UJI RESISTENSI ANTIBIOTIKA TERHADAP BAKTERI *Escherichia coli* PADA ANAK PENDERITA DIARE DI RUMAH SAKIT MUHAMMADIYAH PALEMBANG

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh :
SYAIFUDIN BAHARSYAH
NIM : 70 2012 020

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
2016

HALAMAN PENGESAHAN

UJI RESISTENSI ANTIBIOTIKA TERHADAP BAKTERI ESCHERICHIA COLI PADA ANAK PENDERITA DIARE DI RUMAH SAKIT MUHAMMADIYAH PALEMBANG

Dipersiapkan dan disusun oleh
SYAIFUDIN BAHARSYAH
NIM : 70 2012 020

Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Pada tanggal, 1 September 2016

Menyetujui :

Ertati Suarni , S.Si, M.Farm, Apt	**dr.Nyayu Fitriani, M.Bmd**
Pembimbing Pertama	**Pembimbing Kedua**

Dekan
Fakultas Kedokteran

dr. HM. Ali Muchtar, M.Sc.
NBM/NIDN. 0603 4709 1062484/002 008 4707

PERNYATAAN

Dengan ini Saya menerangkan bahwa:

1. Karya Tulis Saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Muhammadiyah Palembang, maupun perguruan tinggi lainnya.
2. Karya Tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam Karya Tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di Perguruan tinggi ini.

Palembang, 2 Sepetember 2016

Yang membuat pernyataan

(Syaifudin Baharsyah)

NIM. 70 2012 020

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِالْعِلْمِ فَعَلَيْهِ أَرَادَهُمَا وَمَنْ بِالْعِلْمِ، فَعَلَيْهِ أَرَادَالْآخِرَةَ وَمَنْ لْعِلْمِ، بِا فَعَلَيْهِ دَالدُّنْيَا أَرَا مَنْ

Sungguh tiada di ragukan pentingnya ilmu dalam kehidupan. Seluas hamparan langit yang tak terjumpai ujungnya, hingga hamba yang faqir akan pengetahuan ini tak ingin habis menuntutnya. Namun apalah artinya jika tak dapat memanfaatkanya. Sehingga dengan memohon ridho Allah atas kemanfaatan ilmu yang sudah hamba peroleh.

Dengan ucapan Alhamdulillah, hamba yang ilmunya masih terbatas ini mempersembahkan karya sederhana ini untuk:

Kepada Bapak dan Ibu tercinta yang senantiasa memberi dukungan dan mendoakan hingga semua ini dapat terwujud.

Kepada adikku nurhanifah dan lukmanulhakim, jadilah adik-adik yang pintar dan hebat bagi dunia dan akhirat.

Kepada Ertati Suarni, S.Si., M.Farm., Apt dan dr. Nyayu Fitriani, M.Bmd selaku pembimbing 1 dan pembimbing 2 yang selalu memberikan masukan dan meluangkan waktunya untuk membimbingku agar menjadi lebih baik.

Devi khartika, yang selalu memberikan support apabila terjadi kendala dalam penyusunan skripsi ini.

Kepada rekan seperjuanagan Rangga, Monda, muamin, Ridho, Rahmania dan tak lupa Egyd yang telah membantu selama penelitian dan juga buat fK UMP angkatan 2012.

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

FAKULTAS KEDOKTERAN

SKRIPSI, AGUSTUS 2016

SYAIFUDIN BAHARSYAH

Uji Resistensi Antibiotika Terhadap Bakteri Escherichia Coli pada Anak Penderita Diare Di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

