

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit infeksi telah meninggalkan jejak mendalam dalam sejarah manusia, dengan catatan paling awal berasal dari berabad-abad lalu. Sejak zaman Romawi atau bahkan sebelumnya, berbagai mikroorganisme telah memicu wabah dan pandemi yang membawa dampak besar (Izquierdo-Condoy et al., 2024). Salah satu penyebab infeksi tersebut adalah bakteri yang dapat menyerang berbagai organ. Infeksi bakteri dapat bermanifestasi menjadi beragam penyakit salah satunya berupa infeksi piogenik, yaitu infeksi yang menghasilkan pus atau nanah (Freiberg, 2017) *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella spp.* merupakan patogen yang umum yang terlibat dalam infeksi piogenik (Kalita et al., 2021).

Infeksi piogenik merupakan infeksi yang cukup mengkhawatirkan karena dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius, termasuk abses, sepsis, dan bahkan kematian jika tidak ditangani dengan cepat (Ratnasari Ekawati et al., 2018). Kekhawatiran tersebut semakin diperberat dengan adanya fenomena resistensi antibiotik yang mengancam efektivitas antibiotik dalam membasmi bakteri. Laporan dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 menyebutkan *Antimicrobial Resistance* (AMR) bertanggung jawab atas kematian sebanyak 700.000 orang tiap tahunnya, bahkan perkiraan menunjukkan bahwa jumlah ini akan naik hingga 20 juta pada tahun 2050, dengan beban ekonomi melebihi \$2,9 triliun (Watkins & Bonomo, 2016).

Meskipun bakteri resisten sudah ada sejak awal penggunaan antibiotik, penelitian yang terus berlanjut memungkinkan ditemukannya alternatif pengobatan. Jika suatu antibiotik tidak lagi efektif karena resistensi, dapat diobati dengan antibiotik lain (Dodds, 2017). Namun, sejak tahun 1980-an, pengembangan antibiotik baru mengalami penurunan drastis. Kelas antibiotik terbaru yang ditemukan dan dipasarkan terakhir kali adalah pada tahun 1987, sedangkan kelompok agen spektrum luas terakhir, seperti *fluoroquinolones*, juga ditemukan pada dekade 1980-an (Durand et al., 2019).

Pada infeksi piogenik resistensi antibiotik lebih dikhawatirkan terutama pada *Staphylococcus aureus*. Bakteri tersebut telah lama dikenal sebagai salah satu bakteri terpenting penyebab berbagai penyakit pada manusia, terutama infeksi kulit dan jaringan lunak seperti abses, furunkel, dan selulitis (Tong et al., 2015). Sebuah studi di Kenya bahkan melaporkan bahwa isolat MRSA paling banyak ditemukan pada spesimen pus, yang menjadikannya jenis sampel yang representatif untuk mendeteksi infeksi bakteri resisten (Gitau et al., 2018). Adanya MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) bahkan VRSA (*Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*) merupakan keadaan yang mengancam keberhasilan pengobatan infeksi, meningkatkan risiko komplikasi serius, dan dapat menyebabkan kematian jika tidak ditangani dengan tepat (Tong et al., 2015).

Fenomena resistensi tersebut disebabkan oleh berbagai faktor kompleks. Untuk memastikan kelangsungan hidup, mikroba beradaptasi terhadap lingkungan dan mengalami evolusi genetik, salah satunya melalui modifikasi gen yang membuatnya kebal terhadap pengobatan. Selain itu, penyalahgunaan antibiotik, diagnosis yang tidak tepat, pengobatan mandiri, hingga kondisi sanitasi yang buruk turut mempercepat munculnya resistensi.

Akibat fenomena resistensi antibiotik, pada kasus infeksi dilakukan uji kepekaan antibiotik guna mencegah ketidakefektifan antibiotik yang diberikan. Pada kasus infeksi piogenik, spesimen pus merupakan spesimen yang dapat digunakan untuk melakukan kultur serta uji kepekaan antibiotik. Pus yang bertahan lama pada luka merupakan bukti adanya bakteri yang terus berkembang di daerah tersebut. Hal ini menandakan diperlukannya pengujian kultur dan uji

antibiotik (Virgiandhy & Liana, 2015).

Pola kuman dan kepekaan antibiotik pada spesimen pus hingga saat ini masih mengalami peningkatan resistensi antibiotik tentunya menyebabkan kebutuhan akan data yang penting untuk menjadi dasar dalam pengobatan infeksi piogenik. Oleh karena itu, sebuah studi untuk melihat pola kuman penyebab infeksi pada spesimen pus serta pola resistensinya untuk menjadi pertimbangan dalam pemberian terapi empiris yang tepat demi



meningkatkan kadar keberhasilan pengobatan pada pasien dan meningkatkan taraf kesehatan pasca terapi.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Bagaimana distribusi jenis kuman penyebab infeksi pada spesimen pus dan pola kepekaannya terhadap antibiotik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pola kuman dan kepekaan terhadap antibiotik pada spesimen pus di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui jenis kuman yang sering pada spesimen pus Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

1.3.2.2. Mengetahui pola kepekaan terhadap antibiotik pada spesimen pus Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

1.3.2.3. Memperoleh kesimpulan tentang jenis antibiotik yang masih mampu membunuh bakteri secara efektif (bakteri masih sensitif terhadap antibiotik tersebut).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Klinis

1.4.1.1. Sebagai salah satu dasar ilmiah dalam penentuan pengobatan yang lebih tepat khususnya pemberian antibiotik sehingga mengurangi resiko resistensi antibiotik.

