

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

Infeksi saluran pernapasan tetap menjadi beban kesehatan global yang besar, dimana infeksi saluran pernapasan bawah menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang substansial, terutama di kalangan lansia dan pasien dengan penyakit penyerta. Sirota dkk. (2025) melaporkan bahwa pada tahun 2023 saja, infeksi saluran pernapasan bawah menyebabkan 2,50 juta kematian dan 98,7 juta tahun hidup yang disesuaikan dengan kecacatan (DALY), dengan anak-anak di bawah usia lima tahun dan orang dewasa berusia 70 tahun ke atas menanggung proporsi beban tertinggi. Beban ini semakin diperparah oleh resistensi antimikroba (AMR) dimana beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa terapi antibiotik empiris yang tidak tepat terus terjadi pada sebagian besar kasus infeksi saluran pernapasan, yang menggarisbawahi perlunya diagnosis mikrobiologis yang akurat dan strategi pengobatan yang berdasarkan informasi resistensi (Jarjoui et al. 2026; Li et al. 2025).

Sputum, sebagai spesimen non-invasif dan mudah diakses secara klinis, memainkan peran sentral dalam mengatasi tantangan ini. Sputum memungkinkan identifikasi mikroorganisme penyebab, penilaian proses inflamasi, dan pemantauan perkembangan penyakit, dan hasil kultur sputum sangat penting untuk memandu terapi antimikroba, terutama pada pasien rawat inap yang berisiko terinfeksi oleh organisme resisten (Bryer et al. 2025). Namun, interpretasi hasil kultur sputum memerlukan kehati-hatian karena potensi kontaminasi spesimen, variabilitas

kualitas sampel, dan pengaruh paparan antibiotik sebelumnya. Pola resistensi yang diidentifikasi dari isolat dahak sangat bervariasi tergantung pada karakteristik pasien, riwayat paparan antibiotik, dan pengaturan perawatan kesehatan, dengan organisme resisten *multidrug* secara tidak proporsional diisolasi dari pasien rawat inap (Jarjoui et al. 2026). Oleh karena itu, data kerentanan lokal yang diperoleh dari isolat sputum sangat penting untuk mengembangkan *antibiogram* spesifik institusi yang mendukung terapi empiris berbasis bukti.

1. Manifestasi Klinis Infeksi Saluran Pernapasan Bawah

Salah satu manifestasi klinis infeksi saluran pernapasan bawah adalah pneumonia. Pneumonia adalah kondisi fisiologis yang disebabkan oleh inflamasi terhadap infeksi pada parenkim paru-paru, ditandai dengan eksudat alveolar, konsolidasi radiologis, dan gangguan pertukaran gas (Murray, dkk., 2021). Pneumonia umumnya diklasifikasikan berdasarkan tempat terinfeksi yaitu pneumonia yang didapat di komunitas (*Community Acquired Pneumonia*, CAP), pneumonia yang didapat di rumah sakit (*Hospital Acquired Pneumonia*, HAP), dan pneumonia terkait ventilator (*Ventilator Associated Pneumonia*, VAP). VAP merupakan subtype HAP yang terjadi setelah penggunaan ventilasi mekanis yang biasanya terjadi di rumah sakit (Murray, dkk., 2021). HAP membawa risiko komplikasi, morbiditas, dan mortalitas yang lebih tinggi daripada CAP, dan penanganannya sangat bergantung pada cakupan antibiotik empiris yang luas berdasarkan antibiogram rumah sakit dan risiko resistensi individu

(Kumar, Abbas, dan Aster, 2021; Loscalzo dkk., 2022)

2. Etiology Pneumonia

Menurut tinjauan sistematis (Shoar dan Musher, 2020), CAP paling sering disebabkan oleh *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan bakteri atipikal. Berdasarkan data dari 8 rumah sakit rujukan di seluruh Indonesia, Burhan dkk. (2022) menyatakan bahwa etiologi HAP didominasi oleh bakteri Gram-negatif, dengan *K. pneumoniae* sebagai patogen yang paling sering diisolasi di hampir semua rumah sakit yang diteliti, *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* secara konsisten muncul sebagai organisme penyebab utama di berbagai wilayah. Dengan demikian, beberapa jenis bakteri dapat menyebabkan pneumonia, tetapi bakteri Gram-negatif sangat erat kaitannya dengan HAP.