x + 74 halaman + 5 tabel + 21 gambar + lampiran

ABSTRAK

Penyakit diare merupakan salah satu penyakit penting di Indonesia yang masih merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian, terutama pada anak yang ditandai dengan frekuensi buang air besar lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Terapi penyakit diare biasanya menggunakan antibiotika. Penggunaan antibiotika pada penanganan diare saat ini telah mengalami resistensi sehingga dilakukan penelitian untuk mengetahui resistensi antibiotika yang terjadi pada bakteri *E.coli* pada anak penderita diare Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Penelitian ini dilakukan dengan mengisolasi dan mengidentifikasi bakteri *E.coli* dari feses anak penderita diare. Sampel feses ditanam pada media Mac conkey dan Chromagar *E.coli* untuk identifikasi bakteri *E.coli*. Uji resistensi menggunakan metoda Kirby Bauer dengan media Muller Hinton dengan antibiotik uji : *Ampicilin* , *Cefedroxil*, *Cefotaxime*, *Chloramphenicole* , *Ciprofloxacin*, *Doxyciclin* , *Eritromycin* , *Metronidazole* dan *Timetoprime (Sulfametoxazole)*. Data dianalisis dengan melihat zona hambatan yang terbentuk yang dibandingkan dengan standar CLSI. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri *E.coli* telah mengalami resistensi pada antibiotik *Ampicilin (85,71%)*, *Cefedroxil (64,25%)*, *Chloramphenicole (85,71%)*, *Doxyciclin (85,71%)*,*Eritromycin (100%)* , *Metronidazole (100%)* dan *Timetoprime /Sulfametoxazole (92,85%)* Tingkat resistensi terendah pada antibiotik *Cefotaxime (28,57%)* dan *Ciprofloxacin (28,57%)*.

Referensi : **40 (1995-2013)**
Kata Kunci : ***Diare, Escherichia Coli, Resistensi Antibiotika***

UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH PALEMBANG
MEDICAL FACULTY

SKRIPSI, AUGUST 2016

SYAIFUDIN BAHARSYAH

TEST ANTIBIOTIK RESISTANCE TO BACTERIA ESCHERICHIA COLI IN CHILDREN WITH DIARRHEA IN HOSPITALS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

x + 74 pages + 5 tables + 21 pictures + enclosure

ABSTRACT

Diarrheal disease is one of the important disease in Indonesia is still a major cause of morbidity and mortality , especially in children characterized by the frequency of bowel movements more than 3 times in 24 hours . Treatment of diarrhea usually use antibiotics . The use of antibiotics in the treatment of diarrhea is now experiencing resistance so as to investigate the antibiotic resistance that occurs in E. coli bacteria in children with diarrhea Muhammadiyah Hospital Palembang to improve the effectiveness of the treatment. This research was conducted by isolating and identifying bacteria E.coli from the faeces of children with diarrhea. Faecal samples were planted on Mac Conkey media and CHROMagar E.coli for the identification of E. coli bacteria. Test of resistance using the Kirby Bauer method with Muller Hinton medium with antibiotics test: ampicillin, Cefedroxil, Cefotaxime, Chloramphenicole, Ciprofloxacin, Doxyciclin, Eritromycin, Metronidazole and Timetoprime (Sulfametoxazole). Data were analyzed by looking at the barrier zone is formed which is compared to the CLSI standard. The results showed that E. coli has been resistance to the antibiotic ampicillin (85.71%), Cefedroxil (64.25%), Chloramphenicole (85.71%), Doxyciclin (85.71%), Eritromycin (100%) , Metronidazole (100%) and Timetoprime / Sulfametoxazole (92.85%) rate the lowest resistance to the antibiotic Cefotaxime (28.57%) and ciprofloxacin (28.57%).

Reference : 40 (1995-2013)
Keywords : *Diarrhea, Escherichia Coli, Antibiotics Resistance*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, alhamdulillah berkat kekuatan dan pertolongan-Nya peneliti dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **"Uji Resistensi Antibiotika terhadap Bakteri Escherichia Coli pada Anak penderita Diare Di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang"** sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran (S.Ked). Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena kesempurnaan itu hanya milik allah SWT. Oleh karena itu, kritik dan saran dari semua pihak yang bersifat membangun sangat peneliti harapkan demi perbaikan di masa mendatang.