1.4.1.2. Sebagai upaya dalam pengembangan pelayanan kesehatan sehingga mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat infeksi.

1.4.1.3. Mencegah terjadinya infeksi nosokomial dengan adanya informasi mengenai patogen khususnya bakteri yang memiliki resiko tinggi untuk menginfeksi.

1.4.2. Manfaat Akademis

1.4.2.1. Memberi kontribusi pada pengetahuan ilmiah tentang pola bakteri penyebab infeksi piogenik dengan spesimen pus dan pola kepekaan antibiotiknya.

1.4.2.2. Menjadi referensi dan pemantik pada penelitian lebih lanjut terkait bakteri penyebab infeksi piogenik dan pola kepekaan antibiotiknya.

1.4.2.3. Meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya penggunaan antibiotik yang bijaksana dan tindakan pencegahan infeksi.

1.4.2.4. Menjadi dasar perbaikan kebijakan kesehatan dalam upaya pengendalian resistensi antibiotik.

1.4.2.5. Menjadi wadah pengalaman dan wawasan penulis terkait infeksi bakteri khususnya akibat bakteri piogenik, serta mengenai resistensi antibiotik.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Spesimen Pus

2.1.1.1 Definisi Pus

Pus merupakan cairan yang umumnya berwarna kekuningan pucat yang terbentuk sebagai hasil dari respon pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri yang bersifat piogenik selama proses peradangan (Mantravadi et al., 2015). Pus terdiri atas berbagai protein yang berasal dari proses inflamasi, seperti leukosit, cairan jaringan, dan sisa-sisa sel yang rusak. Pus yang bertahan dalam waktu lama menunjukkan adanya bakteri yang terus berkembang biak di area infeksi. Pus atau nanah merupakan eksudat yang khas dari neutrofil.

2.1.1.2 Patofisiologi Pembentukan Pus

Proses terbentuknya pus akan dimulai pada saat tubuh diserang oleh organisme patogen seperti bakteri sehingga sitokin dan kemokin seperti IL-8 (CXCL8) akan dihasilkan dan menarik neutrofil ke lokasi infeksi melalui *rolling*, *adhesi*, dan *transmigrasi* ke jaringan yang terinfeksi. Hal ini akan memicu respon pertahanan tubuh yaitu neutrofil berpindah dalam jumlah yang besar pada pembuluh darah menuju daerah yang diinfeksi bakteri tersebut. Peristiwa berpindahnya neutrofil pada infeksi disebut sebagai kemotaksis (Blanter et al., 2021).

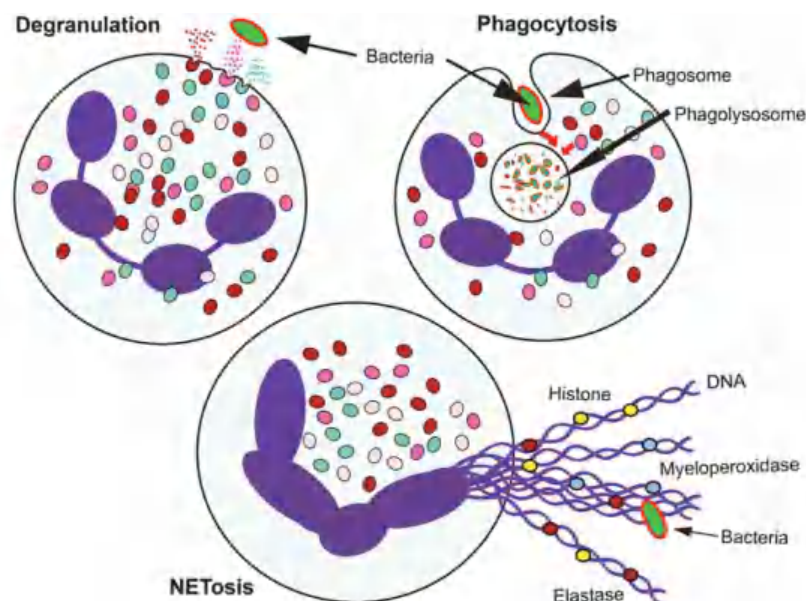
Kemudian, pembuluh darah di sekitar daerah yang terjangkiti mulai membesar. Neutrofil menerobos melalui dinding pembuluh darah yang membesar itu menuju lokasi infeksi. Setelah mencapai lokasi infeksi, neutrofil akan mengenali patogen melalui reseptor pola pengenalan (PRR), seperti TLRs kemudian menyerang bakteri dan menelannya (Rosales, 2018).

Neutrofil akan menelan bakteri ke dalam fagosom dan menggabungkannya dengan lisosom, membentuk fagolisosom. Di dalam fagolisosom, neutrofil menggunakan berbagai jenis enzim untuk mengurai bakteri. Enzim tersebut berada dalam berbagai granula yang berbeda. Pertama, granula primer (azurofilik) yang mengandung enzim seperti mieloperoksidase (MPO), elastase, dan protease untuk menghancurkan bakteri. Kemudian, terdapat granula sekunder (spesifik) yang mengandung laktoferrin dan enzim lain untuk meningkatkan efek antimikroba. Selain itu, terdapat granula tersier yang mengandung gelatinase, yang membantu neutrofil menembus jaringan yang terinfeksi. Terakhir, Neutrofil juga menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terdiri atas radikal bebas (H_2O_2 , HOCl) melalui sistem NADPH oksidase untuk membunuh bakteri secara oksidatif (Burn et al., 2021).

