II. TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Bakteri Aerob

2. 1. 1. Definisi Bakteri Aerob

Bakteri aerob adalah mikroorganisme yang melakukan metabolisme dengan bantuan oksigen. Berdasarkan identifikasi bakteri dengan pewarnaan Gram, maka didapatkan bakteri Gram positif dan Gram negatif. Bakteri yang termasuk dalam Gram positif yaitu genus *Staphylococcus*, *Streptococcus*, dan lain-lain. Bakteri yang termasuk dalam Gram negatif yaitu famili *Pseudomonadaceae* (genus *Pseudomonas*), *Enterobacteriaceae* (genus *Esherichia, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Alcaligenes*, dan lain-lain). (Bonang, 2002 ; Brooks, 2005).

2. 2. Infeksi Luka Operasi (ILO)

2. 2. 1. Definisi Infeksi

Infeksi adalah adanya suatu mikroorganisme pada jaringan atau cairan tubuh yang disertai suatu gejala klinis baik lokal maupun sistemik. Infeksi dapat terjadi pada kulit dan jaringan lunak, luka terbuka seperti ulkus, bekas terbakar, dan luka operasi (Wahyudi, 2006)

2. 2. 2. Klasifikasi Luka

Luka dapat diklasifikasikan antara lain:

A. *Clean Wounds* (Luka bersih), yaitu luka bedah pada operasi elektif, prosedur tertutup, dan tidak ada peradangan akut. Kemungkinan terjadinya infeksi luka sekitar 1% - 5%. Contohnya adalah hernia, tumor payudara, tumor kulit, tulang.

B. *Clean-contamined Wounds* (Luka bersih terkontaminasi), yaitu luka pada kasus darurat atau urgen yang tidak bersih. Dapat terjadi pada operasi elektif. Kemungkinan terjadinya infeksi luka adalah 3% - 11%. Contohnya adalah prostatektomi, apendektomi tanpa radang berat, kolesistektomi elektif.

C. *Contamined Wounds* (Luka terkontaminasi), Ada peradangan nonpurulen akut. Dapat terjadi pada luka terbuka akut, luka kronis yang dijahit, dan kontaminasi dari saluran cerna. Kemungkinan infeksi luka 10% - 17%. Contohnya adalah operasi kulit.

D. *Dirty or Infected Wounds* (Luka kotor atau infeksi), Ada purulen atau abses. Contohnya adalah abses rongga tubuh (De Jong, 2004).

2. 2. 3. Definisi Infeksi Luka Operasi (ILO)

Infeksi Luka Operasi (ILO) adalah infeksi yang terjadi pada daerah pembedahan setelah tindakan pembedahan. Infeksi pada luka operasi manifestasinya berupa : adanya inflamasi, pus, discharge. Bakteri aerob merupakan bakteri patogen penyebab dominan pada kasus infeksi nosokomial khususnya pada infeksi luka operasi (Reksoprawiro, 2005 ; Soeparman, 2006)

2. 2. 3. 1. Faktor yang mempengaruhi terjadinya Infeksi Luka Operasi

Secara umum, resiko terjadinya infeksi luka operasi dipengaruhi oleh keterampilan tim operasi termasuk sifat dan lamanya operasi, penyakit pasien (contohnya diabetes, obesitas) atau usia tua, serta waktu pemberian antibiotik profilaksis yang kurang tepat (Burke JP. 2008 ; Braunwald E *et al*, 2008).

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya ILO ialah :

1) organisme penyebab infeksi (bakteri)

   Bakteri endogen lebih berperan penting daripada bakteri eksogen. Bakteri endogen yang paling banyak berasal dari traktus digestivus. Sumber dari bakteri eksogen ialah tim operasi (ahli bedah, asisten, perawat, anestesis) dan kamar operasi. Lama waktu rawat inap preoperatif juga dapat memudahkan terjadinya ILO.

2) lingkungan terjadinya infeksi (respon lokal)

   Teknik operasi yang bagus dapat memperkecil kemungkinan terjadinya ILO. Operasi yang berlangsung lama dan juga penggunaan kauter pada pembedahan memudahkan terjadinya ILO

3) mekanisme pertahanan tubuh.

   Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh ialah penyakit bedah, penyakit penyerta, serta tindakan pembedahan. Diabetes, usia tua, pemberian transfusi, penggunaan obat steroid atau imunosupresan termasuk kemoterapi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya ILO. Dalam kondisi seperti tersebut perlu pemberian antibiotik profilaksis pada saat pembedahan (Reksoprawiro, 2005).