Dalam hal penyelesaian penelitian ini, penulis banyak mendapat bantuan bimbingan, dan saran. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Allah SWT, yang telah memberi kehidupan dengan sejuknya keimanan
2. Kedua orang tua yang selalu memberi dukungan materi maupun spiritual
3. Dekan dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
4. Ertati Suarni, S.Si., M.Farm., Apt. Selaku pembimbing 1
5. dr. Nyayu Fitriani selaku pembimbing II
6. dr.Yesi Astri M.Kes dan dr. Hj. Yanti Rosita, M.Kes selaku penguji
7. Kepala laboratorium dan analis Fakultas Teknik Jurusan Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala atas segala amal yang diberikan kepada semua orang yang telah mendukung peneliti.

Palembang, 2 September 2016

Syaifudin Baharsyah

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL
HALAMAN PENGESAHAN ..... **i**
HALAMAN PERNYATAAN ..... **ii**
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO ..... **iii**
ABSTRAK ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
KATA PENGANTAR ..... **vi**
DAFTAR ISI ..... **vii**
DAFTAR TABEL ..... **ix**
DAFTAR GAMBAR ..... **x**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **xi**

BAB I. PENDAHULUAN
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 4
1.3 Tujuan Penelitian 4
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.5 Perbandingan Penelitian 5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA
2.1 Landasan Teori 7
2.1.1 Diare 7
2.1.2 Bakteri 15
2.1.3 Antibiotik 20
2.1.4 Metode Uji Antibiotika 56
2.2 Kerangka Teori 64

BAB III METODE PENELITIAN
3.1 Jenis Penelitian 65
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian 65
3.2.1. Waktu Penelitian 65
3.2.2. Tempat 65
3.3 Sampel Penelitian 65
3.3.1. Sampel 65
3.3.2. Kriteria Inklusi dan Ekslusi 65
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel 66
3.4 Variabel Penelitian 66
3.4.1. Variabel Dependent 66
3.4.2. Variabel Independent 66
3.5 Definisi Operasional 67
3.6 Cara Pengumpulan Data 67
3.6.1. Data primer 68

3.6.2. Alat dan Bahan 67
3.7 Cara Pengolahan Data 71
3.7.1. Cara Pengolahan Data..... 71
3.8 Alur Penelitian 73

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN
4.1 Hasil Penelitian 74
4.2 Pembahasan 78

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN
5.1 Kesimpulan..... 87
5.2 Saran..... 87

DAFTAR PUSTAKA..... 88
LAMPIRAN..... 91
BIODATA..... 106

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.1 Perbandingan Penelitian..... 5

Tabel 2.1 Kebutuhan Oralit per kelompok Umur..... 12

Tabel 3.1 Definisi Operasional..... 67

Tabel 4.1 Standar CLSI (*Clinical Laboratory Standart Institute*) antibiotik..... 75

Tabel 4.2. Hasil identifikasi bakteri *E.coli* 76

Tabel 4.3. Hasil uji antibiotika..... 77

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1.	Anatomi bakteri *E.coli*.....	16
Gambar 2.2.	Koloni *E.coli* pada Agar EMB.....	17
Gambar 2.3.	Penumbuhan Bakteri	57
Gambar 2.4.	Pengulasan Media MHA	57
Gambar 2.5.	Meletakkan Disc Antibiotik pada Petri.....	58
Gambar 2.6.	Pengukuran Zona Bening.....	59
Gambar 2.7.	Cawan petri dan kertas reagen metode E-Tes.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Lembar *Inform Consent*..... 91

Lampiran 2 Tabel CLSI..... 92

Lampiran 3 Hasil Penelitian..... 94

Lampiran 4 Gambar Alat dan Bahan..... 99

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diare masih menjadi masalah kesehatan hingga saat ini terutama di negara- negara berkembang. Penyakit diare merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian anak di dunia dan menjadi penyebab kematian kedua setelah pneumonia pada anak dibawah lima tahun. Diare dapat berlangsung selama beberapa hari, sehingga tubuh dapat kehilangan cairan yang penting seperti air dan garam yang diperlukan untuk kelangsungan hidup. Kebanyakan orang yang meninggal akibat diare karena mengalami dehidrasi berat dan kehilangan cairan (WHO, 2013).

