

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pneumonia

1. Definisi

Pneumonia adalah proses peradangan di paru-paru karena infeksi dimana terdapat konsolidasi yang disebabkan pengisian rongga alveoli oleh eksudat (Somantri 2008). Pneumonia secara klinis didefinisikan sebagai suatu peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, atau jamur. Pneumonia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tidak termasuk. Peradangan paru yang disebabkan oleh nonmikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain) disebut pneumonitis (PDPI 2003).

Pneumonia yang disebabkan oleh *Klebsiella sp.* merupakan bentuk pneumonia yang jarang, sifatnya berat, dan berhubungan dengan angka kesakitan dan angka kematian khususnya terjadi pada penderita yang lemah atau tua (Gillespie & Bamford 2009; PDPI 2014). Sputum yang dihasilkan oleh penderita dengan pneumonia *Klebsiella* biasanya kental dan lengket. Sinar X dada dapat menunjukkan infiltrat lobar atau lobular (Irianto 2013).

Mikroorganisme yang menyebabkan pneumonia biasanya masuk secara inhalasi atau aspirasi. Saluran napas bagian atas dan bawah umumnya ditemukan mikroorganisme yang sama. Manusia dalam keadaan tubuh yang sehat tidak terjadi pertumbuhan mikroorganisme di paru. Keadaan ini disebabkan oleh mekanisme pertahanan paru. Mikroorganisme dapat berkembang biak dan menimbulkan penyakit apabila terjadi ketidakseimbangan daya tahan tubuh (PDPI 2003).

Paru-paru terdiri atas ribuan bronchi dimana tersusun banyak bronkioli yang tiap-tiap ujungnya berakhir pada alveoli. Alveoli merupakan tempat terjadinya pertukaran oksigen dan karbon dioksida, kapiler-kapiler pembuluh darah terdapat di dalamnya. Seseorang yang sedang menderita pneumonia, nanah (pus) dan cairan mengisi alveoli tersebut dan menyebabkan kesulitan penyerapan oksigen sehingga terjadi kesulitan bernapas (Kemenkes RI 2012).

Kemenkes RI (2017) menyebutkan bahwa pneumonia rentan menyerang anak-anak usia kurang dari 2 tahun, usia lanjut lebih dari 65 tahun, dan orang-orang dengan status malnutrisi atau gangguan imunologi. Pneumonia dapat menyerang semua umur di semua wilayah Indonesia.

2. Epidemiologi

Penyakit pneumonia termasuk dalam penyebab kematian nomor 6 di Indonesia, nomor 9 di Brunei, nomor 7 di Malaysia, nomor 3 di Singapura, nomor 6 di Thailand, dan nomor 3 di Vietnam. Pneumonia di Indonesia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit dengan proporsi kasus 53,95% laki-laki dan 46,05% perempuan (PDPI 2014).

Penyakit pneumonia penyebabnya sulit ditemukan dan memerlukan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasilnya, pneumonia dapat menyebabkan kematian apabila tidak segera diobati. RSUD Dr. Soetomo di Surabaya didapatkan data sekitar 180 pneumonia dengan angka kematian antara 20-35%. Pneumonia menduduki peringkat keempat dan sepuluh penyakit terbanyak yang dirawat per tahun (PDPI 2003). Jumlah kematian pasien pneumonia tahun 2012 di RSUD Dr. Moewardi menunjukkan angka 23 pasien dari jumlah 158 pasien yang dirawat inap (PDPI 2014). Penemuan pneumonia balita pada tahun 2015 terjadi peningkatan menjadi 63,45% dan menjadi 65,27% pada tahun 2016 (Kemenkes RI 2017).

3. Klasifikasi

Pneumonia berdasarkan lingkungan penyebabnya diklasifikasikan menjadi:

3.1. Community Acquired Pneumonia (CAP). CAP merupakan pneumonia yang terjadi ketika pasien tidak ada kontak dengan fasilitas kesehatan. Pneumonia ini didapatkan dari komunitas (Dipiro *et al.* 2016). Mikroorganisme yang menyebabkan CAP antara lain *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, dan *Klebsiella sp.* (Agmy *et al.* 2013; PDPI 2014). Bakteri penyebab CAP berdasarkan penelitian salah satunya adalah *Klebsiella sp.* (Khalil *et al.* 2013). Data dari RSUD Dr. Moewardi tahun 2012 menunjukkan bahwa kuman yang menyebabkan CAP terbanyak di ruang rawat inap adalah *Klebsiella sp.* (39,78%), *Acinetobacter baumanii* (31,18%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (11,83%) (PDPI 2014).

3.2. Hospital Acquired Pneumonia (HAP). HAP merupakan pneumonia yang terjadi setelah 48 jam individu masuk rumah sakit (Anderson *et al.* 2012; Dipro *et al.* 2016). HAP sebagai penyebab utama kematian dari infeksi rumah sakit dan paling sering terjadi diantara pasien ICU (Franquet 2015). Bakteri yang menyebabkan HAP berdasarkan penelitian antara lain *MRSA*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *MSSA*, dan *Klebsiella sp.* (Agmy *et al.* 2013). Penelitian lain juga menunjukkan bakteri *Klebsiella sp.* sebagai penyebab dari HAP (Eida *et al.* 2015; Djordjevic *et al.* 2017).

3.3. Ventilator Associated Pneumonia (VAP). VAP merupakan pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanis (Anderson *et al.* 2012; Dipro *et al.* 2016). Mikroorganisme yang menyebabkan VAP antara lain *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacteriaceae*. Bakteri penyebab VAP berdasarkan penelitian salah satunya adalah *Klebsiella sp.* (Eida *et al.* 2015; Djordjevic *et al.* 2017).

4. Etiologi

Pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri, virus, atau jamur. Laporan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan pada pemeriksaan sputum penderita pneumonia dari beberapa kota di Indonesia adalah bakteri Gram negatif. Bakteri Gram negatif penyebab pneumonia salah satunya adalah *Klebsiella sp.* (PDPI 2014).

Pneumonia berdasarkan studi mikrobiologik sering disebabkan oleh bakteri *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* (Chisholm-Burns *et al.* 2016). Bakteri lain juga dapat menyebabkan pneumonia seperti *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumanii*, *Mycoplasma pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. Pneumonia disebabkan oleh virus seperti *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), virus influenza tipe A dan B, *Parainfluenza*, dan *Adenovirus*. Pneumonia disebabkan oleh jamur seperti *Histoplasmosis* dan *Blastomycosis*. Pneumonia dapat juga disebabkan oleh bahan kimia, radiasi, dan aspirasi bahan toksik (PDPI 2014).