Neutrofil juga bertugas menyerap pecahan pecahan sel tubuh yang telah mati akibat serangan bakteri. Jika neutrofil menghadapi infeksi yang sangat kuat, mereka dapat mengalami NETosis, suatu bentuk kematian sel terprogram di mana neutrofil melepaskan DNA kromatin yang bercampur dengan histon dan protein granula. NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) berfungsi untuk menjebak dan membunuh patogen di luar sel (Rosales, 2018).



Gambar 2. 1. Mekanisme Antimikroba Neutrofil



Setelah neutrofil menyelesaikan tugasnya, mereka akan mati melalui apoptosis atau nekrosis. Neutrofil yang mati melepaskan enzim, debris seluler, DNA yang bercampur dengan bakteri mati dan jaringan yang rusak, membentuk pus atau nanah. Komponen utama pus ialah Neutrofil mati, DNA ekstraseluler dari NETosis, enzim proteolitik dari granula neutrofil, debris jaringan yang rusak, Mikroorganisme yang mati atau masih hidup (Burn et al., 2021).

Pus dapat terbentuk pada infeksi lokal akibat bakteri piogenik. Istilah bakteri piogenik umumnya merujuk pada kokus gram positif seperti *Streptococcus spp.* dan *Staphylococcus spp.*, serta bakteri *Neisseria spp.* dan *Haemophilus spp.*, meskipun beberapa spesies lain juga memiliki sifat serupa. Bakteri-bakteri ini mampu menginfeksi individu dalam kondisi klinis tertentu, meskipun secara normal mereka mengkolonisasi kulit dan mukosa tanpa menimbulkan penyakit pada individu sehat (Conti et al., 2022).

2.1.1.3 Pengambilan Sampel Pus

Dalam metode kultur pus, pengambilan sampel dilakukan oleh tenaga medis dengan menggunakan *syringe* dan jarum steril untuk mengaspirasi pus dari area infeksi dan memasukkannya ke dalam wadah steril. Jika aspirasi tidak memungkinkan, *swab* steril digunakan untuk mengambil sampel dari bagian terdalam luka guna menghindari kontaminasi permukaan (Kursheed et al., 2024).

Sampel yang telah dikumpulkan kemudian diinokulasikan pada media kultur yang sesuai, seperti *blood agar* atau *MacConkey agar*, agar bakteri dalam pus dapat tumbuh dan diidentifikasi. Setelah bakteri berhasil diisolasi, dilakukan uji sensitivitas antibiotik untuk menentukan antibiotik yang efektif dalam menghambat pertumbuhannya. Dalam semua kasus, sampel harus segera dikirim ke laboratorium untuk dianalisis.

2.1.2. Antibiotik

Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dapat menghambat pertumbuhan serta mematikan mikroba dengan kemampuannya dalam menghentikan atau menekan proses biokimia pada mikroba dan memiliki efek toksisitas yang minimal serta selektif bagi manusia sehingga digunakan sebagai pengobatan infeksi mikroba. Antibiotik dihasilkan baik melalui proses manipulasi kimiawi



(buatan) ataupun secara alamiah oleh suatu bakteri dan fungi sebagai suatu zat metabolit (Upmanyu & Malviya, 2020).

Antibiotik dikenal sebagai "obat ajaib" dalam melawan bakteri, dan pengembangannya serta penerapannya dalam terapi dianggap sebagai keajaiban dalam sejarah medis. Selama beberapa dekade, antibiotik tidak hanya digunakan untuk tujuan pengobatan, tetapi juga sebagai langkah pencegahan di berbagai bidang, termasuk peternakan dan pertanian (Watkins & Bonomo, 2016). Fungsinya tersebut menjadikan antibiotik sebagai salah satu kelas obat paling penting dan menjadi salah satu penemuan medis paling berpengaruh di abad ke-20. Tidak dapat disangkal bahwa antibiotik telah memberikan manfaat besar bagi masyarakat dalam melawan infeksi bakteri, menyelamatkan jutaan nyawa (da Cunha et al., 2019).

2.1.2.2 Sejarah Antibiotik

Antibiotik pertama, asam mikofenolat, ditemukan pada tahun 1893 oleh mikrobiolog Italia, Bartolomeo Gosio. Senyawa ini diisolasi dari *Penicillium glaucum* dan mampu menghambat pertumbuhan *Bacillus anthracis* (Mohr, 2016). Namun, Howard Walter Florey dan Ernst Boris Chain merupakan tokoh yang berhasil mengungkap struktur penisilin G, jenis penisilin pertama yang digunakan untuk infeksi bakteri pada tahun 1939. Mereka juga berhasil memurnikan antibiotik ini secara efisien dan meningkatkan produksinya dalam skala besar. Kehadiran penisilin sebagai pengobatan pada tahun 1945 menjadi terobosan besar berikutnya dalam penemuan antibiotik (Tan & Tatsumura, 2015).