Diare didefinisikan sebagai buang air besar dengan feses yang tidak berbentuk (*unformed stools*) atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. (Zein, 2004). Secara klinik dibedakan tiga macam sindroma diare yaitu diare cair akut, disentri, dan diare persisten. (WHO, 2013). Sedangkan menurut Depkes RI tahun 2011, diare adalah suatu penyakit dengan tanda-tanda adanya perubahan bentuk dan konsistensi dari tinja, yang melembek sampai mencair dan bertambahnya frekuensi buang air besar biasanya tiga kali atau lebih dalam sehari.(Depkes RI, 2011).

Di dunia setiap tahunnya, diperkirakan sekitar 2,5 milyar kasus diare terjadi pada anak-anak di bawah usia lima tahun. Lebih dari setengah kasus diare terjadi di Negara Afrika dan Asia Selatan, dengan jumlah sebanyak 783 juta kasus di Asia selatan, 696 juta kasus di Afrika. Lebih dari 80% kematian pada anak balita akibat diare terjadi di Negara Afrika dan Asia Selatan dengan persentase sebesar 46% dan 38% (WHO, 2009).

Prevalensi diare pada balita di Indonesia juga mengalami peningkatan setiap tahunnya. Dalam penelitian yang berbasis masyarakat, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan di 33 provinsi pada tahun 2007, melaporkan bahwa angka nasional prevalensi diare 9,0%. Beberapa provinsi mempunyai prevalensi diare diatas angka nasional (9%) di 14 provinsi,

prevalensi tertinggi di Nanggroe Aceh Darussalam (NAD) dan terendah di DI Yogyakarta. Prevalensi diare berdasarkan kelompok umur pada balita (1-4 tahun) terlihat tinggi pada Riskesdas 2007 yaitu 16,7%. Demikian pula pada bayi (<1 tahun) yaitu 16,5% (Kemenkes RI, 2011).

Jumlah perkiraan kasus diare di wilayah sumatera selatan tahun 2008 ada sebanyak 53.854 kasus, sedangkan pada tahun 2009 kejadian diare meningkat menjadi 54.612 kasus, dan pada tahun 2010 mengalami penurunan kasus diare sebesar 49.897, serta pada tahun 2011 terjadi penurunan kembali kejadian diare yaitu sebesar 45.593 kasus. Namun pada tahun 2012 terjadi peningkatan kasus diare yang signifikan yaitu sebesar 57.576 kasus (Dinkes Sumsel,2013).

Diare dapat disebabkan oleh virus, protozoa dan bakteri. Salah satu bakteri penyebab diare terbanyak yaitu seperti *E. coli, Shigella, Campylobacter dan Salmonella,* serta *V. cholera* pada saat KLB (UNICEF/WHO, 2009). Pada penelitian yang dilakukan oleh Yusri Dianne Jurnalis di Bangsal IKA RS Dr. M. Djamil Padang dari 173 sampel feses yang diuji didapatkan bakteri penyebab diare terbanyak yaitu *E.Coli* sebanyak 92 (51.4%), *Klebsiela sp* 30 (16.8%), dan kuman *Enterobacter sp* 28 (15.6%).

Beberapa isolat dari *E. coli* memiliki potensi untuk menyebabkan penyakit. *E. coli* yang bersifat patogen dapat dibagi menjadi tiga sub kelompok utama tergantung pada sifat patogen yaitu : Commensals atau nonpathogenic, infeksi usus yang menyebabkan patogen, dan ekstraintestinal patogen *E. coli* (EPEC). *E. coli* pada usus yang bersifat patogen mencakup banyak pathotype seperti enterotoxigenic (ETEC), enteropathogenic (EPEC), enterohemorrhagic (EHEC), semua jenis strain ini menyebabkan infeksi pada usus manusia. (Moriel dkk, 2009).