5. Gejala

Pneumonia biasanya didahului dengan infeksi saluran napas atas akut selama beberapa hari. Gejala lainnya dapat berupa demam, menggigil, suhu tubuh meningkat dapat mencapai 40°C, sesak napas, dan nyeri dada. Misnadiarly (2008) menyatakan bahwa gejala pneumonia meliputi pasien batuk dengan dahak mukoid atau purulen kadang-kadang disertai darah, foto toraks menunjukkan infiltrasi melebar, adanya tanda konsolidasi paru, suara napas bronkial dan ronki. Pemeriksaan kardiovaskuler akan didapatkan gejala takikardi dan pada pemeriksaan neurologis terdapat nyeri kepala, gelisah, susah tidur. Gejala ekstrapulmonal seperti mual, diare, mialgia, dan atralgie. Leukositosis terutama sel PMN dan rendahnya O₂ arteri tampak pada pemeriksaan laboratorium (Sukandar *et al.* 2013).

6. Diagnosa

Diagnosa penderita dilakukan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang meliputi adanya infiltrat baru di paru, demam, status pernapasan memberat, sekret kental, dan ada neutrofil (Sukandar *et al.* 2013).

Dipiro *et al.* (2016) menyatakan bahwa diagnosa penyakit pneumonia antara lain adalah sebagai berikut:

6.1. Gambaran klinis. Demam, menggigil, dispnea, batuk produktif dengan sputum berwarna atau berdarah, dan nyeri dada merupakan gambaran klinis yang biasanya terjadi pada penderita pneumonia. Gambaran klinis lainnya seperti takikardia, takipnea, dan sesak napas. Pemeriksaan fisis dada dipengaruhi pada luas dari lesi di paru-paru.

6.2. Pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang utama untuk menegakkan diagnosis yaitu dilakukannya radiografi toraks. Radiografi toraks hanya menunjukkan arah diagnosis etiologi tidak dapat menentukan secara khas penyebab pneumonia. Pemeriksaan penunjang lainnya dengan melakukan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui peningkatan jumlah leukosit dengan dominasi sel PMN dan O₂ arteri rendah. Pemeriksaan kultur darah dan dahak dapat digunakan untuk menentukan diagnosis etiologi.

7. Penatalaksanaan Terapi

Pengobatan pneumonia bertujuan untuk eradikasi patogen dan penyembuhan klinis, serta menurunkan morbiditas. Pengobatan terdiri atas terapi antibiotik dan suportif (Sukandar *et al.* 2013). Terapi antibiotik yang tepat harus dimulai secepatnya. Pneumonia yang disebabkan oleh bakteri tata laksananya sama seperti infeksi pada umumnya yaitu dengan pemberian antibiotika yang dimulai secara empiris dengan antibiotika spektrum luas sambil menunggu hasil kultur. Pneumonia berat memerlukan rawat inap dengan pemberian antibiotik seperti sefalosporin generasi tiga dan makrolida. Infeksi yang lebih ringan dapat diobati dengan amoksisilin dan/ atau makrolida (Gillespie & Bamford 2009).

Bakteri basil Gram negatif tertentu seperti *Klebsiella sp.* terkadang ditemukan ESBL sebagai kemampuan tambahan untuk menghidrolisis β -laktam milik antibiotik (Brooks *et al.* 2012). Elliott *et al.* (2013) menyatakan bahwa bentuk pertahanan diri *Klebsiella sp.* yaitu dengan memproduksi β -laktamase sehingga resisten terhadap antibiotik golongan aminopenisilin yaitu ampisilin. Sefalosporin (misalnya sefotaksim dan seftriakson), penisilin stabil β -laktamase, dan aminoglikosida (misalnya gentamisin dan amikasin) sering digunakan untuk mengobati infeksi bakteri *Klebsiella sp.* tetapi adanya galur-galur resistensi yang terus berkembang dapat membatasi pilihan antibiotik.

Pilihan antibiotika untuk pneumonia salah satunya adalah amoksisilin (Johns Hopkins Medicine 2015; Rochester Nursing Home Collaborative 2016). SWAB/NVALT (2017) menjelaskan pengobatan untuk pneumonia yang disebabkan oleh *Klebsiella sp.* direkomendasikan menggunakan amoksisilin-klavulanat. Pengobatannya dapat juga digunakan seftriakson, meropenem (Chisholm-Burns *et al.* 2016), dan siprofloxasin (Depkes RI 2005). Penyakit pneumonia akibat *Klebsiella sp.* dapat diberikan sefalosporin sebagai urutan obat pilihan pertama, kedua adalah siprofloxasin, dan ketiga adalah penisilin ditambah inhibitor penisilin (Goodman & Gilman 2012). Meropenem hanya diberikan dalam terapi lini ketiga untuk infeksi oleh kuman penghasil ESBL (Menkes RI 2017).

B. *Klebsiella sp.*

Genus *Klebsiella* memiliki sejumlah spesies, seperti *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis* (Engelkirk & Duben-Engelkirk 2008), *K. aerogenes*; spesies-spesies ini dipisahkan berdasarkan tes biokimia (Elliott *et al.* 2013). *Klebsiella sp.* merupakan bakteri Gram negatif famili dari *Enterobacteriaceae*, cepat memfermentasi laktosa, koloni sangat berlendir, memperlihatkan pertumbuhan yang mukoid, nonmotil, dengan kapsul polisakarida yang besar, dan biasanya memberikan hasil yang positif pada pemeriksaan lisin dekarboksilase dan sitrat (Brooks *et al.* 2012).

1. Sistematika

Sistematika *Klebsiella sp.* berdasarkan *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) adalah sebagai berikut:

Kerajaan	: <i>Bacteria</i>
Divisi	: <i>Proteobacteria</i>
Kelas	: <i>Gammaproteobacteria</i>
Ordo	: <i>Enterobacteriales</i>
Famili	: <i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Klebsiella</i>



Gambar 1. *Klebsiella sp.*

2. Morfologi dan Sifat

Klebsiella sp. berbentuk batang pendek dengan susunan menyebar (Rajeshwari *et al.* 2009). Bakteri ini merupakan bakteri yang bersifat patogen oportunistik termasuk dalam Gram negatif, memiliki ukuran 0,5-0,5 x 1,2 μ . Bakteri ini memiliki kapsul, tetapi tidak membentuk spora. *Klebsiella sp.* tidak memiliki

flagel sehingga tidak mampu bergerak tetapi mampu memfermentasikan karbohidrat membentuk asam dan gas. Berdasarkan kebutuhannya akan oksigen, *Klebsiella* sp. merupakan bakteri fakultatif anaerob. *Klebsiella* sp. dapat memfermentasikan laktosa (Anderson 2007; Engelkirk & Duben-Engelkirk 2008). Kapsul polisakarida yang mengelilingi bakteri ini melindungi terhadap aksi fagositosis, serta mampu menempel dan berkoloniasi di saluran napas (Radji 2011).