2. 2. 3. 2. Prinsip umum pemberian profilaksis pembedahan

Prinsip umum pemberian profilaksis pembedahan sebaiknya :

1) Antibiotik aktif melawan patogen penyebab luka bedah yang umum.
2) Efikasi antibiotik terbukti dalam percobaan-percobaan klinis.
3) Konsentrasi antibiotik harus lebih besar daripada kadar hambat minimum.
4) Pemberian sesingkat mungkin, paling efektif dan paling tidak toksik.
5) Antibiotik-antibiotik yang lebih baru yang berspektrum luas dicadangkan untuk terapi infeksi yang resisten (Katzung, 2004)

2. 3. Antibiotika

2. 3. 1. Klasifikasi dan Mekanisme Kerja Antibiotika

Ada tiga cara mengklasifikasikan antibiotik, yaitu berdasarkan sifat antibiotik (bakteriostatik atau bakterisid), berdasarkan target antibiotik pada bakteri, dan berdasarkan struktur kimia antibiotik. Bakterisid adalah sifat antibiotik yang dapat membunuh bakteri, bersifat menetap (*irreversible*), sedangkan bakteriostatik adalah sifat antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri, bersifat sementara (*reversible*). Konsentrasi hambat lebih rendah daripada konsentrasi bakterisid (Mims *et al*, 2004 ; Setiabudi, 2005).

Kadar minimum yang diperlukan antibiotik untuk menghambat pertumbuhan mikroba dan membunuhnya dikenal masing-masing sebagai kadar hambat minimum (KHM) dan kadar bunuh minimum (KBM). Antibiotik seperti golongan aminoglikosida dan makrolid dapat meningkat aktivitasnya dari

bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antibiotiknya ditingkatkan melebihi KHM. Secara umum, obat-obat yang aktif pada dinding sel adalah bakterisid, dan obat-obat yang menghambat sintesis protein adalah bakteriostatik (Setiabudi, 2005 ; Katzung, 2004).

Antibiotik yang bersifat bakteriostatik adalah kloramfenikol dan eritromisin, sedangkan antibiotik yang bersifat bakterisid adalah penisilin, sefalosporin, dan aminoglikosida (dosis besar). Antibiotik yang bersifat bakteriostatik lebih berhasil dalam pengobatan karena menghambat peningkatan jumlah bakteri dalam populasi, dan selanjutnya mekanisme pertahanan host yang akan menangani infeksi bakteri. Tetapi, pada pasien dengan gangguan sistem imun, sebaiknya antibiotik yang digunakan adalah bersifat bakterisid (Istiantoro dkk, 2007).

Pembagian lain juga sering berdasarkan mekanisme atau target kerja antibiotik tersebut pada bakteri yaitu :

a. Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel.
b. Antibiotik yang merusak fungsi membran sel bakteri.
c. Antibiotik yang menghambat sintesis protein.
d. Antibiotik yang menghambat sintesis asam nukleat (Katzung, 2004).

Terapi antimikroba yang didasarkan pada etiologi mikrobiologis disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Terapi antimikroba yang didasarkan pada etiologi mikrobiologis

Bakteri	Spesies	Obat-obat lini pertama	Obat-obat alternative
Gram negatif cocci (aerobic)	*Moraxella catarrhalis*	*Trimethoprim - Sulfa methoxazole, cephalosporin* (generasi kedua-ketiga)	*Erithromycin, quinolone, clarithromycin, azithromycin*
	Neisseria gonorrhoeae	*Ceftriaxone, cefixime, quinolone*	*Spectinomycin, cefoxitin*
	Neisseria meningitidis	*Penicillin G*	*Chloramphenicol Cephalosporin* (generasi ketiga)
Gram negatif batang (aerobic)	*Escherichia coli*	*Cephalosporin* (generasi pertama / kedua), *Trimethoprim - Sulfamethoxazole*	*Quinolone, Aminoglicoside*
	Klebsiella	*Cephalosporin* (generasi pertama / kedua), *Trimethoprim - Sulfamethoxazole*	*Quinolone, Aminoglicoside*
	Proteus	*Cephalosporin* (generasi pertama / kedua), *Trimethoprim - Sulfamethoxazole*	*Quinolone, Aminoglicoside*
	Pseudomonas aeruginosa	Antipseudomonas penicillin *+ Aminoglicoside*	Antipseudomonas penicillin + *quinolone; ceftazidime, imipenem* atau *meropenem, aztreonam + Aminoglicoside*
Gram Positif cocci (aerobic)	*Streptococcus aureus*		
	- Betalactamase negatif	*Penicillin*	*Cephalosporin* (generasi pertama), *vancomycin*
	- Betalactamase positif	*Penicillinase-resistant penicillin (nafcilin, oxacillin, methicillin)*	*Cephalosporin* (generasi pertama), *vancomycin*
	- Methicillin-resistant	*Vancomycin*	*Trimethoprim - Sulfamethoxazole Minocycline*
	Streptococcus Pneumonia	*Penicillin*	*Ceftriaxone, cefotaxime, Vancomycin*, TMP-SMZ, *Erithromycin, Imipenem, Meropenem*
	Streptococcus Pyogenes (group A)	*Penicillin, Clindamycin*	*Erithromycin, Cephalosporin* (generasi pertama)
	Streptococcus Agalactie (group B)	*Penicillin + Aminoglicoside*	*Vancomycin*
	Enterococcus	*Penicillin + Aminoglicoside*	*Vancomycin + Aminoglicoside*
	Viridans Streptococci	*Penicillin*	*Cephalosporin, Vancomycin*

