang tinggi. Indeks terapeutik adalah rasio antara dosis efektif yang mampu mengobati penyakit dan dosis yang dapat menimbulkan efek samping berbahaya. Dengan indeks terapeutik yang tinggi, seftriakson memiliki keamanan yang baik, sehingga risiko efek sampingnya relatif rendah (Aurelia *et al.*, 2024).

2) Seftazidim

Seftazidim merupakan antibiotik β -laktam semisintetik yang termasuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga, memiliki spektrum luas, dan digunakan dalam sediaan parenteral. Mekanisme kerjanya adalah dengan mengganggu fungsi cincin β -laktam sehingga menghambat sintesis dinding sel bakteri, yang berakibat pada terhambatnya pertumbuhan bakteri dan akhirnya menyebabkan kematian sel (Lestari *et al.*, 2025).

c. Karbapenem

Karbapenem adalah salah satu antibiotik golongan β -laktam yang mampu bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Dari berbagai obat golongan β -laktam lainnya, karbapenem memiliki potensi yang sangat tinggi terhadap bakteri Gram-negatif dan Gram-positif serta merupakan obat lini terakhir bagi penanganan kasus pasien dengan infeksi patogen MDR. Indikator resistensi bakteri terhadap antibiotik yang diberikan pada umumnya menggunakan nilai parameter Minimum Inhibitor Concentration (MIC) yang didapatkan melalui kultur kuman terkait (Deni & Pangalila, 2019).

d. Fluorokuinolon

Fluorokuinolon merupakan suatu antibiotik berspektrum luas yang digunakan secara luas untuk terapi infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, infeksi intraabdominal, infeksi tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak, dan beberapa infeksi lainnya. Fluorokuinolon diresepkan untuk penyakit infeksi serius yang mengancam jiwa seperti hospital-acquire pneumonia, juga diresepkan untuk penyakit-penyakit infeksi ringan seperti sinusitis, bronkitis, infeksi telinga, dan lain-lain. Hal ini mengakibatkan fluorokuinolon digunakan secara berlebih. Interaksi obat dapat menghasilkan perubahan pada efikasi atau toksisitas dari satu obat atau kedua obat yang saling berinteraksi (Amelia *et al.*, 2022).

e. Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah molekul bermuatan positif yang cukup besar, meskipun masihnya sepertiga ukuran vankomisin. Aminoglikosida memiliki aktivitas yang sangat baik terhadap bakteri gram negatif aerobik karena ukurannya dapat melewati membran luar bakteri. Sifat aminoglikosida yang bermuatan positif memungkinkan mereka untuk mengikat membran luar yang bermuatan negatif sehingga membentuk lubang dan melakukan penetrasi membran sitoplasma bakteri ke ribosom. Antimikroba ini melakukan mekanisme transportasi secara aktif yang bergantung pada energi yang membutuhkan oksigen dan kekuatan proton aktif. Untuk alasan ini, aminoglikosida bekerja buruk di lingkungan anaerob dan asam. Setiap aminoglikosida bekerja dengan mengikat subunit 30S dari ribosom bakteri, yang menyebabkan ketidakcocokan antara kodon mRNA dengan aminoacyl-tRNA dan pada akhirnya terjadi kesalahan translasi protein (Anggita *et al.*, 2022).

f. Ciprofloxacin

Ciprofloxacin merupakan antibiotik spektrum luas dari golongan fluorokuinolon yang umum digunakan untuk mengobati infeksi akibat bakteri gram positif dan gram negatif. Antibiotik ini efektif terhadap berbagai jenis bakteri, antara lain *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Brucella*,