Turunan semi-sintetik penisilin, seperti metisilin, oksasilin, ampisilin, dan karbenisilin, awalnya efektif melawan berbagai bakteri Gram-positif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) serta Gram-negatif (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, dan *Proteus mirabilis*). Namun, pada tahun 1961, *Staphylococcus* mengembangkan resistensi terhadap metisilin, sehingga obat ini tidak lagi digunakan dalam praktik klinis, meskipun ampisilin masih tetap dipakai dalam dunia medis (Gaynes, 2017). Setelah itu, *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA) dikenal sebagai "superbug" pertama dalam sejarah.

Selanjutnya, periode emas bagi perkembangan antibiotik tiba. Era keemasan penelitian antibiotik menghasilkan sebagian besar antibiotik yang ada saat ini. Setelah masa tersebut, pengembangan lebih lanjut didominasi oleh turunan dari antibiotik yang telah ditemukan sebelumnya (da Cunha et al., 2019). Sejak tahun 1980-an, pengembangan antibiotik baru mengalami penurunan drastis. Kelas antibiotik terbaru yang ditemukan dan dipasarkan terakhir kali adalah pada tahun 1987, sedangkan kelompok agen spektrum luas terakhir, seperti *fluoroquinolones*, juga ditemukan pada dekade 1980-an (Durand et al., 2019). Sejak saat itu, kemajuan dalam bidang ini sangat terbatas dan hingga kini hanya ada sedikit antibiotik baru yang sedang dikembangkan yang cukup efektif melawan resistensi antimikroba yang terus meningkat.

2.1.2.3 Penggunaan Antibiotik

Antibiotik dimanfaatkan baik untuk mengobati berbagai infeksi yang disebabkan oleh bakteri maupun sebagai langkah pencegahan terhadap infeksi (Emelda et al., 2023). Penggunaan antibiotik harus berdasarkan resep dokter untuk mencegah efek yang tidak diinginkan seperti resistensi antibiotik.

Berdasarkan indikasinya penggunaan antibiotik dapat digolongkan menjadi tiga, yaitu untuk terapi definitif, empiris, dan profilaksis. Terapi antibiotik empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi atau diduga infeksi yang belum diketahui jenis kuman penyebabnya dan pola kepekaannya. Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang digunakan untuk pencegahan infeksi



misalnya antibiotik profilaksis bedah yang digunakan sebelum, selama dan paling lama 24 jam pascaoperasi. Terapi definitif adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis kuman penyebabnya serta pola kepekaan antibiotiknya (Puspita Sari et al., 2017).

2.1.2.4 Aktivitas Antibiotik

Berdasarkan aktivitasnya dalam mengatasi bakteri, antibiotik dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu antibiotik bakteriostatik dan bakterisidal (Ishak et al., 2025).

a. Bakterisidal

Antibiotik bakterisidal adalah antibiotik yang membunuh bakteri secara langsung dengan merusak struktur penting atau proses seluler yang diperlukan untuk kelangsungan hidup mereka. Contoh dari antibiotik ini termasuk aminoglikosida dan penisilin, yang mengganggu sintesis dinding sel atau fungsi ribosom bakteri. Dalam kasus infeksi berat, penggunaan antibiotik bakterisidal sering diperlukan untuk mengurangi jumlah bakteri dengan cepat, sehingga mencegah komplikasi serius atau kematian. Keberhasilan terapi menggunakan antibiotik bakterisidal dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti karakteristik dari patogen itu sendiri.

b. Bakteriostatik

Berbeda dengan antibiotik bakterisidal, antibiotik bakteriostatik bekerja dengan menghentikan pertumbuhan dan reproduksi bakteri tanpa membunuhnya secara langsung. Dengan cara ini, antibiotik bakteriostatik memberikan kesempatan bagi sistem kekebalan tubuh untuk menangani infeksi. Tetrasiklin dan makrolida adalah contoh umum dari antibiotik bakteriostatik, yang berfungsi dengan menghambat sintesis protein atau proses metabolisme penting lainnya dalam sel bakteri. Meskipun tidak membunuh bakteri secara langsung, penggunaan antibiotik bakteriostatik dapat efektif dalam mengobati infeksi tertentu, terutama ketika sistem kekebalan tubuh pasien cukup kuat untuk menyelesaikan infeksi tersebut.

(Wald-Dickler et al., 2018)

2.1.2.5 Klasifikasi Antibiotik

Mekanisme kerja antibakteri biasanya dibagi menjadi lima kategori utama: Penghambatan dalam pembentukan dinding sel bakteri, penghambatan produksi protein bakteri, penghambatan sintesis asam nukleat, penghambatan proses metabolisme, dan gangguan terhadap fungsi membran bakteri.

a. Penghambatan dalam pembentukan dinding sel bakteri

Tersusun dalam jaringan silang, peptidoglikan membentuk dinding sel bakteri. Proses pembentukan peptidoglikan terganggu oleh antibiotik seperti β -laktam (yang mencakup penisilin, sefalosporin, dan karbapenem) serta glikopeptida (seperti vankomisin), yang mengakibatkan kelemahan sel bakteri terhadap tekanan osmotik dan menyebabkan autolisis. Dengan demikian, sintesis dinding sel dihambat oleh antibiotik yang bersifat bakterisidal. Karena peptidoglikan tidak terdapat pada sel hewan, mekanisme ini secara spesifik hanya menyerang bakteri.

b. Penghambatan produksi protein bakteri

Ribosom bakteri 70S, yang dinamai berdasarkan kecepatan sedimentasi protein dalam satuan Svedberg (S), terdiri dari dua subunit, yaitu 30S dan 50S. Proses sintesis protein dapat dihambat oleh antibiotik dengan menargetkan subunit 30S (misalnya aminoglikosida dan tetrasiklin) atau subunit 50S (seperti kloramfenikol, makrolida, dan oksazolidinon) (Krause et al., 2016).