3. Identifikasi Patogen Penyebab Pneumonia

Identifikasi patogen bakteri pada pasien pneumonia dan infeksi saluran pernapasan bawah lainnya umumnya didasarkan pada kultur yang dilakukan pada spesimen pernapasan berkualitas tinggi. Sebelum melakukan kultur, sampel sputum harus dievaluasi dengan pewarnaan Gram untuk menilai kualitas spesimen, dengan sampel yang dapat diterima mengandung banyak leukosit polimorfik dan sel epitel skuamosa minimal, yang menunjukkan kontaminasi terbatas dari flora saluran pernapasan atas (Ogawa dkk., 2020) Pertumbuhan bakteri yang diperoleh dari spesimen kemudian diidentifikasi menggunakan metode mikrobiologi konvensional

atau sistem identifikasi otomatis, dan pengujian sensitivitas antimikroba dilakukan untuk memandu terapi. Nilai diagnostik kultur sputum paling besar ketika spesimen dikumpulkan sebelum pemberian antibiotik dan ketika hasil kultur diinterpretasikan bersamaan dengan temuan klinis dan radiologis untuk membedakan infeksi sebenarnya dari kolonisasi. (Torres dkk., 2017)

4. *Antimicrobial Susceptibility*

Antimicrobial susceptibility atau kerentanan antimikroba menggambarkan tingkat penghambatan atau pembunuhan mikroorganisme oleh agen antimikroba pada konsentrasi yang dapat dicapai di lokasi infeksi dengan dosis klinis standar. *Antimicrobial susceptibility* bukanlah sifat biologis absolut, tetapi klasifikasi farmakodinamik. (Barnes dkk., 2023; Gajic dkk., 2022). Di laboratorium, kerentanan dinilai secara formal melalui pengujian kerentanan antimikroba (AST), yang sangat penting untuk mendeteksi strain resisten, memandu pemilihan antibiotik, dan memberikan informasi untuk pengambilan keputusan pengelolaan antibiotik (Kadeřábková dkk., 2024). Terdapat tiga klasifikasi utama kerentanan yaitu *Susceptable*, *Intermediate*, dan *Resistant*.

a. *Susceptable*

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) mengklasifikasikan isolat bakteri sebagai *Susceptable* (S) ketika terapi dosis standar diharapkan mencapai keberhasilan klinis (CLSI, 2024).

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST mengklasifikasikan isolat sebagai *Susceptible* (S) ketika dosis standar cukup untuk keberhasilan terapi (EUCAST, 2026).

b. *Intermediate*

CLSI mengklasifikasikan isolat bakteri sebagai *Intermediate* (I) jika hasil uji sensitivitas yang berada di antara ambang batas sensitif dan resisten. Hal tersebut menunjukkan bahwa keberhasilan terapi mungkin terjadi ketika konsentrasi obat yang lebih tinggi tercapai di lokasi infeksi atau ketika digunakan rejimen dosis yang lebih tinggi dari standar (CLSI, 2024). EUCAST telah mendefinisikan ulang kategori "I" sebagai *Susceptible, Increased Exposure* (Sensitif, Paparan Meningkat), menekankan bahwa isolat tersebut harus dianggap dapat diobati asalkan paparan terhadap agen antimikroba dioptimalkan melalui peningkatan dosis, infus yang lebih lama, pemberian yang lebih sering, atau distribusi obat yang menguntungkan ke lokasi infeksi (EUCAST, 2026).