Tatalaksana yang cepat dan tepat sangat dibutuhkan untuk penanganan diare. Antibiotik merupakan terapi terhadap infeksi bakteri. Antibiotik digunakan pada kasus diare yang berat untuk mengurangi lamanya diare dan mencegah *traveler's diarrhea.*(Fazeli H, Salehi R.2007)

Dari hasil penelitian Rosen dan Quinn diketahui antibiotik yang sering digunakan pada pasien diare adalah *ciprofloxacin, cotrimoxazole, metronidazole, injeksi gentamicine, dan amoxicillin.* Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah *cotrimoxazole* dan injeksi *gentamicine* yaitu 5,95 % telah mengalami resistensi. (Rosen dan Quinn, 2000)

Penggunaan antibiotika yang sering diresepkan di Indonesia pada kasus diare adalah turunan dari tetrasiklin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin dan streptomisin. Seperti juga terjadi di negara lain, pola penggunaan antibiotika tersebut telah mencapai tingkat yang berlebihan dan banyak diantaranya digunakan secara tidak tepat. Perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotika sangat dipengaruhi oleh intensitas pemaparan antibiotika di suatu wilayah, tidak terkendalinya penggunaan antibiotika cenderung akan meningkatkan resistensi bakteri yang semula sensitif. (Refdanita dkk, 2004).

Resistensi E. coli terhadap berbagai antibiotika telah banyak dilaporkan, seperti *E. coli* yang telah banyak yang mengalami resisten terhadap golongan ß-laktam, fosfomisin dan golongan kuinolon. Saat ini fosfomisin dan golongan kuinolon justru paling sering digunakan untuk pengobatan kasus infeksi saluran kemih (Nilsson dkk, 2003). Pada penelitian Vera Nurtriana, 2013 di RSUD Semarang dari Hasil isolasi dan identifikasi diperoleh 15 isolat E. coli dari 10 sampel feses. Hasil uji resistensi terhadap antibiotik menunjukan 13,3% sensitif dan 86,7% resisten terhadap asam nalidiksat, tetrasiklin 33,3% sensitif dan 67,7% resisten, kloramfenikol 33,3% sensitif dan 67,7% resisten, siprofloksasin 53,3% sensitif dan 46,7% resisten dan gentamisin 86,7% sensitif dan 13,3% resisten.

Terjadinya peningkatan kasus diare di Provinsi Sumatera Selatan pada tahun 2012, dan ketidak rasionalitasan penggunaan antibiotika pada pengobatan diare serta belum adanya Penelitian tentang uji resistensi antibiotik terhadap strain bakteri *E. coli* dari pasien diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai

uji resistensi antibiotika terhadap bakteri *E. coli* pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut yaitu :

Bagaimana uji resistensi antibiotika terhadap isolat bakteri *E.coli* dari sampel feses anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui uji resistensi antibiotik terhadap bakteri *E. coli* pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengindentifikasi bakteri *E. coli* pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.
2. Untuk mengetahui resistensi antibiotika terhadap bakteri *E. coli* pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

   Membuktikan secara empiris antibiotik yang memiliki resistensi pada isolat bakteri *E. coli* dari sampel anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

2. Manfaat Praktisi
   a. Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah untuk tenaga kesehatan di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang tentang penggunaan antibiotika untuk pengobatan penyakit diare.

b. Mengurangi jumlah resistensi antibiotika karena ketidak Rasionalitasan penggunaan antibiotika pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

1.5 Perbandingan Penelitian

Berdasarkan sumber-sumber yang tersedia, baik dari buku dan jurnal yang menunjukan banyaknya penelitian mengenai resistensi antibiotik terhadap bakteri *E.coli.*