3. Patogenesis dan Patologi

Mikroorganisme bisa masuk ke saluran pernapasan bagian bawah melalui tiga rute yaitu dihirup sebagai partikel aerosol, memasuki paru melalui aliran darah dari daerah tempat infeksi di *extrapulmonary*, atau melalui aspirasi orofaring (Dipiro *et al.* 2016). Spesies *Klebsiella* terdapat pada sekitar 5% individu normal di dalam saluran napas dan feses. Bakteri tersebut dapat menyebabkan penyakit salah satunya pneumonia bakterialis. *Klebsiella* sp. menyebabkan konsolidasi pada paru, infeksi saluran kemih, dan bakteremia dengan lesi fokal pada pasien dengan kelemahan umum. Bakteri enterik lain juga dapat menyebabkan pneumonia. Spesies ini termasuk dalam sepuluh besar patogen bakterialis yang menyebabkan infeksi nosokomial (Brooks *et al.* 2012).

Patogenisitas *Klebsiella* sp. ditentukan melalui produksi kapsul dan endotoksin. *Klebsiella* sp. dijumpai tersebar luas di lingkungan dan sebagai flora usus manusia dan hewan mamalia lain. Infeksi sering bersifat oportunistik dan terjadi pada pasien rawat inap, terutama di unit perawatan intensif. Penyakit yang disebabkan oleh *Klebsiella* sp. dapat berupa pneumonia, infeksi traktus urinarius dan luka, serta meningitis neonatal (Elliott *et al.* 2013). Organisme ini menjadi patogen bila mencapai jaringan di luar saluran pencernaan, khususnya saluran kemih, saluran empedu, paru-paru, peritoneum, atau selaput otak, menyebabkan peradangan pada tempat-tempat tersebut. Daya tahan tubuh tidak cukup baik, khususnya pada bayi yang baru lahir, pada usia lanjut, pada stadium terminal penyakit-penyakit lain, setelah penekanan imun, atau dengan kateterisasi vena atau uretra yang terus menerus, *Klebsiella* sp. dapat mencapai aliran darah dan menyebabkan sepsis (keadaan dimana tubuh bereaksi hebat terhadap bakteria atau

mikroorganisme lain). Kepekaan yang tinggi terhadap sepsis *Klebsiella sp.* pada masa neonatal dapat disebabkan karena tidak adanya antibodi bakterisidal IgM. *Klebsiella sp.* mengakibatkan konsolidasi nekrosis hemoragik yang luas pada paru-paru, apabila tidak segera diobati mempunyai risiko kematian yang tinggi (40-90%). Kuman ini juga menyebabkan infeksi saluran kemih atau interitis pada anak-anak dan bakteremia dengan lesi-lesi fokal pada penderita yang lemah. Organisme koliform lainnya juga dapat menyebabkan pneumonia (Brooks *et al.* 2012).

4. Gambaran Klinis

Manifestasi klinik kasus pneumonia yang disebabkan oleh *Klebsiella sp.* biasanya panas, nyeri di dada, dan dahak akan berwarna merah coklat. Abses pada paru bisa terjadi akibat sejumlah bakteri yang tidak terfagosit karena kapsul yang dimiliki *Klebsiella*. Kapsul ini juga akan menyebabkan kesulitan di dalam pengobatan (Iskamto 2009). Rontgen toraks menunjukkan konsolidasi lobus dan pada kasus berat dapat terjadi hipoksia (Elliott *et al.* 2013).

5. Daya Tahan Bakteri

Klebsiella sp. membentuk kapsul besar yang terdiri dari polisakarida (antigen K) yang menutupi antigen somatik (O atau R) dan dapat diidentifikasi dengan tes pembengkakan kapsul menggunakan antiserum yang spesifik. Infeksi saluran pernapasan manusia terutama disebabkan oleh kapsul tipe 1 dan 2; infeksi saluran kemih disebabkan oleh tipe 8, 9, 10, dan 24.

Antigen O merupakan bagian terluar lipopolisakarida dinding sel dan tersusun atas unit berulang polisakarida, bersifat resisten terhadap panas dan alkohol. Antigen O tersebut terutama beraglutinasi dengan IgM, dan umumnya ditemukan pada anggota koliform, *Salmonella*, atau *Shigella*. Antigen K dapat mengganggu aglutinasi oleh antiserum O, dan antigen ini mungkin berkaitan dengan virulensi (misalnya antigen K spesies bakteri tertentu menyebabkan perlekatan ke sel epitel sebelum menginvasi saluran cerna atau saluran kemih) (Brooks *et al.* 2012).

C. Antibiotik

1. Definisi

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (fungi dan bakteri) atau dihasilkan secara sintetik yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan kuman dengan tidak atau sedikit menimbulkan efek toksik bagi pengguna (Agoes *et al.* 2008). Terapi antibiotik dalam praktik sehari-hari dimulai secara empiris apabila setelah hasil pemeriksaan mikrobiologis menunjukkan ketidakcocokan maka antibiotik tersebut diganti dengan jenis lain yang sesuai (Tjay & Rahardja 2015).

2. Sifat-sifat Antibiotik

Antibiotik mempunyai sifat menghambat atau membunuh mikroorganisme patogen tanpa merusak inang. Antibiotik sebaiknya bersifat bakterisid dan bukan bakteriostatik, tidak menyebabkan resisten pada kuman, berspektrum luas, tidak menimbulkan efek samping apabila digunakan dalam jangka waktu tertentu, tetap aktif dalam plasma, cairan badan atau eksudat, stabil, larut dalam air, *bacterisidal level* di dalam tubuh cepat dicapai dan bertahan untuk waktu lama (Waluyo 2004).

3. Klasifikasi dan Mekanisme Kerja

3.1 Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel bakteri. Contoh agen-agen yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel adalah penisilin, sefalosporin, vankomisin, dan sikloserin.

3.2 Antibiotik yang menghambat fungsi membran sel. Antibiotik ini bekerja secara langsung pada membran sel yang memengaruhi permeabilitas dan menyebabkan keluarnya senyawa intraselular bakteri, contohnya amfoterisin B, kolistin, imidazol, dan triazol.

3.3 Antibiotik yang menghambat sintesis protein. Sintesis protein dihambat dengan memengaruhi fungsi ribosom bakteri. Antibiotik ini meliputi aminoglikosida, tetrasiklin, kloramfenikol, dan oksazolidinon.

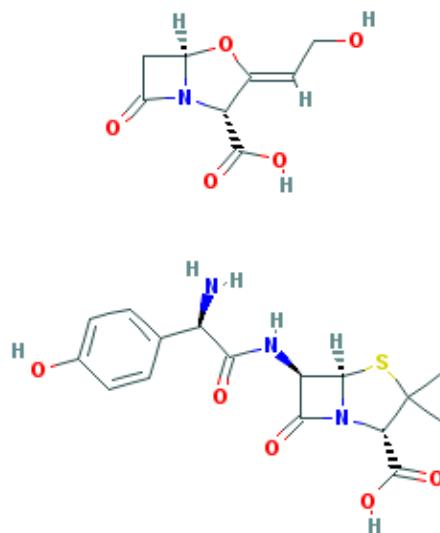
3.4 Antibiotik yang menghambat asam nukleat. Contoh agen-agen yang bekerja dengan menghambat asam nukleat adalah golongan kuinolon, metronidazol, dan rifampisin (Brooks *et al.* 2012; Tjay & Rahardja 2015).