c. *Resistant*

CLSI mendefinisikan resistensi sebagai kemampuan mikroorganisme untuk menahan konsentrasi antimikroba yang dapat dicapai dalam tubuh menggunakan dosis terapeutik normal, sehingga keberhasilan pengobatan menjadi tidak mungkin (CLSI, 2024). EUCAST mendefinisikan kategori *Resistant* (R) sebagai indikasi probabilitas kegagalan pengobatan yang tinggi bahkan ketika peningkatan paparan

terhadap agen antimikroba dicapai melalui dosis yang lebih tinggi, interval pemberian dosis yang diubah, infus yang diperpanjang, atau peningkatan penetrasi obat di lokasi infeksi. (EUCAST 2026)

5. Pengukuran *Susceptability*

Minimum Inhibitory Concentration (MIC) adalah konsentrasi terendah dari agen antimikroba yang sepenuhnya menghambat pertumbuhan bakteri yang terlihat dalam kondisi laboratorium standar setelah inkubasi semalaman (Kadeřábková, dkk., 2024). MIC adalah pengukuran standar emas aktivitas antibiotik dan merupakan dasar klasifikasi *Susceptability* dimana MIC organisme dibandingkan dengan *clinical breakpoint* untuk menetapkan kategori S, I, atau R (Barnes dkk., 2023).

Data MIC mendukung analisis pencapaian target farmakodinamik yang menentukan apakah dosis standar atau yang dioptimalkan mencapai konsentrasi obat yang cukup di lokasi infeksi. CLSI dan EUCAST menggunakan data MIC untuk menetapkan dan merevisi *clinical breakpoint* dengan analisis *epidemiological cut-off value* (ECOFF) (CLSI, 2024; EUCAST, 2026)). Metode referensi untuk penentuan MIC adalah mikrodilusi kaldu, di mana bakteri terpapar pengenceran ganda serial dari setiap antimikroba, dan konsentrasi terendah yang tidak menunjukkan kekeruhan dicatat sebagai MIC.

6. *Clinical Breakpoint*

Clinical Breakpoint adalah ambang batas MIC yang ditentukan yang memisahkan kategori kerentanan dengan probabilitas keberhasilan pengobatan klinis yang berbeda, menerjemahkan pengukuran laboratorium kontinu menjadi keputusan persepsian yang dapat ditindaklanjuti (Barnes et al. 2023). *Breakpoint* diperoleh dari tiga sumber data terintegrasi yaitu analisis pencapaian target farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD), data distribusi MIC yang mendefinisikan ECOFF antara populasi tipe liar dan resisten, dan data hasil klinis (CLSI, 2024; EUCAST, 2026).

7. *Antimicrobial Resistance (AMR)*

a. Definisi

Resistensi antimikroba (*antimicrobial resistance/AMR*) merupakan kondisi ketika mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit mengalami kemampuan untuk bertahan hidup atau berkembang biak meskipun terpapar obat antimikroba yang sebelumnya efektif untuk membunuh atau menghambat pertumbuhannya, sehingga menyebabkan penurunan efektivitas terapi dan peningkatan risiko kegagalan pengobatan (World Health Organization, 2023). Fenomena ini terjadi karena mikroorganisme mengalami perubahan genetik, baik melalui mutasi spontan maupun akuisisi gen resistensi melalui transfer gen horizontal, yang memungkinkan mereka menonaktifkan obat, mengubah target obat, atau mengeluarkan obat dari dalam sel (Center for Disease Control and Prevention, 2024).

b. Situasi AMR di Indonesia

Di Indonesia, AMR menimbulkan kekhawatiran nasional yang semakin meningkat; data dari Institut Metrik dan Evaluasi Kesehatan menunjukkan bahwa pada tahun 2019 sekitar 34.500 kematian secara langsung disebabkan oleh AMR, dengan lebih dari 133.000 kematian terkait dengan infeksi resisten secara keseluruhan (IHME, 2023). Studi pengawasan nasional dan regional lebih lanjut melaporkan tingkat resistensi yang tinggi di antara patogen umum di rumah sakit Indonesia, termasuk *Enterobacterales* penghasil *beta-laktamase* spektrum luas (ESBL), yang mencerminkan peningkatan konsumsi antimikroba dan tantangan dalam implementasi tata kelola (WHO, 2023).