Alcaligenes, *Aeromonas*, *Pasteurella*, *Mycobacterium*, dan *Actinomyces*. Ciprofloxacin bersifat bakterisid dengan mekanisme kerja menghambat enzim DNA girase, yaitu enzim yang berperan penting dalam proses replikasi DNA. Dengan menghambat aktivitas DNA gyrase, ciprofloxacin secara efektif mencegah pembelahan sel bakteri (Meinisasti *et al.*, 2015)

g. Gentamisin

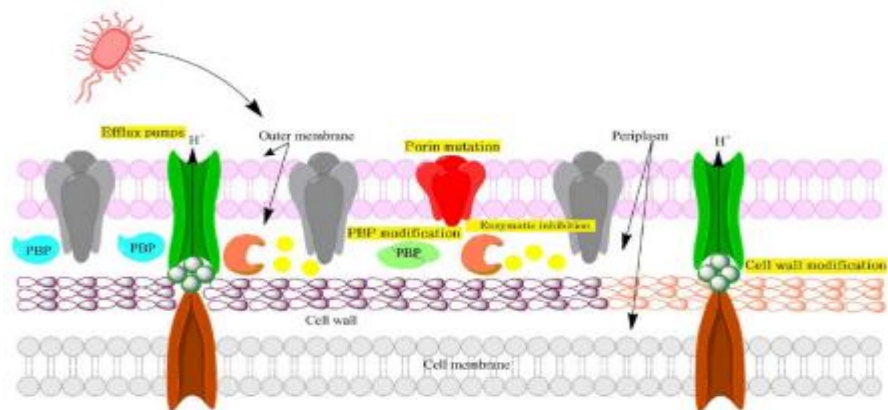
Gentamisin adalah antibiotik golongan aminoglikosida yang bekerja dengan menghambat proses sintesis protein bakteri. Antibiotik ini efektif terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif dan umumnya digunakan dalam penatalaksanaan infeksi berat, seperti sepsis dan pneumonia. Dalam penggunaannya, gentamisin sering dikombinasikan dengan antibiotik lain karena penggunaan tunggal dinilai kurang efektif, terutama untuk infeksi di luar saluran kemih (Indriyani & Hartianty, 2023).

C. Resistensi Antibiotik

Resistensi adalah suatu sifat tidak terganggunya kehidupan sel mikroba oleh antibiotik. Resistensi sel mikroba merupakan suatu mekanisme alamiah pertahanan hidup mikroba. Pada infeksi oleh bakteri adakalanya tidak bekerja lagi terhadap bakteri-bakteri tertentu yang ternyata memiliki daya tahan kuat dan menunjukkan resistensi terhadap obat tersebut. Bahaya dan resistensi adalah jelas yaitu pengobatan penyakit menjadi sangat sulit dan progresnya menjadi lama, juga resiko timbulnya komplikasi atau kematian (Pratomo *et al.*, 2018).

1. Mekanisme Resistensi Antibiotik

Menurut Fadrian (2023), terdapat banyak mekanisme terjadinya resistensi bakteri, 5 yang paling sering di antaranya adalah: inhibisi enzim, modifikasi penicillin binding protein (PBP), mutasi porin, pompa efluks, dan perubahan target.



Gambar 4 Mekanisme utama resistensi bakteri
(Fadrian, 2023)

a. Inhibisi enzim/inaktivasi agen antimikroba

Mekanisme resistensi bakteri yang paling umum adalah penghambatan enzim terhadap antibiotik. Bakteri dapat menginaktivasi obat melalui dua cara, yaitu dengan mendegradasi antibiotik secara langsung atau dengan menambahkan gugus kimia tertentu. Inaktivasi secara langsung terjadi melalui ikatan enzim bakteri dengan antibiotik yang kemudian diuraikan melalui reaksi hidrolitik. Sementara itu, modifikasi kimia dilakukan dengan penambahan gugus seperti asil, fosforil, tiol, nukleotidil, ADP-ribosil, atau glikosil, yang menyebabkan antibiotik menjadi tidak aktif dan

tidak mampu mengikat targetnya. Misalnya, fosforilasi dan adenilasi umumnya terjadi pada antibiotik golongan makrolid, sedangkan asetilasi sering terjadi pada aminoglikosida, kloramfenikol, streptogamin, dan fluoroquinolon.