Aminoglikosida seperti streptomisin, neomisin, dan gentamisin mengikat *A-site* pada 16S rRNA dari subunit 30S, menyebabkan kesalahan pembacaan kodon dan penyusunan protein yang salah, sehingga merusak membran sel bakteri. Sementara itu, tetrasiklin bekerja dengan menghambat ikatan tRNA ke kompleks mRNA-ribosom melalui pengikatan reversibel pada subunit 30S, yang pada akhirnya menghambat sintesis protein bakteri (Krause et al., 2016).

Di sisi lain, antibiotik yang menargetkan subunit 50S juga menghambat sintesis protein dengan mekanisme yang berbeda. Makrolida, seperti azitromisin, mengganggu proses transpeptidasi atau translokasi, menyebabkan pelepasan rantai peptida yang tidak lengkap (Parnham et al., 2014). Kloramfenikol, yang bersifat lipofilik, menghambat pembentukan ikatan peptida dengan berikatan secara reversibel pada protein L16 dari subunit 50S, menghambat transfer asam amino ke rantai peptida yang sedang berkembang (Dinos et al., 2016). Oksazolidinon, seperti linezolid dan tedizolid, bekerja dengan mencegah pembentukan kompleks inisiasi 70S yang esensial untuk replikasi bakteri, sehingga menghentikan pertumbuhan dan proliferasi bakteri (Papich, 2016).

c. Penghambatan sintesis asam nukleat

Beberapa obat antibakteri, seperti rifamisin dan fluoroquinolon, bekerja dengan cara menghambat sintesis RNA dan DNA. Rifamisin menargetkan enzim RNA polimerase yang bergantung pada DNA dengan menempel erat pada subunitnya, sehingga secara langsung menghambat pemanjangan RNA. Karena struktur RNA polimerase pada bakteri berbeda dengan eukariotik, rifamisin memiliki efek toksik yang selektif terhadap bakteri (Bhattacharjee, 2016).

Sementara itu, fluoroquinolon menghambat sintesis DNA dengan mengganggu kerja DNA girase dan topoisomerase IV, dua enzim yang berperan dalam pemisahan dan penyatuan kembali untai DNA. Dengan berikatan kuat pada subunit A DNA girase, fluoroquinolon menghambat pemisahan dan penyatuan ulang DNA, yang akhirnya mengganggu pembelahan sel bakteri. Pada bakteri Gram-positif, obat ini lebih efektif ketika menargetkan topoisomerase IV, yang berperan dalam pemisahan untai DNA anak setelah replikasi (Nainu et al., 2021).

d. Penghambatan proses metabolisme

Beberapa antibiotik sintetis bekerja sebagai anti-metabolit dengan menghambat enzim metabolik bakteri secara kompetitif untuk mengendalikan infeksi. Sulfonamida, misalnya, menghambat jalur metabolisme asam folat dengan bersaing dengan asam para-aminobenzoat (PABA) dalam berikatan dengan enzim dihidropteroat sintetase (Fernández-Villa et al., 2019). Dengan mencegah konversi pteridin dan PABA menjadi asam dihidropteroat, proses sintesis asam tetrahidrofolat (THF) pun terhambat. Karena THF berperan penting dalam sintesis purin dan dTMP, gangguan pada jalur ini membatasi pertumbuhan bakteri.

e. Gangguan terhadap fungsi membran bakteri

Beberapa antibiotik, seperti polimiksin B dan E, dapat melisis membran sel bakteri. Bersifat lipofilik layaknya deterjen, antibiotik ini menghancurkan membran dengan mengganggu komponen lipopolisakarida pada bakteri Gram-negatif (Trimble et al., 2016).



Kepekaan Antibiotik

Kepekaan bakteri terhadap antibiotik merujuk pada kondisi di mana mikroorganisme sangat rentan terhadap antibiotik tertentu. Faktor ini sangat

penting dalam menentukan pengobatan yang tepat untuk infeksi bakteri. Jika pola kepekaan antibiotik tidak diperhatikan, pemberian antibiotik yang salah dapat terjadi, yang berisiko menyebabkan resistensi antibiotik. Resistensi ini akan mempersulit proses penyembuhan. Oleh karena itu, hasil pola kepekaan antibiotik perlu dilaporkan secara berkala ke rumah sakit, salah satunya melalui program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA).

Selain itu, pola resistensi antibiotik dapat berubah dari waktu ke waktu dan antar tempat, sehingga penting untuk selalu memperbarui analisis pola sensitivitas antibiotik (Rostinawati, 2021). Umumnya, uji kepekaan antibiotik dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti uji pengenceran, uji difusi, uji kepekaan difusi cakram, uji konsentrasi penghambat minimum (MIC), dan metode Kirby-Bauer (disk).

2.1.3. Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

2.1.3.1 Definisi Resistensi Antibiotik

Resistensi antimikroba (AMR) mengacu pada kemampuan bakteri dan mikroorganisme lain untuk bertahan terhadap efek antibiotik yang sebelumnya masih efektif, memungkinkan patogen tetap hidup dan berkembang (Zaman et al., 2017). Fenomena ini tidak dapat dihindari karena mikroba mengalami mutasi genetik yang membantu mereka mengurangi dampak mematikan dari antibiotik (Subramaniam & Girish, 2020).