3.5 Antibiotik antimetabolit. Contoh agen-agen yang bekerja memblok tahap metabolismik spesifik mikroba adalah sulfonamida dan trimetoprim (Tjay & Rahardja 2015).

4. Spektrum Antibiotik

Antibiotik memiliki beberapa spektrum, antara lain: antibiotik dengan spektrum sempit, efektif terhadap mikroorganisme tunggal atau grup mikroorganisme tertentu; antibiotik dengan spektrum sedang, efektif terhadap organisme Gram positif dan sejumlah bakteri Gram negatif; dan antibiotik spektrum luas, efektif terhadap Gram positif maupun Gram negatif (Harvey *et al.* 2011).

D. Amoksisilin-klavulanat



Gambar 2. Struktur amoksisilin-klavulanat

Amoksisilin-klavulanat bersifat sinergistik, dimana preparat kombinasi antibiotik tersebut misalnya adalah augmentin. Amoksisilin yang dikombinasi dengan asam klavulanat (inhibitor kuat bagi β -laktamase bakterial) membuat antibiotik ini efektif terhadap kuman yang memproduksi penisilinase, terutama untuk penggunaan pada infeksi saluran napas yang resisten terhadap amoksisilin.

1. Aktivitas

1.1. Amoksisilin. Amoksisilin merupakan antibiotika golongan penisilin. Mekanisme kerja penisilin dengan pengikatan obat ke reseptor sel yaitu PBP. Setelah molekul penisilin berikatan dengan reseptor, sintesis peptidoglikan menjadi

terhambat karena disekatnya proses transpeptidasi yang terakhir menyebabkan lisisnya sel (Brooks *et al.* 2012). Amoksisilin lebih aktif terhadap *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, dan beberapa basil aerob Gram negatif. Aktivitas terhadap banyak bakteri penghasil β -laktamase ditingkatkan dengan pemberian inhibitor β -laktamase, misalnya asam klavulanat, secara bersamaan (Elliott *et al.* 2013).

1.2. Asam klavulanat. Senyawa ini mampu memblokir dan menginaktifkan kebanyakan laktamase yang berasal dari stafilokok dan kuman Gram negatif (termasuk *Klebsiella sp.*) (Tjay & Rahardja 2015). Inhibitor tersebut melindungi penisilin yang dapat terhidrolisis yang secara normal merupakan substrat untuk enzim-enzim ini. Asam klavulanat tidak mempunyai aktivitas antibakterial yang bermakna dan dikombinasikan dengan derivat penisilin untuk melindungi inaktivasi enzimatik selanjutnya (Harvey *et al.* 2011). Sediaan oral senyawa ini telah dikombinasikan dengan amoksisilin contohnya augmentin (Goodman & Gilman 2012).

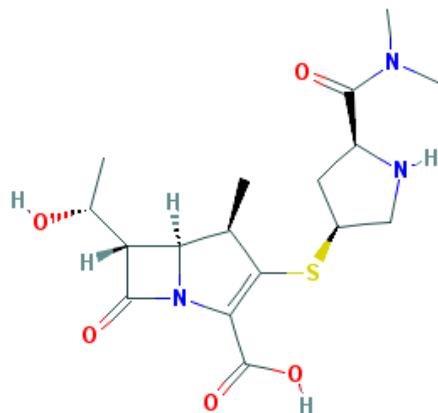
2. Efek Samping

Efek samping yang timbul akibat penggunaan amoksisilin-klavulanat dapat berupa ruam, diare, dan peningkatan SGPT/SGOT (Cunha 2014).

3. Resistensi

Resistensi bakteri terhadap penisilin seperti perubahan pada bagian sasaran PBP sehingga antibiotik ini tidak bisa mencapai target kerjanya. Produksi β -laktamase oleh bakteri dapat menghidrolisis cincin β -laktam pada penisilin yang dikombinasi dengan inhibitor β -laktamase kecuali beberapa stabil β -laktamase. Selain itu, perubahan membran sel dapat memengaruhi penyerapan atau pengeluaran dari sel (Elliott *et al.* 2013).

E. Meropenem



Gambar 3. Struktur meropenem

1. Aktivitas

Meropenem tahan terhadap enzim ginjal, maka dapat digunakan sebagai obat tunggal yang aman tanpa penambahan cilastatin (Tjay & Rahardja 2015). Mekanisme kerja dari antibiotik ini dengan menghambat sintesis dinding sel dari bakteri (Harvey *et al.* 2011). Aktivitas luas terhadap *Enterobacteriaceae* (termasuk bakteri penghasil β -laktamase spektrum luas), bakteri Gram positif dan anaerob (Sukandar *et al.* 2013; Elliot *et al.* 2013).

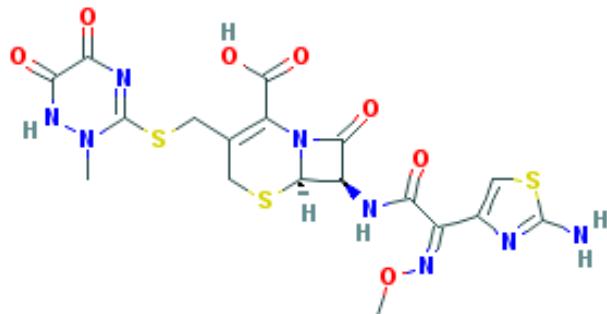
2. Efek Samping

Efek samping yang timbul dapat berupa mual, muntah, diare, nyeri perut (Sukandar *et al.* 2013) dan hipersensitivitas disertai ruam (Elliot *et al.* 2013). Meropenem jarang menyebabkan kondisi kejang (Menkes RI 2011).

3. Resistensi

Resistensi terjadi sebagai akibat hidrolisis oleh karbapenemase, penurunan penyerapan oleh sel (hal ini dapat terjadi selama terapi) (Elliot *et al.* 2013), mungkin juga melibatkan beberapa mekanisme gabungan termasuk modifikasi permeabilitas membran luar dan peningkatan regulasi sistem efluks (Mayers *et al.* 2017).

F. Seftriakson



Gambar 4. Struktur seftriakson

Antibiotik tunggal yang paling banyak digunakan untuk pengobatan pneumonia di RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2014 dan 2015 yaitu seftriakson (Farida *et al.* 2017).

1. Aktivitas

Seftriakson merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga. Antibiotik ini sangat tahan laktamase, memiliki aktivitas yang sangat kuat untuk melawan bakteri Gram negatif dan positif (Tjay & Rahardja 2015). Mekanisme kerja sefalosporin dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri seperti penisilin, yaitu mengganggu sintesis peptidoglikan dinding sel. Kerja sefalosporin yang mengganggu keseimbangan antara penggabungan peptidoglikan yang diperantarai PBP dan aktivitas murein hidrolase mengakibatkan terjadinya autolisis (Goodman & Gilman 2012).