Tabel 1.1 Perbandingan penelitian dengan penelitian sebelumnya

Nama	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Hasil
Yusri Dianne Jurnalis , Yorva Sayoeti , Aslinar, 2009	Pola resistensi kuman penyebab diare terhadap antibiotika	*Descriptive Retrospektif*	Kuman penyebab diare pada penderita yang dirawat di bangsal IKA RS Dr. M.Djamil Padang yang paling sering ditemukan berupa E.Coli, klebsiela sp dan enterobacter sp. Sulfametoxazole trimetoprim mempunyai resistensi paling tinggi terhadap kuman penyebab diare akut.
Vera Nurtriana , Sri Darmawati , Sri Sinto Dewi, 2013	Pola Resistensi Escherichia coli Terhadap Antibiotik Pada Penderita Diare Anak di RSUD Kota Semarang	*Descriptive Retrospektif*	Hasil isolasi dan identifikasi diperoleh 15 isolat E. coli dari 10 sampel feses. Hasil uji resistensi terhadap antibiotik menunjukan 13,3% sensitif dan 86,7% resisten terhadap asam nalidiksat, tetrasiklin 33,3% sensitif dan 67,7% resisten, kloramfenikol 33,3% sensitif dan 67,7% resisten, siprofloksasin 53,3% sensitif dan 46,7% resisten dan gentamisin 86,7% sensitif dan 13,3% resisten.

Olowe OA, Okanlawon BM, Olowe RA, Olayemi AB, 2008	Antimicrobial resistant pattern of *Escherichia coli* from human clinical samples in Osogbo, south western Nigeria	*Descriptive Retrospektif*	Olowe et al found that *E. coli* isolated from human clinical samples in Nigeria were resistant to tetracycline (91.6%), ampicillin (86.7%), sulphonamide (77.8%), cotrimoxazole (58.5%), cefuroxin (57.8%) and gentamicin (39.3%).

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diare

2.1.1 Definisi Diare

Diare didefinisikan sebagai buang air besar dengan feses yang tidak berbentuk (*unformed stools*) atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. (Zein, 2004).

Diare adalah peningkatan pengeluaran tinja dengan konsistensi lebih lunak atau lebih cair dari biasanya, dan terjadi paling sedikit 3 kali dalam 24 jam. Sementara untuk bayi dan anak-anak, diare didefinisikan sebagai pengeluaran tinja >10 g/kg/24 jam, sedangkan rata-rata pengeluaran tinja normal bayi sebesar 5-10 g/kg/ 24 jam (Juffrie, 2011).

2.1.2 Etiologi Diare

Diare disebabkan oleh banyak penyebab antara lain infeksi (bakteri, parasit, virus), keracunan makanan, efek obat dan lain-lain. Menurut *World Gastroenterology Organisation* Global Guideliness (2005), etiologi dari diare dibagi atas 4 penyebab, antara lain (Kolopaking dan Daldiyono, 2009) :

1. Bakteri : *Shigella sp, E.coli* patogen, *Salmonella sp, Vibrio cholera, Yersinia enterocolytica, Campylobacter jejuni, V. Parahaemoliticus, V.NAG, Staphylococcus aureus, Streptococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Aeromonas, Proteus* dll.
2. Virus : *Rotavirus, Adenovirus, Norwalk virus, Norwalk like virus, cytomegalovirus* (CMV), *echovirus*, virus HIV.
3. Parasit : *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Balantidium coli.*
4. Non-infeksi :Makanan, Alergi (susu sapi, makanan tertentu).

2.1.3 Epidemiologi Diare

Di dunia setiap tahunnya, diperkirakan sekitar 2,5 milyar kasus diare terjadi pada anak-anak di bawah usia lima tahun. Lebih dari setengah kasus diare terjadi di Negara Afrika dan Asia Selatan, dengan jumlah sebanyak 783 juta kasus di Asia selatan, 696 juta kasus di Afrika. Lebih dari 80% kematian pada anak balita akibat diare terjadi di Negara Afrika dan Asia Selatan dengan persentase sebesar 46% dan 38% (WHO, 2009).

Prevalensi diare pada balita di Indonesia juga mengalami peningkatan setiap tahunnya. Dalam penelitian yang berbasis masyarakat, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan di 33 provinsi pada tahun 2007, melaporkan bahwa angka nasional prevalensi diare 9,0%. Beberapa provinsi mempunyai prevalensi diare diatas angka nasional (9%) di 14 provinsi, prevalensi tertinggi di Nanggroe Aceh Darussalam (NAD) dan terendah di DI Yogyakarta. Prevalensi diare berdasarkan kelompok umur pada balita (1-4 tahun) terlihat tinggi pada Riskesdas 2007 yaitu 16,7%. Demikian pula pada bayi (<1 tahun) yaitu 16,5% (Kemenkes RI, 2011).

