**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

1. **Infeksi Saluran Pernafasan Akut**

Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) adalah infeksi saluran pernafasan akut yang menyerang tenggorokan, hidung dan paru-paru yang berlangsung kurang lebih 14 hari. ISPA menyerang struktur saluran di atas laring, tetapi sering kali penyakit ini juga menyerang saluran atas dan saluran bawah pernafasan secara stimulan atau berurutan. Beberapa bagian dari sistem saluran pernafasan yang sering terserang oleh penyakit ini adalah hidung hingga *alveoli* termasuk jaringan adneksanya seperti sinus, rongga telinga tengah dan pleura(WHO, 2007).

ISPA diadaptasi dari istilah dalam bahasa Inggris *Acute Respiratory Infections* (ARI). Penyakit ini lebih sering diderita oleh anak-anak. Daya tahan tubuh anak-anak sangat berbeda dengan orang dewasa karena sistem pertahanan tubuhnya belum sekuat orang dewasa. Adapun beberapa penyakit yang dapat dikatagorikan sebagai ISPA yaitu *Common cold, Flu, Sinusitis, Tonsilitis, Faringitis, Strep throat, Abses peritonsillar, Otitis media akut, Epiglotitis, Laringitis, Trakeitis, Bronkitis, Bronkiolitis, Pneumonia, dan Pleuritis* (WHO, 2007).

Patofisiolilogi terjadinya ISPA diawali dengan masuknya mikroorganisme patogen dan melekat pada sel epitel hidung, dengan mengikuti proses pernafasan maka kuman tersebut dapat masuk ke bronkus dan saluran pernapasan, yang mengakibatkan demam, batuk, pilek, sakit kepala dan sebagainya (Marni, 2014). Menurut Hastuti, (2009) secara anatomis ISPA dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu bagian atas (*Acute Upper Respiratory Infections*) dan bagian bawah (*Acute Lower Respiratory Infections).* Terdapat beberapa jenis penyakit yang perlu diwaspadai pada ISPA bagian atas seperti radang saluran tenggorokan (*pharyngitis*) dan radang telinga tengah atau *otitis*. *Pharingitis* yang disebabkan oleh kuman tertentu seperti *streptococcus hemolyticus* yangdapat berkomplikasi menjadi penyakit jantung. Sedangkan pada ISPA bagian bawah penyakit pnumonia perlu mendapat perhatian khusus karena dapat menyebabkan kematian.

Terdapat beberapa jenis bakteri yang umum menyebabkan ISPA, yaitu *Hemofilus influenza, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Mycoplasma pneumonia, Legionella pneumophilla, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumonia* (Mairusnita, 2009).

1. ***Klebsiella pneumoniae***



**Gambar 1. *Klebsiella pneumoniae***

Sumber (Mahon, Lehman, & Manuselis, 2011)

*Klebsiella pneumoniae* pertama kali diisolasi oleh Friedlander pada tahun 1882 dari paru-paru pasien penderita pnumonia. Awalnya bakteri ini dikatakan tidak memiliki kapsul dan diberi nama *Friedlander’s bacillus* namun pada tahun 1886 namanya diganti menjadi *Klebsiella* dan kemudian diketahui bahwa *Klebsiella* adalah mikroorganisme *saprophyte*. *Klebsiella* tidak hanya dapat hidup pada saluran cerna, kulit dan nasopharing, namun juga dapat menyebabkan infeksi pada traktur urinarius dan sistem bilier, osteomyelitis serta bakterimia (Brisse *et al*.,2009).

Terdapat beberapa faktor yang terlibat dalam virulensi dari strain *Klebsiella pneumoniae* termasuk serotipe kapsuler, lipopolisakarida, sistem *iron scavenging*, adhesin fimbrial dan non-fimbrial. Kapsul polisakarida yang mengelilingi *Klebsiella pneumoniae* melindungi terhadap aksi fagositosis dan bakterisidal serum dan dapat dianggap sebagai penentu virulensi yang paling penting dari *Klebsiella pneumoniae* (Brisse *et al*.,2009).