2. Efek Samping

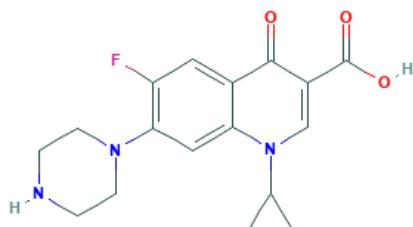
Sefalosporin memiliki reaksi merugikan yang paling umum berupa hipersensitivitas. Reaksi-reaksi segera yang dapat teramati seperti urtikaria, bronkospasme, dan anafilaksis. Sefalosporin pada dosis anjuran, jarang menyebabkan toksisitas ginjal jika digunakan tunggal (Goodman & Gilman 2012).

3. Resistensi

Resistensi bakteri yang paling sering terjadi adalah perusakan sefalosporin melalui hidrolisis cincin β -laktam. Resistensinya juga berkaitan dengan

ketidakmampuan antibiotik untuk mencapai tempat kerjanya akibat perbedaan struktur PBP (Goodman & Gilman 2012).

G. Siprofloksasin



Gambar 5. Struktur siprofloksasin

1. Aktivitas

Siprofloxacin merupakan antibiotik golongan kuinolon, mekanisme kerja dari antibiotik siprofloxacin adalah menghambat kerja DNA girase bakteri (topoisomerase) yang penting dalam *supercoiling* (pelipatan dan penguraian DNA selama sintesis) (Elliott *et al.* 2013).

2. Efek Samping

Efek merugikan yang paling umum seperti insomnia, mual ringan, nyeri kepala, dan/ atau pusing. Gangguan gastrointestinal lainnya, gangguan fungsi hati, dan ruam kulit kadang-kadang juga bisa terjadi (Brooks *et al.* 2012).

3. Resistensi

Resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap kuinolon biasanya karena perubahan pada enzim target (DNA girase dan/ atau topoisomerase IV) atau gangguan mencapai target (Mayers *et al.* 2017), terjadi karena pengurangan jumlah porin di membran luar sel yang resisten atau mekanisme efluks di dalam membran sitoplasmik (Harvey *et al.* 2011).

H. Metode Uji Sensitivitas Antibiotik

Pengujian sensitivitas antibiotik penting dilakukan guna menyelidiki antibiotik yang sesuai untuk mengobati penyakit. Prosedur yang digunakan oleh ahli mikrobiologi klinik untuk menentukan sensitivitas tersebut berbeda-beda. Cara

yang mudah untuk menetapkan sensitivitas mikroorganisme terhadap antibiotik adalah metode difusi Kirby-Bauer (Harmita & Radji 2008).

Metode difusi Kirby-Bauer dilakukan dengan meletakkan cakram antibiotik pada permukaan media yang mengandung organisme yang diuji. Prosedurnya meliputi penuangan media ke dalam cawan petri dan didiamkan sampai memadat kemudian diinokulasi dengan bakteri uji. Cakram antibiotik diletakkan di atas permukaan media yang mengandung mikroorganisme yang diuji dan membiarkan zat antibiotik berdifusi ke media. Cawan petri diinkubasi pada suhu yang cocok, untuk bakteri pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Efektivitas antibiotik ditunjukkan oleh zona hambatan. Zona hambatan tampak sebagai daerah yang bening di sekeliling cakram tempat zat dengan aktivitas antibiotik terdifusi, hal ini menunjukkan ada hambatan terhadap pertumbuhan mikroba. Konsentrasi antibiotik dalam cakram akan menurun sebanding dengan luas bidang difusi. Antibiotik akan terdifusi sampai pada titik dimana antibiotik tidak lagi menghambat pertumbuhan mikroba (Harmita & Radji 2008). Zona hambat antibiotik yang terbentuk diukur diameternya dan dibandingkan dengan tabel interpretasi zona hambatan Kirby-Bauer sehingga memungkinkan penilaian S (*susceptible*), I (*intermediate*), dan R (*resistant*) terhadap organisme uji (CLSI 2018). Luas zona hambat ini menggambarkan kepekaan organisme. Organisme dikatakan *susceptible* apabila pemberian antimikroba dalam dosis normal cenderung menghasilkan kesembuhan, dikatakan resisten sedang atau *intermediate* apabila kesembuhan dicapai pada pemberian dosis yang lebih tinggi, dan dikatakan *resistant* apabila terapi antibiotik cenderung gagal (Irianto 2013).

I. Media

1. Definisi

Media adalah substrat atau dasar makanan yang telah melalui proses pengolahan tertentu sebagai tempat pertumbuhan mikroorganisme secara *in vitro* (Lestari & Hartati 2017). Media dapat digolongkan berdasarkan konsistensi, bahan penyusun, sifat dan fungsinya (Harti 2015).

2. Konsistensi

Media berdasarkan konsistensinya antara lain adalah sebagai berikut:

2.1. Media padat. Media padat digunakan untuk mengamati morfologi koloni dan mengisolasi biakan murni. Media ini mengandung agar-agar 1,2-1,5% dan biasanya dalam bentuk lempeng agar atau agar miring. Contoh media padat adalah agar endo.

2.2. Media cair. Media cair digunakan untuk pembiakan mikroba dalam jumlah besar, penelaah fermentasi, dan uji-uji lain. Media ini tidak mengandung bahan pematat. Contoh media cair adalah *Brain Heart Infusion* (BHI), media nutrien cair, dan *Brilian Green Lactose Bile Brooth* (BGLBB).

2.3. Media semi padat. Media semi padat umumnya digunakan untuk menguji ada tidaknya motilitas dan kemampuan fermentasi. Media ini mengandung agar-agar 0,6-0,75%. Contoh media semi padat adalah media NA/ nutrien agar dan media Sulfida, Indol, Molititas (SIM) (Harti 2015; Lestari & Hartati 2017).

3. Bahan Penyusun

Media berdasarkan bahan penyusunnya antara lain adalah sebagai berikut:

3.1. Media alami. Media alami merupakan media yang disusun oleh bahan-bahan alami, seperti kentang, tepung, daging, telur, ikan, umbi-umbian, dan sebagainya. Contoh media ini adalah penggunaan biji kedelai untuk menumbuhkan jamur *Rhizopus oryzae*.

3.2. Media sintesis atau buatan. Media sintesis atau buatan merupakan media yang disusun oleh senyawa kimia tertentu. Contoh media ini adalah *antibiotic water agar* dan *Armstrong Fusarium medium*.

3.3. Media semi sintetis. Media semi sintetis merupakan media yang disusun oleh campuran bahan-bahan alami dan sintesis, misalnya kaldu nutrisi yang biasanya digunakan untuk pertumbuhan bakteri: pepton ekstrak daging, NaCl dan aquadest. Contoh media ini adalah *Potato Dextrose Agar* (PDA), dimana kentang dan agarnya adalah alami, sementara dekstrosanya sebagai bahan tambahan; media ini relatif kaya kandungan nutrisinya hingga mudah ditumbuhki oleh mikroba dengan pertumbuhan cepat (Sastrahidayat 2014).