b. Modifikasi PBP

Protein pengikat penisilin (PBP) merupakan protein esensial dalam sintesis peptidoglikan yang menjadi komponen utama dinding sel bakteri. PBP berperan dalam pembentukan rantai glikan melalui proses transglukosilasi serta pembentukan ikatan silang antarrantai melalui transpeptidasi. Situs aktif transpeptidase merupakan target utama antibiotik β -laktam. Antibiotik ini meniru struktur dipeptida pada peptidoglikan dan membentuk kompleks asil-enzim yang stabil, sehingga menginaktivasi PBP dan menghambat pembentukan dinding sel bakteri.

c. Modifikasi porin

Bakteri Gram negatif memiliki membran luar berlapis lipid yang kaya akan lipopolisakarida (LPS) sehingga sulit ditembus molekul hidrofilik, sehingga diperlukan porin sebagai jalur masuk zat ke dalam sel. Penurunan jumlah atau perubahan porin, seperti pada *Pseudomonas aeruginosa*, dapat menyebabkan berkurangnya masuknya antibiotik β -laktam. Penggunaan antibiotik jangka panjang memberikan tekanan seleksi yang memicu munculnya bakteri multiresisten (MDR), dengan mekanisme utama berupa penurunan

ekspresi dan mutasi porin yang menghambat penetrasi antibiotik ke dalam sel.

d. Pompa efluks

Bakteri memiliki gen yang mengatur sistem pompa efluks, yang dapat mengeluarkan secara konstitutif, terinduksi, atau berlebihan pada kondisi tertentu. Pompa efluks berfungsi mengeluarkan zat toksik, termasuk antibiotik, dari dalam sel dan banyak di antaranya berperan dalam resistensi multidrug (MDR). Sebagian besar bakteri memiliki berbagai jenis pompa efluks yang dikirirkan ke dalam lima keluarga utama berdasarkan struktur dan sumber energinya, yaitu ATP-binding cassette (ABC), multidrug and toxic compound extrusion (MATE), small multidrug resistance (SMR), major facilitator superfamily (MFS), dan resistance-nodulation-cell division (RND).

e. Perubahan pada lokasi target antibiotik

Salah satu mekanisme resistensi terhadap antibiotik β -laktam adalah perubahan struktur penisilin-binding protein (PBP) yang menyebabkan berkurangnya afinitas antibiotik terhadap targetnya. Penurunan sensitivitas antibiotik pada *Staphylococcus aureus* serta munculnya *Enterococcus* yang resisten terhadap glikopeptida akibat mutasi enzim transpeptidase menjadi permasalahan penting dalam bidang kesehatan.

2. Faktor Penyebab Resistensi

Penyebab utama resistensi antibiotika adalah penggunaannya yang meluas dan irasional. Lebih dari separuh pasien dalam perawatan rumah sakit menerima antibiotik sebagai pengobatan ataupun profilaksis. Sekitar 80% konsumsi antibiotik dipakai untuk kepentingan manusia dan sedikitnya 40% berdasar indikasi yang kurang tepat, misalnya infeksi virus (D. P. Putra & Kusmiati, 2019). Menurut D. P. Putra & Kusmiati, (2019) terdapat beberapa factor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain:

- a. Penggunaannya yang kurang tepat (irrasional): terlalu singkat, dalam dosis yang terlalu rendah, diagnose awal yang salah, dalam potensi yang tidak adekuat.
- b. Faktor yang berhubungan dengan pasien: Pasien dengan pengetahuan yang salah akan cenderung menganggap wajib diberikan antibiotik dalam penanganan penyakit meskipun disebabkan oleh virus, misalnya flu, batuk-pilek, demam yang banyak dijumpai di masyarakat. Pasien dengan kemampuan financial yang baik akan meminta diberikan terapi antibiotik yang paling baru dan mahal meskipun tidak diperlukan. Bahkan pasien membeli antibiotika sendiri tanpa resep dari dokter (self medication). Sedangkan pasien dengan kemampuan financial yang rendah seringkali tidak mampu untuk menuntaskan regimen terapi.
- c. Resep : dalam jumlah besar, meningkatkan unnecessary health care expenditure dan seleksi resistensi terhadap obat-obatan baru.