Berdasarkan laporan *Antibiotic Resistance Threats Report 2019* dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Amerika Serikat, terdapat lebih dari 2,8 juta kasus infeksi akibat bakteri resisten antibiotik setiap tahunnya, yang menyebabkan lebih dari 35.000 kematian (Control, 2020). Sementara itu, laporan di India menyebutkan bahwa setiap 9 menit, satu anak meninggal akibat infeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik, dengan lebih dari 50.000 bayi baru lahir berisiko meninggal akibat sepsis karena mikroba di India semakin kebal terhadap antibiotik umum (Subramaniam & Girish, 2020).

2.1.3.2 Mekanisme Resistensi Antibiotik

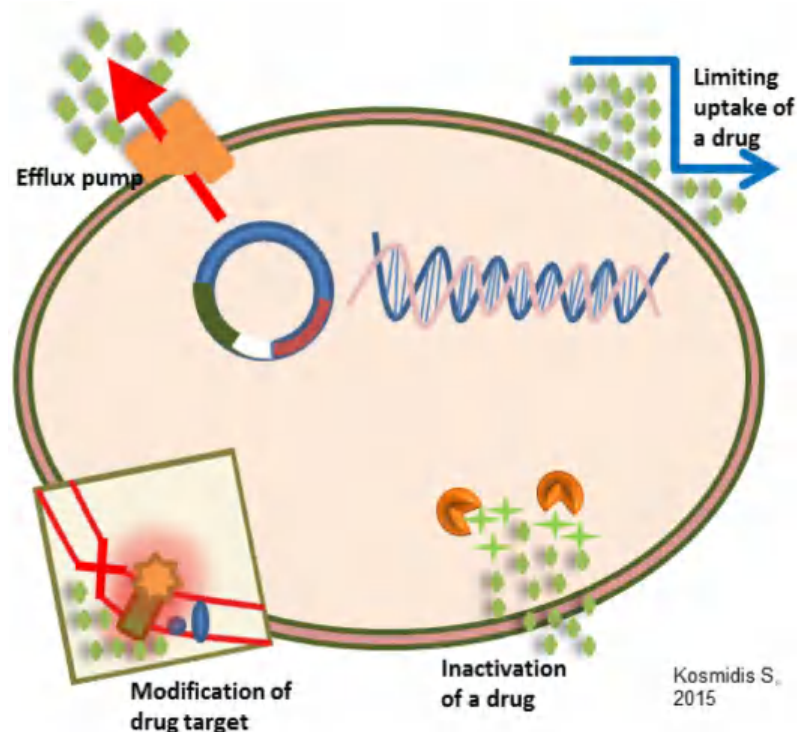
Resistensi antibiotik terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu resistensi alami atau intrinsik dan resistensi yang diperoleh. Resistensi alami bisa bersifat innate, di mana organisme secara alami mengekspresikannya, atau mediated, di mana gen yang berperan dalam resistensi sudah ada dalam bakteri tetapi baru aktif setelah terpapar antibiotik (Reygaert, 2018). Resistensi intrinsik terjadi ketika suatu spesies bakteri secara alami kebal terhadap antibiotik tertentu karena karakteristik bawaan atau faktor genetiknya, baik secara struktural maupun fisiologis, tanpa dipengaruhi oleh mutasi atau akuisisi materi genetik baru. Salah satu mekanisme utama resistensi ini adalah keberadaan membran luar yang selektif, sehingga antibiotik tidak dapat masuk ke dalam sel bakteri. Selain itu, bakteri juga dapat mengeluarkan antibiotik sebelum mencapai targetnya melalui pompa efluks, yang berperan dalam mengeluarkan zat antimikroba dari dalam sel.

Sebaliknya, resistensi yang diperoleh dapat terjadi akibat mutasi pada DNA kromosom bakteri atau melalui transfer materi genetik melalui transformasi, konjugasi, transposisi, atau mutasi pada DNA kromosomnya sendiri (Lerminiaux & Cameron, 2018). Resistensi antibiotik pada bakteri dapat terjadi melalui akuisisi materi genetik baru di luar kromosomnya, seperti plasmid dan transposon. Plasmid, yang mampu bereplikasi secara mandiri, berfungsi sebagai vektor dalam transfer gen resistensi antibiotik antar bakteri, membentuk populasi yang kebal terhadap antibiotik tertentu. Selain itu, transposon, sebagai segmen DNA yang dapat berpindah, berperan dalam



integrasi plasmid ke dalam kromosom bakteri. Penyebaran gen resistensi terjadi melalui transmisi vertikal, ketika mutasi diwariskan ke keturunan, serta transmisi horizontal, yang umumnya berlangsung melalui konjugasi, transduksi, dan transformasi (Lerminiaux & Cameron, 2018).