4. Sifat dan fungsinya

Media berdasarkan sifat dan fungsinya antara lain adalah sebagai berikut:

4.1. Media umum. Media umum dapat digunakan untuk pertumbuhan dan perkembangbiakan satu atau lebih kelompok mikroba secara umum, seperti nutrien agar untuk pertumbuhan bakteri, *Potato Dextrosa Agar* (PDA) untuk pertumbuhan jamur (Harti 2015).

4.2. Media pengayaan. Media pengayaan biasanya dalam bentuk cair, digunakan untuk mengisolasi bakteri yang berjumlah sangat sedikit dan mendukung pertumbuhan bakteri tertentu di dalam biakan campuran (Radji 2011). Media ini dapat memperbanyak dan mempersubur mikroorganisme. Contoh media pengayaan adalah media BHI (Harti 2015).

4.3. Media selektif. Media yang dirancang untuk menekan pertumbuhan bakteri yang tidak diinginkan dan mendukung pertumbuhan bakteri yang diinginkan. Contoh media selektif adalah bismut sulfit agar digunakan untuk mengisolasi bakteri *Salmonella typhi* dari tinja. Bismut sulfit tidak hanya menghambat bakteri Gram positif, tetapi juga sebagian besar bakteri Gram negatif enterik (Radji 2011; Murwani 2015).

4.4. Media diferensial. Media diferensial digunakan untuk memudahkan pembedaan koloni bakteri yang diinginkan dari koloni lain yang tumbuh pada lempeng media yang sama (Radji 2011). Media ini biasanya ditambahkan dengan nutrisi atau indikator tertentu. Warna atau bentuk koloni yang dihasilkan dapat berbeda tergantung sifat biokimiawi yang diperlukan untuk pertumbuhan mikroba (Murwani 2015).

4.5. Media multi uji. Media multi uji mengandung bahan kimia yang memungkinkan pertumbuhan mikroba tertentu dan mencegah mikroba lain untuk tumbuh secara bersamaan. Media ini juga menyebabkan mikroba yang tumbuh terlihat berbeda sehingga dapat dibedakan satu dengan lainnya (Pollack *et al.* 2016). Contoh dari media ini salah satunya MCA, mengandung garam empedu dan kristal violet yang menghambat bakteri Gram positif (Radji 2011). Media ini juga mengandung laktosa sehingga dapat untuk mendeteksi bakteri yang mampu memfermentasi laktosa (*lactose fermenter bacteria*). Bakteri yang mampu

memfermentasi laktosa ditunjukkan pertumbuhan koloni berwarna merah (Murwani 2015).

4.6. Media transpor. Media transpor digunakan untuk pengiriman spesimen atau sampel (Harti 2015) sebagai bahan pengawet, menjaga bakteri tetap hidup namun mencegah reproduksi (Pollack *et al.* 2016). Contoh media ini adalah media Carry Blair dan media Stuart (Harti 2015).

5. Medium yang Digunakan dalam Penelitian

5.1. Brain Heart Infusion (BHI). BHI adalah media biakan cair yang umumnya digunakan untuk kultur mikroorganisme termasuk bakteri dan jamur. BHI juga digunakan untuk persiapan inokulasi dalam uji sensitivitas antibiotik. BHI mengandung infus otak, jaringan jantung, dan pepton untuk suplai protein dan nutrisi lain yang diperlukan untuk mendukung pertumbuhan mikroorganisme (Goldman 2008).

5.2. MacConkey Agar (MCA). Media MCA adalah media selektif dan diferensial digunakan untuk mengisolasi bakteri Gram negatif. Selektif artinya media ini mampu menghambat pertumbuhan sebagian besar bakteri Gram positif dan Gram negatif tertentu karena terdapat garam empedu dan kristal violet pada bahan pembuatannya. Diferensial artinya media ini mengandung indikator pH yang berubah menjadi merah muda ketika laktosa dalam medium difermentasi. Organisme Gram negatif yang memfermentasi laktosa akan berkembang menjadi koloni merah muda ketika indikator *neutral red* berubah karena produksi asam. Organisme yang tidak memfermentasikan laktosa akan tampak tidak berwarna atau transparan (Goldman 2008; Brooks *et al.* 2013).

5.3. Mueller Hinton Agar (MHA). MHA adalah media untuk pengujian sensitivitas cakram antimikroba secara difusi dari bakteri yang tumbuh dengan cepat menggunakan metode Kirby-Bauer sebagai standar CLSI. Uji sensitivitas secara difusi dengan cakram dirancang penggunaannya untuk kultur murni. Prinsip metode ini berdasarkan pada difusi zat antibiotik berbentuk lempeng kertas yang ditempel pada permukaan media MHA. Prosedur uji yang dilakukan meliputi menginokulasikan suspensi bakteri, cakram antibiotik diletakkan pada permukaan agar, diinkubasi, dan zona hambat diukur. Organisme dikatakan S (*susceptible*), I

(*intermediate*), dan R (*resistant*) terhadap agen antibiotik ditentukan dengan mengukur diameter hambat kemudian dibandingkan tabel interpretasi zona hambatan Kirby-Bauer (CLSI 2018).

5.4. Sulfida Indol Motility (SIM). Media SIM digunakan untuk membedakan mikroorganisme enterik berdasarkan pada pembentukan sulfida, indol, dan motilitas. Pembentukan sulfida, indol, dan motilitas dapat membedakan karakteristik yang membantu dalam mengidentifikasi *Enterobacteriaceae*, oleh karena itu media SIM berguna dalam proses identifikasi patogen enterik. Indikator dari pembentukan hidrogen sulfida (H_2S) adalah sodium tiosulfat dan ferro amonium sulfat. Ferro amonium sulfat bereaksi dengan gas H_2S untuk menghasilkan ferro sulfida yang menyebabkan perubahan warna menjadi hitam. Kasein pepton yang kaya triptofan bereaksi dengan bakteri tertentu menghasilkan produksi indol. Indol terdeteksi dengan penambahan 3-4 tetes reagen Erlich menghasilkan cincin warna merah (reaksi positif). Pertumbuhan yang menyebar keluar dari garis tusukan menunjukkan bahwa organisme uji dapat melakukan pergerakan yang meluas. Motilitas organisme dapat diamati pada media karena sifat media yang semi padat (Goldman 2008).

5.5. Kligler Iron Agar (KIA). Media KIA digunakan untuk membedakan kelompok *Enterobacteriaceae* berdasarkan pada kemampuan memfermentasikan glukosa, laktosa, produksi sulfida, dan gas. Media ini mengandung glukosa dan laktosa untuk membedakan spesies basil enterik yang dicirikan dengan perubahan warna indikator pH *phenol red* karena terjadinya produksi asam selama fermentasi karbohidrat. Kombinasi ferro amonium sitrat dan sodium tiosulfat memungkinkan deteksi produksi H_2S . Organisme yang tidak memfermentasi laktosa, awalnya membentuk warna kuning pada daerah yang miring akibat asam yang dihasilkan oleh fermentasi glukosa. Reaksi tersebut kembali bersifat basa disebabkan oleh oksidasi asam (daerah miring berwarna merah) ketika pasokan glukosa habis di lingkungan aerobik yang miring. Fermentasi laktosa oleh organisme menghasilkan warna kuning di daerah miring dan dasar karena produksi asam yang cukup pada daerah miring untuk mempertahankan pH asam pada kondisi aerobik. Organisme yang tidak mampu memfermentasi laktosa dan glukosa akan membentuk warna

merah pada daerah miring dan dasar media KIA. Produksi H_2S diketahui dengan adanya warna hitam pada media. Produksi gas terdeteksi sebagai gelembung tunggal atau dengan pemisahan atau pemecahan agar (Goldman 2008; Brooks *et al.* 2013).