Peresepan meningkat ketika diagnose awal belum pasti. Klinisi sering kesulitan dalam menentukan antibiotik yang tepat karena kurangnya pelatihan dalam hal penyakit infeksi dan tatalaksana antibiotiknya.

- d. Penggunaan monoterapi : dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi, penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi.
- e. Perilaku hidup sehat : terutama bagi tenaga kesehatan, misalnya mencuci tangan setelah memeriksa pasien atau desinfeksi alat-alat yang akan dipakai untuk memeriksa pasien.
- f. Penggunaan di rumah sakit : terutama pada kondisi infeksi endemik atau epidemik di ruang rawat inap dan ICU, yang meningkatkan risiko infeksi nosokomial akibat penggunaan antibiotik secara intensif dan berkepanjangan.
- g. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi, memudahkan terjadinya pertukaran barang sehingga jumlah antibiotika yang beredar semakin luas. Hal ini memudahkan akses masyarakat luas terhadap antibiotika.
- h. Pengawasan : lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotika. Misalnya, pasien dapat dengan mudah mendapatkan antibiotika meskipun tanpa peresepan dari dokter. Selain itu juga kurangnya komitmen dari instansi terkait baik untuk meningkatkan mutu obat maupun mengendalikan penyebaran infeksi.

3. Dampak Resistensi Antibiotik

Dampak negatif paling berbahaya akibat penggunaan antibiotika secara tidak rasional adalah muncul dan berkembangnya kuman-kuman kebal antibiotik atau dengan kata lain terjadinya resistensi antibiotika. Hal ini mengakibatkan pengobatan yang diberikan menjadi tidak efektif, peningkatan morbiditas maupun mortalitas pasien, serta meningkatnya biaya perawatan kesehatan (Negara, 2014).

4. Pencegahan Resistensi Antibiotik

Ada beberapa usaha yang dapat dilakukan dalam upaya pencegahan resistensi antibiotik, antara lain:

- a. Pemberian antibiotika kombinasi dalam pengobatan infeksi. Hal tersebut berdasarkan asumsi bahwa bakteri akan lebih sulit membuat dirinya resisten terhadap 2 antibiotik yang bersamaan menyeranginya. Contohnya adalah golongan penisilin diberikan bersamaan dengan betalaktamase inhibitor. Kombinasi obat juga bertujuan untuk menurunkan toksisitas.
- b. Antibiotik dikombinasikan dengan senyawa yang menyerang mekanisme biokimiawi yang menyebabkan bakteri resisten. Contohnya adalah karena siprofloksasin menginduksi suatu pathway bakteri yang meningkatkan kejadian mutasi, sehingga jika gen yang bermutasi dinonaktifkan maka bakteri akan tetap sensitif terhadap siprofloksasin

- c. Pemakaian tes sensitivitas yang cepat dan akurat sehingga memberi kesempatan untuk memilih antibiotic yang cepat. Contoh tes tersebut adalah reaksi warna, PCR, atau analysis microarray dengan prinsip seperti southern blot dengan probe berasal dari masing-masing gen resisten tetapi memakai indikator sistem antigen antibodi yang cepat.
- d. Pembuatan vaksin. Cara ini memerlukan data genom dari organisme yang merupakan sumber target dari vaksin. Pada umumnya target penting adalah protein permukaan dari bakteri yang merupakan komponen utama dari vaksin karena langsung berhubungan dengan sistem imun dari tubuh manusia. Saat ini telah dikembangkan vaksin untuk bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Pada strategi ini vaksin berisi protein bakteri yang dapat memompa antibiotik keluar dari sel bakteri. Oleh karena itu dengan vaksin tersebut, tubuh seseorang akan mengembangkan respons imun terhadap bakteri yang resisten sehingga bakteri akan dihancurkan.
- e. Berhubungan dengan kebijakan rumah sakit. Penderita yang terinfeksi bakteri resisten harus diisolasi, kewajiban cuci tangan bagi dokter dan tenaga medis lainnya, menghindari penulisan resep antibiotik bila dipandang tidak perlu, rumah sakit memonitor pemakaian antibiotik dan mengawasi resep yang memakai antibiotik (D. P. Putra & Kusmiati, 2019).