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri patogen oportunisitik, gram negatif yang berbentuk batang, non motil yang memiliki ukuran 2,0 – 3,0 x 0,6 µm. *Klebsiella pneumoniae* merupakan flora normal pada saluran usus dan pernafasan, yang hidup fakultatif anaerob. Bakteriini mempunyai kapsul yang besar sehingga pada kultur koloninya terlihat mukoid. *Klebsiella pneumoniae* menyebabkan infeksi pada paru-paru misalnya pneumonia, infeksi saluran kemih, dan sepsis pada penderita dengan daya tahan tubuh yang lemah (Brooks *et al.,*2005).

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri golongan *Enterobacteraceae* yang dapat ditemukan di mulut, kulit dan saluran cerna manusia, namun habitat alami dari Klebsiella pneumoniae adalah di tanah. *Klebsiella pneumoniae* mempunyai pili polisakarida yang besar dan dapat memfermentasikan laktosa. *Klebsiella pneumoniae* menunjukan hasil negatif pada uji indol, dan menunjukan hasil positif pada uji dekarbosilase lisisn dan sitrat. *Klebsiella pneumoniae* dapat mereduksi nitrat. *Klebsiella pneumoniae* terdapat dalam saluran nafas dan feses sekitar 5% pada orang normal dan dapat menyebabkan *pneumonia bakteria*. *Klebsiella pneumoniae* dapat menyebabkan konsolidasi luas disertai nekrosis hemoragik pada paru-paru. *Klebsiella* kadang-kadang menyebabkan infeksi saluran kemih dan bakteremia dengan lesi fokal pada pasien yang lemah. *Klebsiella pneumoniae* juga merupakan suatu patogen oportunistik untuk pasien dengan penyakit paru-paru kronis dan rhinoscleroma (Podscun, 1998).

1. ***Ciprofloxacin***

Berdasarkan *Bayer HealthCare Pharmaceutical* (2009), *Ciprofloxacin* merupakan antibiotik golongan *fluoroquinolone* generasi kedua yang tersedia dalam bentuk oral maupun intravena, pemberian secara oral diserap dengan baik oleh saluran pencernaan yang kemudian didistribusikan secara luas ke seluruh jaringan tubuh.Konsentrasi *Ciprofloxacin* dalam jaringan sering lebih tinggi dibandingkan konsentrasinya dalam serum. Konsentrasi maksimum c*iprofloxacin* dalam serum setelah pemberian dosis oral dapat dicapai sekitar 1 sampai 2 jam dan mencapai sirkulasi sistemik (bioavailabilitas) sekitar 70%. Pada individu yang memiliki fungsi ginjal normal, waktu paruh c*iprofloxacin* yaitu sekitar 4 jam dan ekskresinya hampir selesai dalam waktu 24 jam setelah pemberian dosis.

Golongan *fluoroquinolone* termasuk *ciprofloxacin* memiliki aktivitas yang sangat baik terhadap bakteri aerob gram negatif dan terbatas pada organisme gram positif (Katzung, 2007). Berdasarkan *Bayer HealthCare Pharmaceutical* (2009), *ciprofloxacin* terbukti aktif secara *in vitro* dan infeksi klinis pada sebagian besar strain mikroorganisme, diantaranya aerob gram positif (*Enterococcus faecalis, S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus, Strep. pneumonia, Strep. pyogenes*) dan aerob gram negatif (*Campylobacter jejuni, Citrobacter diversus, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,* *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Providencia rettgeri, Serratia marcescens, Salmonella typhi, dan Shigella spp*).