5.6. Lysine Iron Agar (LIA). Media LIA digunakan untuk membedakan basil enterik berdasarkan pada kemampuan mendekarboksilasi atau mendeaminasi lisin untuk membentuk H_2S . Glukosa merupakan sumber karbohidrat yang dapat difermentasi. Indikator pH *bromocresol purple* menunjukkan perubahan menjadi kuning pada pH di bawah 5,2 dan ungu pada pH di atas 6,8. Sodium thiosulfat dan ferri ammonium sitrat adalah indikator untuk pembentukan H_2S . Lisin adalah substrat yang digunakan untuk mendeteksi enzim yaitu lysine dekarboksilase dan lysine deaminase. Mikroorganisme yang mampu memproduksi lysine dekarboksilase akan menghasilkan reaksi basa (warna ungu) atau reaksi netral pada dasar media. Mikroorganisme yang mampu mendeaminasi lysine menghasilkan warna merah pada daerah miring di atas dasar yang asam. Media yang menghitam disebabkan oleh produksi sulfida. Pembentukan gas jarang terjadi pada basil enterik (Goldman 2008; Brooks *et al.* 2013).

5.7. Simmons' Citrate Agar (Sitrat). Media sitrat digunakan untuk membedakan bakteri Gram negatif berdasarkan pada pemanfaatan sitrat. Media ini merupakan media sintetik dengan natrium sitrat sebagai satu-satunya sumber karbon, NH_4^+ sebagai sumber nitrogen, dan *bromothymol blue* sebagai indikator pH. Kemampuan mikroorganisme menggunakan sitrat sebagai satu-satunya sumber karbon dan energi dapat diamati dengan uji sitrat. Prinsip dari uji ini yaitu organisme yang mampu memanfaatkan NH_4PO_4 dan natrium sitrat sebagai sumber tunggal nitrogen dan karbon akan tumbuh pada media. Hasil positif dibuktikan dengan perubahan warna indikator *bromothymol blue* dari hijau menjadi biru intens pada daerah miring karena reaksi basa (Brooks *et al.* 2013).

J. Metode Isolasi

1. Metode Perataan (*Spread Plate Method*)

Prinsip metode perataan yaitu meratakan sejumlah suspensi sampel pada permukaan lempeng media menggunakan kapas lidi steril. Metode ini digunakan untuk uji sensitivitas mikroorganisme terhadap agensia kimia (Harti 2015).

2. Metode Tusukan (*Deep Method*)

Prinsip metode tusukan yaitu menginokulasikan biakan secara tusukan pada media tegak menggunakan jarum ent, biasanya digunakan untuk uji motilitas pada media semisolid (Harti 2015).

3. Metode Cawan Gores (*Streak Plate Method*)

Prinsip metode cawan gores yaitu menggoreskan sejumlah suspensi sampel pada permukaan media dengan goresan kuadran menggunakan jarum inokulasi (Lestari & Hartati 2017), kemudian diinkubasi (Harti 2015). Metode ini memiliki keuntungan menghemat bahan dan waktu tetapi untuk memperoleh hasil yang baik diperlukan keterampilan dan pengalaman (Lestari & Hartati 2017).

4. Metode Cawan Tuang (*Pour Plate Method*)

Prinsip metode cawan tuang yaitu mencampur sejumlah suspensi bahan atau seri pengenceran pada media yang dicairkan, kemudian dituang pada cawan petri steril secara aseptik, dibiarkan padat, dan diinkubasi (Harti 2015). Metode ini memboroskan bahan dan waktu tetapi tidak memerlukan keterampilan yang lama (Lestari & Hartati 2017).

K. Sterilisasi

Sterilisasi adalah proses mematikan mikroorganisme hidup yang terdapat pada suatu benda. Sterilisasi dapat dilakukan antara lain menggunakan pemanasan lembab, pemanasan kering, filtrasi, penyinaran, atau bahan kimia (Irianto 2013).

1. Sterilisasi Panas Lembab

Sterilisasi panas lembab adalah panas yang digunakan bersama-sama dengan uap air. Sterilisasi ini menggunakan autoklaf berukuran besar atau sterilisator uap yang mudah diangkat (*portable*), dilakukan dengan uap air jenuh

bertekanan 1 atm pada suhu 121°C selama 15 menit (Harti 2015) untuk mensterilkan media.

2. Sterilisasi Panas Kering

Sterilisasi panas kering adalah panas yang digunakan tanpa kelembaban. Sterilisasi ini dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu menggunakan oven atau pembakaran. Sterilisasi panas kering menggunakan oven suhu 170°C selama 2 jam untuk mensterilkan alat-alat gelas antara lain pipet, tabung reaksi, cawan petri dari kaca, dan botol sampel (Harti 2015). Sterilisasi menggunakan pembakaran digunakan dalam pemusnahan mikroorganisme hidup yang juga dilakukan di laboratorium untuk mensterilkan alat salah satunya adalah jarum ose, yaitu dengan cara dipijarkan di atas pembakar api bunsen (Radji 2011).

L. Landasan Teori

Pneumonia adalah penyakit infeksi pernapasan akut pada paru-paru. Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme, yaitu bakteri, virus, atau jamur (May 2015). Laporan beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa *Klebsiella sp.* teridentifikasi dari sputum pasien pneumonia yang dirawat di rumah sakit (PDPI 2014). *Klebsiella sp.* merupakan bakteri patogen oportunistik dan memiliki kapsul polisakarida sebagai perlindungan diri. Kapsul ini mampu membentengi dari aksi fagositosis dan bakterisidal serum dan dapat dianggap sebagai faktor virulensi terpenting (Muliawan 2008). Pneumonia *Klebsiella* merupakan bentuk pneumonia yang jarang, sifatnya berat, dan berhubungan dengan hasil akhir yang buruk apabila tidak segera diobati (Gillespie & Bamford 2009).

Pengobatan pneumonia bertujuan untuk eradikasi patogen dan penyembuhan klinis, serta menurunkan morbiditas (Sukandar *et al.* 2013). Antibiotik merupakan terapi utama pneumonia yang disebabkan bakteri (Farida *et al.* 2017). Antibiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah amoksisilin-klavulanat, meropenem, seftiakson, dan siprofloksasin.