8. Mekanisme Resistensi

Mekanisme utama resistensi antibiotik dapat diringkas menjadi lima proses kunci: penurunan permeabilitas, pengeluaran aktif antibiotik, modifikasi target antibiotik, pengabaian target, dan inaktivasi enzimatis antibiotik. Mekanisme ini memungkinkan bakteri untuk bertahan hidup dari paparan antimikroba dan dapat terjadi secara individual atau kombinasi, yang dapat menghasilkan organisme resisten *multidrug* (MDR) (Baweja dkk., 2025).

a. Penurunan permeabilitas

Penurunan permeabilitas terjadi ketika bakteri mengurangi masuknya antibiotik ke dalam sel, biasanya melalui perubahan, kehilangan, atau penurunan regulasi protein porin di membran luar.

Mekanisme ini sangat penting pada bakteri Gram-negatif, di mana perubahan pada porin mengurangi penetrasi β -laktam dan antibiotik lainnya, sehingga menurunkan konsentrasi obat intraseluler dan membatasi aktivitas antimikroba.

b. Pengeluaran aktif

Mekanisme ini melibatkan protein transpor yang terkait dengan membran yang dikenal sebagai *efflux pumps* yang mengeluarkan antibiotik dari sel bakteri sebelum mencapai konsentrasi intraseluler yang efektif. Sistem efluks seperti keluarga *Resistance-Nodulation-Division* (RND), *Major Facilitator Superfamily* (MFS), dan *Multidrug and Toxic Compound Extrusion* (MATE) dapat menghilangkan beberapa kelas antibiotik, yang secara signifikan berkontribusi pada resistensi multidrug.

c. Modifikasi target

Bakteri dapat mengubah struktur molekuler situs pengikatan antibiotik, mencegah interaksi obat yang efektif. Contohnya termasuk metilasi RNA ribosom, mutasi pada DNA *gyrase*, dan perubahan pada protein pengikat penisilin, yang semuanya mengurangi afinitas antibiotik sambil memungkinkan fungsi seluler penting untuk terus berlanjut.

d. Pengabaian target

Bakteri dapat mensintesis protein alternatif atau jalur metabolisme yang melakukan fungsi biologis yang sama dengan target yang dihambat antibiotik. Contoh klasik adalah produksi protein pengikat penisilin afinitas rendah PBP2a yang dikodekan oleh gen *mecA* pada *methicillin-resistant S. aureus* resisten metisilin (MRSA), yang memungkinkan sintesis dinding sel untuk terus berlanjut meskipun terpapar β -laktam.

e. Inaktivasi antibiotik

Bakteri memproduksi enzim yang secara kimiawi memodifikasi atau menghancurkan agen antimikroba. Contoh yang paling menonjol adalah produksi β -laktamase, yang menghidrolisis cincin β -laktam penisilin, sefalosporin, dan obat-obatan terkait. Enzim lain, seperti enzim pengubah aminoglikosida, memberikan resistensi dengan menambahkan gugus kimia yang mencegah pengikatan antibiotik secara efektif ke targetnya.

9. Uji Antibiotik

Ada beberapa cara untuk mengidentifikasi dan menguji sensitifitas isolat bakteri. Secara tradisional, para tenaga medis mengisolasi, menguji biokimia dan antibiotik secara manual untuk mengidentifikasi dan menguji sensitifitas. Saat ini, sebagian besar rumah sakit berukuran sedang hingga besar mengandalkan sistem otomatis. Salah satu sistem otomatis tersebut adalah instrumen *BD Phoenix M50*. Instrumen *BD Phoenix* melakukan pengujian sensitivitas antimikroba menggunakan panel spesifik organisme

yang dirancang untuk bakteri gram-positif dan gram-negatif. Setiap panel berisi rentang antibiotik yang telah ditentukan sebelumnya dengan berbagai konsentrasi untuk menentukan konsentrasi penghambatan minimum.