Gambar 2. 2. Mekanisme Resistensi Antibiotik



Mekanisme resistansi antimikroba dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori yaitu pembatasan penyerapan obat, modifikasi target obat, inaktivasi obat, dan pengeluaran obat melalui pompa efluks.

a. Pembatasan penyerapan/*uptake* obat

Variasi mekanisme resistansi antibiotik pada bakteri gram negatif dan gram positif dipengaruhi oleh perbedaan struktur morfologinya. Salah satu mekanisme tersebut adalah pembatasan jumlah antibiotik yang dapat masuk ke dalam sel bakteri. Namun, mekanisme ini lebih jarang ditemukan pada bakteri gram positif karena tidak memiliki membran luar yang mengandung lipopolisakarida (LPS). Sebaliknya, LPS pada bakteri gram negatif berperan dalam mengatur pertukaran zat, memberikan perlindungan alami terhadap antibiotik.

Meskipun jarang, mekanisme pembatasan masuknya antibiotik juga ditemukan pada bakteri gram positif, seperti pada isolat VISA (*Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*). Strain VISA menjadi resisten akibat penebalan dinding sel yang disebabkan oleh peningkatan sintesis D-alanyl-D-alanine, yang mencegah vankomisin mencapai targetnya. Adaptasi ini diduga berkembang sebagai respons MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) terhadap paparan terapi vankomisin dalam jangka panjang.

b. Modifikasi target obat

Modifikasi target antibiotik adalah mekanisme umum yang digunakan bakteri untuk mengembangkan resistansi terhadap antibiotik (Reygaert, 2018). Salah satu mekanisme resistansi terhadap obat β -laktam adalah perubahan jumlah atau susunan *penicillin-binding proteins* (PBPs) (Bush & Bradford, 2016). Jumlah PBPs yang tersedia untuk mengikat antibiotik mempengaruhi seberapa banyak obat yang dapat terikat pada targetnya.



Misalnya, perkembangan gen *mecA* pada *Staphylococcus aureus* dapat mengurangi atau bahkan mencegah pengikatan obat.

Contoh lain adalah keluarga gen *erythromycin ribosome methylase* (*erm*), yang mememetilasi 16S rRNA dan mengubah situs pengikatan obat, sehingga mencegah macrolides, streptogramins, dan lincosamines berikatan (Peterson & Kaur, 2018). Resistansi terhadap obat yang menghambat sintesis asam nukleat, seperti fluoroquinolones, terjadi akibat perubahan pada DNA gyrase atau topoisomerase IV. Mutasi pada kedua enzim ini mengubah komposisi mereka, sehingga mengurangi atau menghilangkan kemampuan obat untuk mengikat komponen-komponen tersebut

c. Inaktivasi obat

Bakteri dapat menghasilkan enzim yang mampu menambahkan berbagai gugus kimia pada antibiotik, sehingga mencegah obat tersebut berikatan dengan targetnya di dalam sel bakteri. Salah satu metode paling efektif dalam inaktivasi antibiotik melalui transfer gugus kimia adalah dengan menambahkan gugus fosforil, asetil, atau adenil ke dalam senyawa antibiotik (Lin et al., 2015).

Di antara mekanisme ini, asetilasi adalah yang paling umum digunakan, terutama pada antibiotik seperti aminoglikosida, kloramfenikol, streptogramin, dan fluorokuinolon. Selain itu, aminoglikosida juga mengalami modifikasi melalui adenilasi dan fosforilasi. Peran utama enzim aminoglycoside-modifying enzymes (AMEs) adalah mengubah gugus hidroksil atau amina pada molekul aminoglikosida secara kovalen, sehingga antibiotik menjadi tidak aktif. Mekanisme ini merupakan salah satu contoh terbaik dari resistansi bakteri melalui modifikasi obat (Munita & Arias, 2016).

f. Pengeluaran obat melalui pompa efluks.

Bakteri menggunakan pompa efluks untuk mengeluarkan antibiotik dari sel mereka, yang merupakan mekanisme utama dalam resistansi intrinsik, terutama pada bakteri gram negatif. Ada lima keluarga utama pompa efluks: ABC, SMR, MATE, RND, dan MFS, yang berbeda dalam struktur dan sumber energinya. Beberapa pompa efluks, seperti yang ditemukan pada tetrasiklin dan makrolida, memainkan peran kunci dalam resistansi antibiotik, dengan menggunakan mekanisme seperti pertukaran proton atau pemindahan substrat melintasi membran sel untuk mengurangi efektivitas antibiotik. Pompa efluks juga berkontribusi pada resistansi multidrug (MDR) pada bakteri (Munita & Arias, 2016; Reygaert, 2018).

2.1.3.3 Faktor Penyebab Resistensi Antibiotik

Mikroorganisme, seperti bakteri, adalah organisme hidup yang beradaptasi seiring waktu. Tujuan utama mereka adalah untuk berkembang biak, bertahan hidup, dan menyebar secepat mungkin. Oleh karena itu, mikroba menyesuaikan diri dengan lingkungannya dan berkembang dengan cara yang menjamin kelangsungan hidup mereka. Ketika kemampuan mereka untuk tumbuh terhambat, seperti oleh antibiotik, perubahan genetik dapat terjadi yang membuat bakteri kebal terhadap obat tersebut, memungkinkan mereka untuk bertahan hidup (Munita & Arias, 2016). Ini adalah proses alami bagi bakteri untuk mengembangkan resistansi terhadap obat.

Namun, ada beberapa faktor yang berkontribusi pada penyebab resistansi antibiotik yang kompleks. Beberapa faktor tersebut meliputi penyalahgunaan dan penggunaan antibiotik secara berlebihan, diagnosis yang tidak tepat dan pemberian antibiotik yang salah, hilangnya sensitivitas pasien



dan penggunaan obat secara mandiri, kondisi lingkungan kesehatan yang buruk, kebersihan pribadi yang kurang, serta penggunaan antibiotik yang meluas di sektor pertanian (Chokshi et al., 2019; Sreeja et al., 2017).