Kematian yang terjadi, kebanyakan berhubungan dengan kejadian diare pada anak-anak atau usia lanjut, dimana kesehatan pada usia pasien tersebut rentan terhadap dehidrasi sedang berat. Frekuensi kejadian diare pada negara-negara berkembang termasuk Indonesia lebih banyak 2-3 kali dibandingkan negara maju. Angka morbiditas diare kronik diantara semua penderita diare yang dirawat di rumah sakit Jakarta utara sekitar 1% (Kolopaking dan Daldiyono, 2009).

2.1.4 Patogenesis Diare

Penyebab tersering diare pada anak adalah disebabkan oleh rotavirus. Virus ini menyebabkan 40-60% dari kasus diare pada bayi dan anak (Simatupang, 2004). Setelah terpapar dengan agen tertentu, virus akan masuk ke dalam tubuh bersama dengan makanan dan minuman. Kemudian virus itu akan sampai ke sel-sel epitel usus halus

dan akan menyebabkan infeksi dan merusakkan sel-sel epitel tersebut. Sel-sel epitel yang rusak akan digantikan oleh sel enterosit baru yang berbentuk kuboid atau sel epitel gepeng yang belum matang sehingga fungsi sel-sel ini masih belum bagus. Hal ini menyebabkan vili-vlli usus halus mengalami atrofi dan tidak dapat menyerap cairan dan makanan dengan baik. Cairan dan makanan tadi akan terkumpul di usus halus dan akan meningkatkan tekanan osmotik usus. Hal ini menyebabkan banyak cairan ditarik ke dalam lumen usus dan akan menyebabkan terjadinya hiperperistaltik usus. Cairan dan makanan yang tidak diserap tadi akan didorong keluar melalui anus dan terjadilah diare (Kliegman, 2006).

2.1.5 Gejala Klinis Diare

Tanda-tanda awal dari penyakit diare adalah bayi dan anak menjadi gelisah dan cengeng, suhu tubuh biasanya meningkat, nafsu makan berkurang atau tidak ada, kemudian timbul diare. Tinja akan menjadi cair dan mungkin disertai dengan lendir ataupun darah. Warna tinja bisa lama-kelamaan berubah menjadi kehijau-hijauan karena tercampur dengan empedu. Anus dan daerah sekitarnya lecet karena seringnya defekasi dan tinja makin lama makin asam sebagai akibat banyaknya asam laktat yang berasal darl laktosa yang tidak dapat diabsorbsi oleh usus selama diare. Gejala muntah dapat terjadi sebelum atau sesudah diare dan dapat disebabkan oleh lambung yang turut meradang atau akibat gangguan keseimbangan asam-basa dan elektrolit (Kliegman, 2006).

Bila anak telah banyak kehilangan air dan elektrolit, terjadilah gejala dehidrasi. Berat badan menurun, turgor kulit berkurang , dan ubun-ubun besar menjadi cekung (pada bayi), turgor kulit berkurang, selaput lendir pada bibir, mulut serta kulit tampak kering dan terjadi keram abdomen (Suharyono, 2008).

2.1.6 Diagnosis Diare

Diagnosis ditegakkan berdasasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada pemeriksaan fisik, kelainan-kelainan yang ditemukan sangat berguna dalam menentukan penyebab diare. Pemeriksaan abdomen yang seksama merupakan hal yang penting juga adanya kualitas bunyi usus, distensi abdomen dan nyeri tekan merupakan "*clue*" bagi penentuan etiologi (Kolopaking dan Daldiyono, 2009).