a. PMIC Gram Positive Pannels

Untuk organisme Gram-positif seperti *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, dan *Enterococcus spp.*, sistem *BD Phoenix* umumnya menguji *beta-laktam*, *glikopeptida*, *lipopeptida*, *oksazolidinon*, dan agen lain yang relevan secara klinis. Antibiotik ini biasanya mencakup *penisilin*, *oksasilin*, atau *sefoksitin* untuk skrining resistensi *metisilin*, *ampisilin*, *amoksisilin klavulanat*, *vankomisin*, *teikoplanin*, *linezolid*, *daptomisin*, *klindamisin*, *eritromisin*, *tetrasiklin*, *trimetoprim sulfametoksazol*, dan *fluoroquinolone* seperti *Levofloxacin* atau *siprofloksasin*. Sistem ini juga mengevaluasi resistensi *aminoglikosida* tingkat tinggi pada spesies *Enterococcus* bila sesuai.

b. NMIC Gram Negative Pannels

Untuk organisme Gram-negatif seperti *Enterobacterales spp.*, *P. aeruginosa*, dan *A. baumannii*, sistem *BD Phoenix* menguji spektrum luas *beta-laktam*, *karbapenem*, *aminoglikosida*, *fluoroquinolone*, dan agen lain yang relevan dengan patogen resisten. Antibiotik ini umumnya meliputi *ampisilin*, *amoksisilin klavulanat*, *piperasilin tazobaktam*, *sefazolin*, *sefuroksim*, *seftriakson*, *seftazidim*, *sefepim*, *aztreonam*, *imipenem*, *meropenem*, *ertapenem*, *gentamisin*, *amikasin*,

tobramisin, siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim sulfametoksazol, kolistin, dan tigesiklin. Penyertaan *karbapenem* memungkinkan sistem untuk mendukung deteksi organisme resisten *karbapenem*.