(Katzung, 2004)

2. 3. 2. Antibiotika yang digunakan di ruang Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Dari hasil penelusuran rekam medik pada pasien post operasi di ruang Rawat Inap bagian Bedah dan Kebidanan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Februari sampai Maret 2011 (Andini, 2010 ; Maliku, 2010), antibiotik yang banyak digunakan antara lain :

1. Golongan B-Lactam (Penisilin G & Sefalosporin).

   Penisilin G (benzilpenicillin) adalah terapi utama terhadap infeksi yang disebabkan oleh sejumlah coccus Gram positif dan negatif, basil Gram positif, dan spirokaeta (Mycek, 2001 ; Katzung, 2004)

   Ceftazidim dan Cefotaxim adalah golongan sefalosporin generasi ketiga yang aktif terhadap bakteri Gram negatif seperti *Enterobacter* dan *Providencia* yang dapat mencapai susunan saraf pusat melintasi sawar darah otak. Seperti halnya sefalosporin generasi kedua, sefalosporin generasi ketiga juga dapat dihidrolisasi oleh beta-laktamase kromosomal yang diproduksi oleh bakteri yang memproduksi *cephalosporinase* (Mycek, 2001 ; Katzung, 2004).

   Semua obat β-laktam merupakan penghambat selektif dari sintesis dinding sel bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri saat bakteri melakukan pembelahan. Mekanisme kerja antibiotik β-laktam dapat diringkas sebagai berikut : (1) pengikatan obat pada *Penicillin-binding proteins*, PBPs, (2) penghambatan sintesis dinding sel bakteri karena

reaksi transpeptidase dan sintesis peptidoglikan terganggu, (3) aktivasi enzim proteolitik dinding sel (Istiantoro dkk, 2007)

2. Golongan *Aminoglicoside* (*Gentamycin, Amikacin*)

Obat-obat golongan aminoglikosida seperti gentamisin dan amikasin efektif terhadap bakteri Gram negatif misalnya *Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Enterobacter,* dan *Klebsiella*. Kerja anti bakteri aminoglikosida begitu memasuki sel akan mengikat protein ribosom subunit 30s yang spesifik. Penggunaan kombinasi gentamisin dengan karbenisilin atau tikarsilin (golongan β-laktam) dapat menyebabkan peningkatan sinergisme dan aktivitas bakterisid (Mycek, 2001 ; Katzung, 2004).

3. Golongan Floroquinolon (Ciprofloksasin)

Ciprofloksasin adalah golongan florokuinolon yang paling poten. Ciprofloksasin terutama berguna dalam mengobati infeksi-infeksi yang disebabkan oleh enterobactericeae dan basil Gram negatif lainnya. Ciprofloksasin merupakan alternatif terhadap obat-obatan yang lebih toksik seperti aminoglikosida. Ciprofloksasin juga dapat bekerja sinergis dengan β-laktam (Mycek, 2001)

4. Golongan *Macrolide* (Eritromisin)

Eritromisin efektif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Kerja antibiotik eritromisin dapat bersifat menghambat atau dapat bersifat bakterisid untuk organisme-organisme yang rentan, khususnya pada konsentrasi yang lebih tinggi. Hambatan sintesis protein terjadi melalui ikatan ke RNA ribosom 50S (Katzung, 2004; Jawetz *et al*, 2005).

5. Kloramfenikol

Kloramfenikol berikatan dengan subunit 50S ribosom. Kloramfenikol menghambat ikatan asam amino baru pada rantai peptida yang memanjang, karena kloramfenikol menghambat enzim peptidil transferase (Jawetz *et al*, 2005).