Menurut *Bayer HealthCare Pharmaceutical (2009)* ,*Ciprofloxacin* memiliki aktivitas bakterisidal dengan penghambatan enzim topoisomerase II (DNA *gyrase*) dan topoisomerase IV, yang diperlukan oleh bakteri dalam proses replikasi, transkripsi, perbaikan, dan rekombinasi DNA. Aktivitas inhibisi DNA *gyrase* dapat mencegah relaksasi DNA *supercoiled* positif yang diperlukan bakteri selama transkripsi dan replikasi secara normal, sementara aktivitas inhibisi topoisomerase IV dapat mengganggu pemisahan kromosom DNA pasca replikasi dalam sel-sel anak selama pembelahan sel (Katzung, 2007).

Resistensi terhadap *ciprofloxacin* dapat terjadi pada satu atau lebih mutasi di bagian enzim yang menjadi target antimikroba atau akibat dari perubahan permeabilitas organisme. Adanya resistensi terhadap golongan *fluoroquinolone,* terutama resistensi tingkat tinggi maka akan berpengaruh pula terhadap *ciprofloxacin* akibat dari adanya resistensi silang (Katzung, 2007).

1. **Uji Sensitivitas**

Menurut Vandepitte *et al*, (2003), Uji sensitivitas antimikroba di laboratorium klinis memiliki tujuan untuk mengarahkan klinisi dalam memilih antimikroba yang tepat untuk pasien serta memberikan informasi terkait adanya mikroorganisme resisten yang penting secara epidemiologis bagi kesehatan masyarakat. Pada dasarnya uji sensitivitas antimikroba adalah mengukur kemampuan suatu zat antimikroba dalam melawan bakteri secara *in vitro*, pengujian tersebut dapat dilakukan dengan metode dilusi dan difusi cakram modifikasi *Kirby-Bauer* sebagai berikut :

Metode dilusi menggunakan berbagai konsentrasi antibiotik dalam media kaldu dan bertujuan untuk menentukan aktivitas antimikroba secara kuantitatif yaitu *Minimum Inhibition Concentration* (MIC) dan *Minimum Bacterisidal Concentration* (MBC). MIC merupakan konsentrasi terendah antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri, sementara MBC merupakan konsentrasi terendah dari suatu antimikroba yang menunjukkan kurang dari 0,1% inokulum awal masih dapat bertahan. Menurut Soleha (2015), adapun kelebihan metode dilusi yaitu memungkinkan penentuan kualitatif dan kuantitatif secara bersama-sama, dimana MIC dapat membantu dalam penentuan tingkat resistensi serta menjadi petunjuk penggunaan antimikroba, sementara kekurangannya memerlukan peralatan dan bahan yang banyak, tidak efisien, perlu ketelitian untuk persiapan konsentrasi antimikroba yang bervariasi.

Metode difusi menggunakan cakram disk yang mengandung zat antibiotik dengan potensi tertentu. Metode ini didasarkan pada difusi antibiotik pada agar yang diinokulasikan mikroorganisme uji. Efek yang diekspresikan adalah terbentuknya zona hambat pertumbuhan mikroorganisme uji (Prayoga, 2013). Adapun kelebihan metode dilusi yaitu mudah dilakukan, efisien karena dalam satu kali perbenihan agar dapat menggunakan lebih dari satu cakram antimikroba dan tidak perlu peralatan khusus, sementara kekurangannya yaitu zona hambat yang terbentuk dipengaruhi oleh berbagai variabel yang harus dikontrol agar hasilnya representatif dan tidak dapat digunakan untuk mikroorganisme anaerob obligat dan pertumbuhan yang lambat.

Pada metode difusi cakram, ukuran zona hambat dipengaruhi oleh berbagai variabel, mutu dari komposisi media komersial dan kandungan antimikroba dalam cakram menjadi faktor yang tidak boleh diabaikan. Dalam memantau hasil pengujian diperlukan adanya pengendalian mutu dalam uji kepekaan dengan melibatkan *Quality Control Organism* atau ATCC (*American Type Culture Collection*). Organisme kontrol untuk kendali mutu tersebut diuji menggunakan metode yang sama dengan organisme uji. Ukuran zona yang terbentuk oleh organisme kontrol harus masuk dalam kisaran diameter yang telah distandarisasi. Apabila hasil tidak berada pada kisaran tersebut maka terjadi kesalahan teknis dalam pengujian maupun terhadap bahan yang digunakan (Vandepitte *et al*, 2003).