c. Deteksi fenotipe resistensi

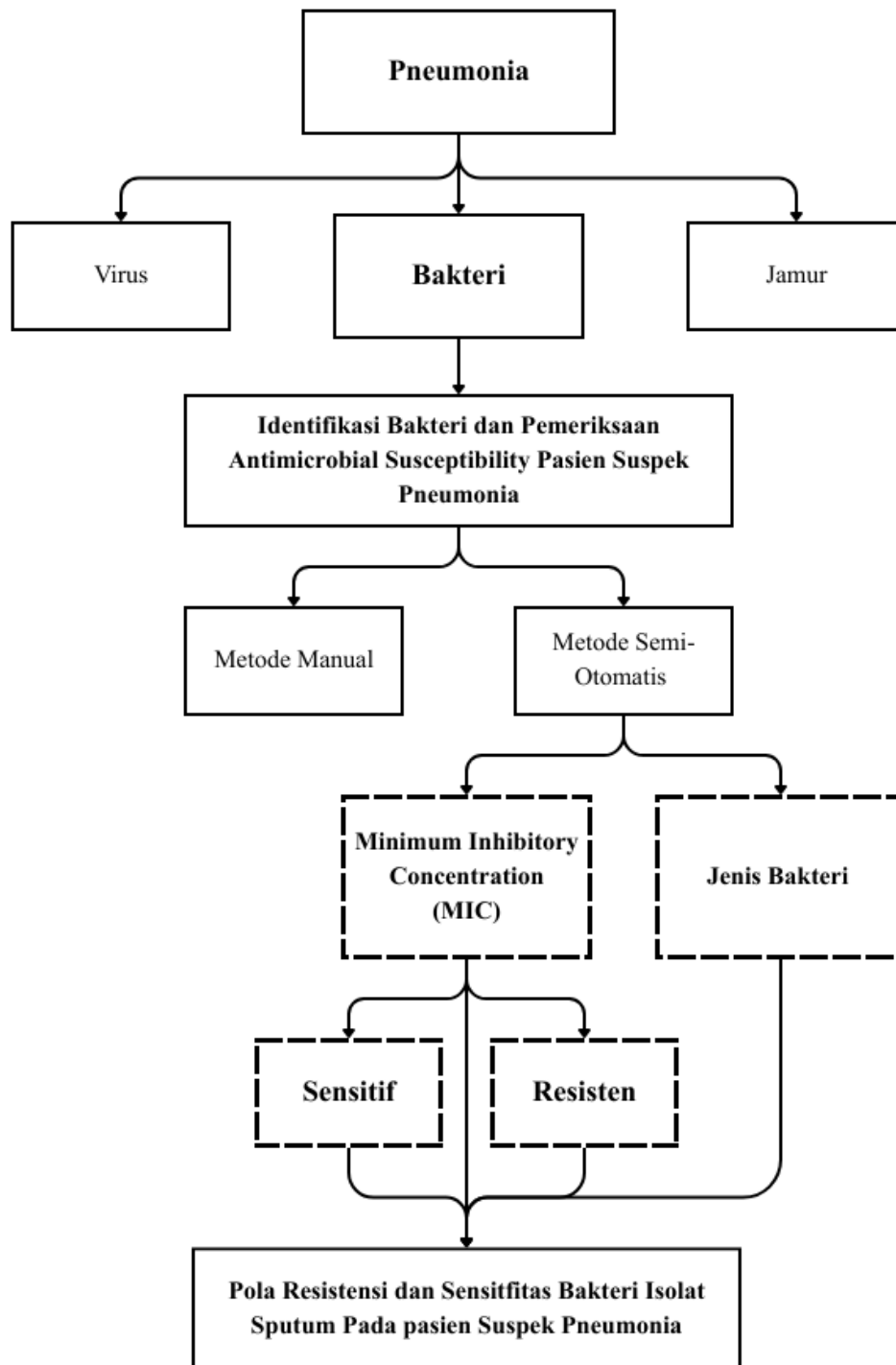
Selain melaporkan nilai MIC dan kategori kerentanan, sistem *BD Phoenix* menggabungkan aturan ahli dan algoritma interpretatif yang membantu mengidentifikasi mekanisme resistensi seperti produksi *beta-laktamase* spektrum luas, resistensi metisilin pada *Staphylococcus aureus*, resistensi vankomisin pada *Enterococcus*, dan penurunan kerentanan *karbapenem* yang menunjukkan produksi *Karbapenemase*. Interpretasi ini mendukung pengambilan keputusan klinis dini, meskipun pengujian konfirmasi mungkin masih diperlukan sesuai dengan kebijakan laboratorium.

d. Variabilitas panel dan pemilihan laboratorium

Antibiotik yang tepat yang diuji oleh sistem *BD Phoenix* bergantung pada jenis panel yang dipilih oleh laboratorium, formularium lokal, dan pola resistensi regional. Tidak semua antibiotik termasuk dalam setiap panel, dan agen tertentu atau obat-obatan baru mungkin memerlukan pengujian tambahan menggunakan metode manual atau referensi.

B. Kerangka Teori

Kerangka teori pada penelitian ini ditunjukkan pada gambar 1. di bawah ini



Gambar 1 Kerangka Teori

C. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana pola resistensi bakteri isolat sputum terhadap antibiotik pada pasien yang diuji menggunakan alat *BD Phoenix* di Rumah Sakit Umum Daerah Panembahan Senopati dalam periode 2022–2025? Apakah ada perubahan signifikan resistensi bakteri isolat sputum terhadap antibiotik pada pasien yang diuji menggunakan alat *BD Phoenix* di Rumah Sakit Umum Daerah Panembahan Senopati dari tahun ke tahun dalam periode 2022-2025?