2. 3. 3. Mekanisme Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat bersifat intrinsik atau didapat. Resistensi intrinsik disebabkan bakteri tidak memiliki atau dapat juga mengubah struktur yang menjadi sasaran kerja antibiotik yaitu sintesis dinding sel bakteri, sintesis protein bakteri dan replikasi DNA bakteri. Sebagian besar resistensi yang bersifat dapatan terjadi akibat perubahan genetis kuman (Chambers, 2006 ; Tilton *et al*, 2002 ; Jawetz *et al*, 2005).

Terdapat dua mekanisme resistensi yang didapat, yaitu karena adanya mutasi pada kromosom DNA bakteri, atau terdapat materi genetik baru yang spesifik yang dapat menghambat mekanisme kerja antibiotik. Contoh resistensi yang didapat ialah *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap ceftazidim dan ciprofloxacin, juga *Escherichia coli* yang resisten terhadap ampicillin. Resistensi antibiotik yang didapat dapat bersifat relatif atau mutlak (Petri, 2006).

Gen untuk mekanisme resistensi terletak pada kromosom atau pada DNA ekstrakromosomal yang disebut plasmid. DNA kromosomal bersifat relatif stabil sedangkan DNA plasmid dapat ditransfer dengan mudah dari satu strain ke strain

lainnya, dari satu spesies ke spesies lainnya, atau bahkan dari satu genus ke genus lainnya. Mekanisme pemindahan bahan genetik terjadi secara konjugasi (Jawetz *et al*, 2005 ; Chambers, 2006).

Pseudo-resistance: pada uji kepekaan didapatkan hasil resisten tetapi di dalam tubuh (*in vivo*) masih efektif. Resistensi silang (*cross-resistance*): contoh *Extended-spectrum B-Lactamase* yang diproduksi bakteri yang resisten terhadap ceftazidime menyebabkan resistensi untuk seluruh cephalosporin generasi ke-3 (Petri, 2006).

2. 3. 3. 1. Penetrasi terhadap membran sel

Proses pertama dari aktivitas antibiotik adalah dengan melewati membran sel melalui protein yang disebut kanal porin yang dapat diubah bentuknya oleh beberapa bakteri seperti *Pseudomonas* sp (Billater, 2006).

2. 3. 3. 2. Efflux Pump

Langkah kedua bakteri untuk menghadapi aktivitas antibiotik adalah dengan eliminasi antibiotik dari sitoplasma menggunakan *active efflux pump* (Billater, 2006)

2. 3. 3. 3. Enzim

Ketika berada di dalam membran sel, antibiotik dapat dihambat dengan aktivasi enzim dan menjadikannya inefektif (Billater, 2006)

3. 1. Resistensi terhadap antibiotik golongan β-laktam.

Resistensi terhadap antibiotik golongan β-laktam (terutama pada bakteri Gram-negatif) dapat terjadi karena diproduksinya enzim β-laktamase,

sehingga antibiotik tersebut menjadi inaktif. Ada satu kelompok β-laktamase yang secara tidak sengaja ditemukan pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yaitu *extended spectrum beta lactamases* (ESBLs) karena memberikan kemampuan pada bakteri untuk menghidrolisis cincin β-laktam pada aztreonam, ceftazidim, dan cefotaxim (Petri, 2006; Jawetz *et al*, 2005 ; Istiantoro dkk, 2007).

3. 2. 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 (Hadi U, 2006).

3. 3. Resistensi terhadap makrolid dan linkomisin.

Mekanisme kerja antibiotik ini adalah dengan mengikat ribosom bakteri. Oleh karena adanya perubahan pada ribosom yang disebabkan oleh *enzyme rRNA methylase*, maka tidak terjadi ikatan antibiotik dengan ribosom bakteri (Chambers, 2006; Petri, 2006).

2. 3. 4. Upaya dalam mengatasi resistensi bakteri

Untuk mengatasi resistensi bakteri terhadap berbagai antibiotik lebih lanjut, saat ini Center for Disease Control and Prevention, World Health Organization (WHO), telah melakukan berbagai upaya dan tindakan. Salah satunya adalah melakukan pengawasan/*monitoring* terhadap penggunaan antibiotik (WHO, 2003)

Prinsip pemilihan antibiotik yang baik adalah :

1. Pewarnaan Gram, kultur, dan tes sensitivitas dilakukan sebelum memulai terapi antibiotik.
2. Terapi empirik harus berdasarkan data epidemiologi setempat.
3. Terapi definitif didasarkan pada hasil kultur dan uji sensitivitas.
4. Pemilihan agen, dosis, cara pemberian dan durasi terapi antibiotik yang tepat.
5. Terapi antibiotik yang dipilih harus yang paling efektif, spesifik, paling tidak toksik, dan paling tidak mahal. Lebih disukai antibiotik spektrum sempit.
6. Kombinasi antibiotik sesuai indikasi (WHO, 2003)