Berdasarkan metode *Kirby-Bauer* maka hasil uji sensitivitas dapat digolongkan dalam tiga kategori, antara lain :

1. *Sensitif,* mikroorganisme disebut “sensitif’ terhadap antimikroba apabila infeksi yang disebabkan cenderung merespon pengobatan dengan pemberian antibiotik dosis normal.
2. *Intermediet,* mikroorganisme memiliki sifat yang berada pada keadaan antara sensitif dan resisten.

*Resisten,* mikroorganisme disebut “resisten’ terhadap antimikroba apabila infeksi yang disebabkan tidak berespon dan terapi cenderung mengalami kegagalan (Vandepitte *et al*, 2003).

1. **Mekanisme Resistensi**



**Gambar 2. Mekanisme resistensi antibiotika**

Sumber <https://www.google.com/search>

Resistensi antibiotika merupakan kondisi dimana mikroorganisme resisten terhadap antibiotika yang sebelumnya sensitif. Mikroorganisme yang resisten dapat menahan efek yang ditimbulkan obat antibiotik, sehingga standar pengobatan menjadi tidak efektif dan infeksi tetap persisten dan mungkin menyebar. Resistensi antibiotik merupakan konsekuensi dari penggunaan antibiotik yang tidak tepat, dan perkembangan dari suatu mikroorganisme itu sendiri, yang mungkin diakibatkan oleh adanya mutasi atau gen resistensi yang didapat (Spellberg *et al.,* 2011).

Resistensi didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya. *Multiple drugs resistance* (MDR) merupakan resistensi terhadap dua atau lebih obat maupun klasifikasi obat. Sedangkan *cross resistance* adalah resistensi suatu obat yang diikuti dengan obat lain yang belum pernah dipaparkan. Resistensi terjadi ketika bakteri mengalami perubahan dalam satu atau lain hal yang menyebabkan turun atau hilangnya efektivitas obat, senyawa kimia atau bahan lainnya yang digunakan untuk mencegah atau mengobati infeksi. Kepekaan bakteri terhadap kuman ditentukan oleh kadar hambat minimal yang dapat menghentikan perkembangan bakteri (Shlaes *et al.,*1997; Davies & Verde, 2013).

 Resistensi antibiotika umumnya disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang meluas dan tidak rasional. Lebih dari separuh pasien dalam perawatan rumah sakit menerima antibiotik sebagai pengobatan ataupun profilaksis. Sekitar 80% konsumsi antibiotik dipakai untuk kepentingan manusia dan sedikitnya 40% berdasar indikasi yang kurang tepat, misalnya infeksi virus. Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain :

1. Penggunaannya yang tidak rasional : terlau singkat, dalam dosis yang terlalu rendah, diagnosis awal yang salah, dalam potensi yang tidak adekuat.
2. Faktor yang berhubungan dengan pasien. Pasien dengan pengetahuan yang salah akan cenderung menganggap wajib diberikan antibiotik dalam penanganan penyakit meskipun disebabkan oleh virus, misalnya flu, batuk-pilek, demam yang banyak dijumpai di masyarakat. Pasien dengan kemampuan finansial yang baik akan meminta diberikan terapi antibiotik yang paling baru dan mahal meskipun tidak diperlukan. Bahkan pasien membeli antibiotika sendiri tanpa peresepan dari dokter *(self medication)*. Sedangkan pasien dengan kemampuan finansial yang rendah seringkali tidak mampu untuk menuntaskan regimen terapi.
3. Peresepan: dalam jumlah besar, meningkatkan *unnecessary health care expenditure* dan seleksi resistensi terhadap obat-obatan baru. Peresepan meningkat ketika diagnosis awal belum pasti. Klinisi sering kesulitan dalam menentukan antibiotik yang tepat karena kurangnya pelatihan dalam hal penyakit infeksi dan tatalaksana antibiotiknya.
4. Penggunaan monoterapi: dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi, penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi.
5. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi, memudahkan terjadinya pertukaran barang sehingga jumlah antibiotika yang beredar semakin luas. Hal ini memudahkan akses masyarakat luas terhadap antibiotika
6. Penelitian: kurangnya penelitian yang dilakukan para ahli untuk menemukan antibiotika baru.
7. Pengawasan: lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotika. Misalnya, pasien dapat dengan mudah mendapatkan antibiotika meskipun tanpa peresepan dari dokter. Selain itu juga kurangnya komitmen dari instansi terkait baik untuk meningkatkan mutu obat maupun mengendalikan penyebaran infeksi (Yuniar*et al.,* 2013).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik disebabkan oleh tiga mekanisme yaitu:

1. Kegagalan obat untuk mencapai target.

Membran luar bakteri gram negatif adalah penghalang yang dapat menghalangi molekul polar besar untuk masuk ke dalam sel bakteri. Molekul polar kecil, termasuk seperti kebanyakan antibiotik, masuk ke dalam sel melalui saluran protein yang disebut porin. Ketiadaan, mutasi, atau kehilangan porin dapat memperlambat masuknya obat ke dalam sel atau sama sekali mencegah obat untuk masuk ke dalam sel. Jika target kerja obat terletak di intraseluler dan obat memerlukan transpor aktif untuk melintasi membran sel, resistensi dapat terjadi dari mutasi yang menghambat mekanisme transportasi obat tersebut. Sebagai contoh, gentamisin yang target kerjanya ribosom, secara aktif diangkut melintasi membran sel dengan menggunakan energi yang disediakan oleh gradien elektrokimia membran sel bakteri. Gradien ini dihasilkan oleh enzim –enzim pernapasan aerob bakteri. Sebuah mutasi dalam jalur ini atau kondisi anaerob dapat memperlambat masuknya gentamisin ke dalam sel dan mengakibatkan resistensi (Shlaes*et al.,*1997; Spellberg *et al.,*2011).

1. Inaktivasi obat.

Resistensi bakteri terhadap aminoglikosida dan antibiotik *β-lactam* biasanya merupakan hasil dari produksi enzim yang memodifikasi atau merusak antibiotik. Variasi dari mekanisme ini adalah kegagalan bakteri untuk mengaktifkan *pro-drug* yang secara umum merupakan hal yang mendasari resistensi *M. tuberculosis* terhadap isoniazid (Shlaes*et a.l,*1997; Spellberg *et al.,*2011).

1. Perubahan target kerja antibiotik

Hal ini mencakup mutasi dari target alami (misalnya, resistensi fluorokuinolon), modifikasi dari target kerja (misalnya, perlindungan ribosom dari makrolidadan tetrasiklin), atau *akuisisi* bentuk resisten dari target yang rentan (misalnya, resistensi *stafilokokus* terhadap *metisilin* yang disebabkan oleh produksi varian *Peniccilin Binding Protein*/PBP yang berafinitas lemah).



 **Gambar 3. Transfer gen resistensi secara horisontal**

Sumber: chem3513-2007.pbworks.com/w/page/15

1. **Sputum**
2. **Definisi sputum**

Sputum adalah bahan yang dikeluarkan dari paru dan trakea melalui mulut biasanya juga disebut dengan *Ecpectoratorium*. Sputum yang dikeluarkan oleh seorang pasien hendaknya dapat dievaluasi sumber, warna, volume dan konsistensinya karena kondisi sputum dapat menggambarkan secara spesifik proses kejadian patologik pada pembentukan sputum itu sendiri. Pemeriksaan sputum diperlukan jika adanya kecurigaan terhadap penyakit paru-paru. Membran mukosa saluran pernafasan merespon adanya imflamasi dengan cara meningkatkan pengeluaran sekresi yang sering mengandung mikroorganisme penyebab penyakit (Price & Wilson, 2010).