Penggunaan antibiotik yang berlebihan, baik pada manusia maupun di sektor pertanian, merupakan salah satu faktor utama dalam perkembangan resistansi antibiotik (AMR) (Sreeja et al., 2017). Jika seseorang tidak menyelesaikan seluruh pengobatan antibiotik atau menggunakannya terlalu sering untuk alasan yang salah, beberapa bakteri dapat bertahan hidup dan mengembangkan resistansi (Sulis et al., 2020). Di sektor pertanian, penggunaan antibiotik pada hewan untuk meningkatkan pertumbuhan atau sebagai suplemen dapat menyebabkan munculnya bakteri resisten yang kemudian dapat menyebar ke manusia melalui rantai makanan (Manyi-Loh et al., 2018).

Selain itu, faktor lingkungan rumah sakit yang buruk juga berkontribusi pada penyebaran AMR. Rumah sakit yang tidak memiliki prosedur atau protokol kebersihan yang memadai dapat menjadi tempat penyebaran bakteri resisten. Setiap pasien, staf, dan pengunjung membawa mikroba dan bakteri yang dapat berpindah-pindah, memperburuk masalah AMR (Almagor et al., 2018).

Masalah lain yang memperburuk AMR adalah kesalahan diagnosis dan pemberian antibiotik yang tidak tepat. Terkadang, tenaga medis memberikan antibiotik secara sembarangan, baik dengan resep antibiotik spektrum luas saat yang lebih sempit sudah cukup, atau bahkan tanpa diagnosis yang tepat. Hal ini hanya meningkatkan tekanan selektif pada bakteri dan mempercepat perkembangan resistansi (Chokshi et al., 2019; Marc et al., 2016).

Perkembangan mutasi genetik pada bakteri juga merupakan penyebab utama AMR. Selama proses pembelahan bakteri, perubahan kecil pada DNA (mutasi titik) dapat terjadi, mengubah asam amino pada target penting seperti enzim atau struktur sel, menciptakan strain baru yang resisten terhadap antibiotik. Dengan demikian, antibiotik yang sebelumnya efektif menjadi tidak berguna (Von Wintersdorff et al., 2016).

Bakteri juga bisa memperoleh resistansi melalui transfer materi genetik. Resistansi ini bisa didapatkan dari bakteri lain melalui plasmid, yang membawa gen resistansi dan dapat berpindah ke spesies bakteri lain. Proses ini memungkinkan bakteri yang awalnya rentan menjadi kebal terhadap antibiotik (Von Wintersdorff et al., 2016).

Tekanan selektif dalam lingkungan sekitar juga mempercepat penyebaran bakteri resisten. Ketika bakteri terpapar antibiotik, yang bertahan adalah bakteri yang sudah mengembangkan resistansi, dan mereka akan berkembang biak lebih cepat, menggantikan bakteri yang tidak resisten. Ini menyebabkan munculnya strain bakteri yang sulit diatasi oleh antibiotik (Martínez et al., 2015).

2.2. Variabel Dependen

2.2.1. Pola Kuman

"Pola Kuman" merujuk pada jenis dan pola mikroorganisme yang ditemukan dalam spesimen pus pasien. Identifikasi dilakukan melalui analisis laboratorium menggunakan ai jenis metode seperti uji biokimia, kultur, dan pewarnaan yang sesuai, untuk tukan karakteristik dan komposisi bakteri penyebab infeksi dalam spesimen.



aan Antibiotik

ariabel ini mengacu pada hasil uji sensitivitas atau kepekaan mikroorganisme ap berbagai jenis antibiotik. Hasil yang diperoleh akan menunjukkan antibiotik mana

yang masih efektif dalam mengatasi infeksi (sensitif) dan antibiotik mana yang sudah tidak efektif lagi (resisten).

2.3. Variabel Independen

2.3.1. Spesimen Pus

Spesimen pus adalah sampel yang diambil dari lokasi infeksi pada pasien yang mengalami infeksi bakteri. Pus terbentuk sebagai respons tubuh terhadap infeksi dan berisi sel-sel mati dan mikroorganisme. Dalam penelitian ini, spesimen pus digunakan untuk mengidentifikasi bakteri penyebab infeksi pada pasien. Data mengenai kondisi pasien, seperti usia, jenis kelamin, riwayat medis, dan gejala yang dialami, juga diperhitungkan sebagai bagian dari variabel ini.

2.4. Hubungan Variabel Dependen dan Variabel Independen

Hubungan antara kedua variabel ini adalah bahwa "Spesimen Pus" digunakan sebagai media untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi "Pola Kuman dan Kepekaan Antibiotik." Spesimen pus diperoleh dari pasien dengan infeksi, kemudian dianalisis di laboratorium untuk mengidentifikasi jenis kuman yang terdapat dalam sampel tersebut. Setelah identifikasi kuman dilakukan, uji sensitivitas antibiotik juga dilakukan untuk mengetahui pola kepekaan kuman terhadap berbagai jenis antibiotik. Hasil dari analisis ini dapat memberikan informasi penting mengenai agen penyebab infeksi serta efektivitas berbagai antibiotik dalam menangani infeksi tersebut.