Amoksisilin-klavulanat bersifat sinergistik, dimana preparat kombinasi antibiotik tersebut misalnya augmentin. Amoksisilin yang dikombinasi dengan

asam klavulanat (inhibitor kuat bagi β -laktamase bakterial) membuat antibiotik ini efektif terhadap kuman yang memproduksi penisilinase (Tjay & Rahardja 2015).

Meropenem sangat tahan terhadap β -laktamase (Menkes RI 2011). Antibiotik ini tahan terhadap enzim ginjal sehingga dapat digunakan sebagai obat tunggal, digunakan terutama bila diperkirakan adanya bakteri Gram negatif multi-resisten dan infeksi campuran oleh kuman aerobik dan anaerobik (Tjay & Rahardja 2015).

Seftriakson merupakan golongan sefatosporin generasi ketiga yang mempunyai spektrum kerja sangat luas serta aktivitas antibakteri yang baik terhadap mikroba Gram negatif dan Gram positif (Goodman & Gilman 2008). Antibiotik ini sangat tahan terhadap β -laktamase (Tjay & Rahardja 2015).

Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan kuinolon. Mekanisme kerja dari antibiotik ini adalah menghambat sintesis DNA bakteri dengan menghambat enzim girase DNA (topoisomerase II) selama pertumbuhan dan reproduksi bakteri (Goodman & Gilman 2012).

Pengujian sensitivitas antibiotik penting dilakukan guna menyelidiki antibiotik yang sesuai untuk mengobati penyakit. Uji sensitivitas terhadap organisme yang cenderung mengalami resistensi seperti *Klebsiella* sp. perlu dilakukan secara berkala karena pada wilayah tertentu pola sensitivitas dapat bervariasi seiring waktu. Prosedur sederhana yang umum digunakan adalah dengan metode difusi Kirby-Bauer. Metode difusi Kirby-Bauer dilakukan dengan meletakkan cakram antibiotik pada permukaan media yang mengandung organisme yang diuji. Efektivitas antibiotik ditunjukkan oleh zona hambatan. Zona hambatan tampak sebagai daerah yang bening di sekeliling cakram tempat zat dengan aktivitas antibiotik terdifusi, hal ini menunjukkan ada hambatan terhadap pertumbuhan mikroba (Harmita & Radji 2008). Zona hambat antibiotik yang terbentuk diukur diameternya dan dibandingkan dengan tabel interpretasi zona hambatan Kirby-Bauer sehingga memungkinkan organisme memiliki penilaian S (*susceptible*), I (*intermediate*), dan R (*resistant*) terhadap antibiotik antara lain adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Interpretasi zona hambatan Kirby-Bauer (CLSI 2018)

Antimicrobial Agents	Disc Content (μ g)	Diameter Zona Hambat (mm)		
		Susceptible	Intermediate	Resistant
Amoksisilin-klavulanat	20/10	≥ 18	14-17	≤ 13
Meropenem	10	≥ 23	20-22	≤ 19
Seftriakson	30	≥ 23	20-22	≤ 19
Siprofloxacin	5	≥ 21	16-20	≤ 15

Hasil uji sensitivitas bakteri berdasarkan pada salah satu penelitian yang dilakukan di India menyatakan bahwa *Klebsiella sp. susceptible* terhadap seftriakson sebesar 77,9% (Ravichitra *et al.* 2014). Penelitian lainnya yang dilakukan Ramadhan (2018) di RSUD Dr. Moewardi menunjukkan *Klebsiella sp.* masih *susceptible* terhadap siprofloxacin yaitu sebesar 90,91%. Bakteri tersebut menunjukkan persentase sensitivitas yang bervariasi antara antibiotik amoksisilin-klavulanat, meropenem, seftriakson, dan siprofloxacin di RSUP M. Djamil (Lubis *et al.* 2016). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa *Klebsiella sp.* memiliki persentase sensitivitas yang bervariasi diantara antibiotik tersebut (Ahmad *et al.* 2009; Sikarwar & Batra 2011; Kurniawan *et al.* 2015).

Pola sensitivitas bakteri *Klebsiella sp.* dari sputum pasien pneumonia di RSUD Dr. Moewardi terhadap beberapa antibiotik dapat dinyatakan dalam bentuk grafik. Grafik tersebut diperoleh dengan membandingkan masing-masing daya hambat antibiotik yang digunakan dalam penelitian.

Bakteri *Klebsiella sp.* dapat ditemukan dari isolasi sputum pasien pneumonia yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2012 (PDPI 2014). Pneumonia disebabkan oleh *Klebsiella sp.* dibuktikan pada penelitian yang dilakukan di beberapa negara antara lain Jepang (Maruyama *et al.* 2008), Mesir (Khalil *et al.* 2013; Eida *et al.* 2015), Serbia (Djordjevic *et al.* 2017), Ghana (Amissah & Pappoe 2014), Kanada (Rotstein *et al.* 2008), dan Indonesia (Kurniawan *et al.* 2015).

M. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada, dapat disusun hipotesis antara lain adalah sebagai berikut:

Pertama, terdapat adanya *Klebsiella sp.* dari sputum pasien terduga pneumonia di RSUD Dr. Moewardi.

Kedua, dapat diketahui pola sensitivitas *Klebsiella sp.* dari sputum pasien terduga pneumonia di RSUD Dr. Moewardi terhadap antibiotik amoksisilin-klavulanat, meropenem, seftriakson, dan siprofloksasin.

Ketiga, dapat diketahui antibiotik yang memiliki persentase terbesar memberikan hasil *susceptible* sebagai pengobatan pasien terduga pneumonia yang disebabkan oleh *Klebsiella sp.* di RSUD Dr. Moewardi antara amoksisilin-klavulanat, meropenem, seftriakson, dan siprofloksasin.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah sputum pasien terduga pneumonia yang diperoleh dari laboratorium mikrobiologi klinik di RSUD Dr. Moewardi pada bulan November 2018-Januari 2019.

2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sputum segar pagi hari yang diambil secara acak dari semua pasien terduga pneumonia di RSUD Dr. Moewardi pada bulan November 2018-Januari 2019.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi Variabel Utama

Variabel utama pertama dari penelitian ini adalah bakteri *Klebsiella sp.* hasil isolasi sputum pasien terduga pneumonia di RSUD Dr. Moewardi pada bulan November 2018-Januari 2019.

Variabel utama kedua adalah uji sensitivitas *Klebsiella sp.* hasil isolasi sputum pasien terduga pneumonia di RSUD Dr. Moewardi terhadap antibiotik amoksisilin-klavulanat, meropenem, seftriakson, dan siprofloksasin.

2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel utama yang telah diidentifikasi dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

2.1. Variabel bebas. Variabel bebas adalah variabel utama yang sengaja diubah-ubah untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung berkaitan dengan perubahan-perubahan. Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah bakteri *Klebsiella sp.* hasil isolasi sputum pasien terduga pneumonia.

2.2. Variabel tergantung. Variabel tergantung adalah suatu variabel yang variasinya dipengaruhi oleh variasi beberapa variabel lain. Variabel tergantung