Sputum berbeda dengan sputum yang bercampur dengan air liur. Cairan sputum lebih kental dan tidak terdapat gelembung busa diatasnya, sedangkan cairan sputum yang bercampur dengan air liur encer dan terdapat gelembung busa diatasnya. Sputum diambil dari saluran nafas sedangkan sputum yang bercampur air liur diambil dari tenggorokan. Sputum diproduksi oleh *Trakheobronkhial tree* yang secara normal memproduksi sekitar 3 ons *mucus* setiap hari sebagai bagian dari mekanisme pembersihan normal, tetapi produksi sputum akibat batuk adalah tidak normal (Price & Wilson, 2010).

1. **Pembentukan sputum**

Normalnya orang dewasa dapat memproduksi mukus sejumlah 100 ml dalam saluran nafas setiap hari. Mukus diarahkan ke faring dengan mekanisme pembersihan silia dari epitel yang melapisi saluran pernafasan. Dalam keadaan abnormal produksi mucus yang berlebihan menyebabkan proses pembersihan berjalan tidak normal sehingga mucus banyak tertimbun. Bila hal tersebut dapat mengakibatkan membran mukosa akan terangsang dan mucus akan dikeluarkan dengan tekanan *intra thorakal* dan *intra abdominal* yang tinggi, dibantu oleh udara keluar dan akselerasi yang cepat akan mengakibatkan keluarnya sekret mucus yang telah tertimbun. Mukus tersebut akan keluar sebagai sputum (Price & Wilson, 2010).

1. **Klasifikasi sputum**

Berikut adalah klasifikasi sputum dan faktor penyebabnya menurut Price & Wilson (2010) :

1. Sputum yang dihasilkan saat membersihkan tengggorokan kemungkinan berasal dari sinus atau saluran hidung bukan berasal dari saluran nafas bagian bawah.
2. Sputum yang dihasilkan melalui proses *supuratif.*
3. Sputum yang terbentuk perlahan, sebagai gejala *bronchitis.*
4. Sputum berwarna kekuning, warna sputum yang kekuningan dapat mengindikasikan adanya proses infeksi.
5. Sputum berwarna hijau ,warna hijau ini dikarenakan adanya *verdoperoksidase*, sputum ini biasanya dapat dijumapai pada penderita *bronchitis.*
6. Sputum berwarna hijau yang disebabkan *Neutrophil myeloperoxidase*.
7. Sputum berwarna merah muda dan berbusa, menandakan edema paru akut.
8. Sputum berlendir, lekat berwarna abu-abu, menandakan bronchitis kronik.
9. Sputum berbau busuk, mendakan adanya abses paru.
10. Sputum berdarah atau hemoptysis, sering ditemukan pada kasus Tuberculosis.
11. Sputum berwarna yang disebabkan oleh bakteri pneumokokus dalam kasus *pneumonia.*
12. Sputum berwarna putih susu, menandakan bahwa antibiotiki yang diberikan tidak efektif.
13. **Kriteria penerimaan sputum**

Untuk memperoleh kondisi sputum yang baik untuk pemeriksaan laboratorium, petugas laboratorium harus memberikan penjelasan mengenai pentingnya pemeriksaan sputum. Petugas juga harus memberikan edukasi tentang cara batuk yang benar. Berikut ini adalah 5 kriteria yang didapatkan ketika menerima sampel sputum menurut (Price & Wilson, 2010) :

1. Purulen, yaitu kondisi sputum dalam keadaan kental dan lengket
2. Mukopurulen, yaitu kondisi sputum dalam keadaan kental dan berwana kuning kehijauan
3. Mukoid, yaitu sputum dalam keadaan berlendir dan kental
4. Hemoptisis, yaitu sputum yang bercampur darah dan *saliva* atau air liur.