1. Anamnesis

Pasien dengan diare akut datang dengan berbagai gejala klinik tergantung penyebab penyakit dasarnya. Keluhan diarenya berlangsung kurang dari 15 hari. Diare karena penyakit usus halus biasanya berjumlah banyak, diare air, dan sering berhubungan dengan malabsorpsi dan dehidrasi sering didapatkan. Diare karena kelainan kolon seringkali berhubungan dengan tinja berjumlah kecil tetapi sering, bercampur darah dan ada sensasi ingin ke belakang. Pasien dengan diare akut infektif datang dengan keluhan khas, yaitu mual, muntah, nyeri abdomen, demam, dan tinja yang sering, malabsorptif, atau berdarah tergantung bakteri patogen yang spesifik. (Simadibrata, 2006).

2. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik perlu diperiksa: berat badan, suhu tubuh, frekuensi denyut jantung dan pernapasan serta tekanan darah. Selanjutnya perlu dicari tanda-tanda utama dehidrasi: kesadaran, rasa haus, dan turgor kulit abdomen dan tanda-tanda tambahan lainnya: ubun-ubun besar cekung atau tidak, mata: cowong atau tidak, ada atau tidaknya air mata, bibir, mukosa mulut dan lidah kering atau basah (Juffrie, 2011).

Pernapasan yang cepat dan dalam indikasi adanya asidosis metabolik. Bising usus yang lemah atau tidak ada bila terdapat hipokalemia. Pemeriksaan ekstremitas perlu karena perfusi dan

capillary refill dapat menentukan derajat dehidrasi yang terjadi (Juffrie, 2011).

3. Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lengkap pada diare akut umumnya tidak diperlukan, Hanya pada keadaan tertentu mungkin diperlukan, misalnya penyebab dasarnya tidak diketahui atau ada sebab-sebab lain selain diare akut atau pada penderita dengan dehidrasi berat (Juffrie, 2011).

Pemeriksaan tinja baik makroskopik maupun mikroskopik dapat dilakukan untuk menentukan diagnosa yang pasti. Secara makroskopik harus diperhatikan bentuk, warna tinja, ada tidaknya darah, lender, pus, lemak, dan lain-lain. Pemeriksaan mikroskopik melihat ada tidaknya leukosit, eritrosit, telur cacing, parasit, bakteri, dan lain-lain (Hadi, 2002).

2.1.7 Tatalaksana Diare

Menurut Kemenkes RI (2011), prinsip tatalaksana diare pada balita adalah Lintas Diare (Lima Langkah Tuntaskan Diare), yang didukung oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia dengan rekomendasi WHO. Rehidrasi bukan satu-satunya cara untuk mengatasi diare tetapi memperbaiki kondisi usus serta mempercepat penyembuhan/menghentikan diare dan mencegah anak kekurangan gizi akibat diare juga menjadi cara untuk mengobati diare. Adapun program Lintas Diare yaitu:

1. Oralit

Untuk mencegah terjadinya dehidrasi dapat dilakukan mulai dari rumah tangga dengan memberikan oralit osmolaritas rendah, dan bila tidak tersedia berikan cairan rumah tangga seperti air tajin, kuah sayur, air matang. Oralit saat ini yang beredar di pasaran sudah oralit yang baru dengan osmolaritas yang rendah, yang dapat mengurangi rasa mual dan muntah. Oralit merupakan cairan yang terbaik bagi penderita diare untuk mengganti cairan

yang hilang. Bila penderita tidak bisa minum harus segera di bawa ke sarana kesehatan untuk mendapat pertolongan cairan melalui infus. Pemberian oralit didasarkan pada derajat dehidrasi (Kemenkes RI, 2011).

a. Diare tanpa dehidrasi

Umur < 1 tahun : ¼ - ½ gelas setiap kali anak mencret

Umur 1 – 4 tahun : ½ - 1 gelas setiap kali anak mencret

Umur diatas 5 Tahun : 1 – 1½ gelas setiap kali anak mencret

b. Diare dengan dehidrasi ringan sedang

Dosis oralit yang diberikan dalam 3 jam pertama 75 ml/ kg bb dan selanjutnya diteruskan dengan pemberian oralit seperti diare tanpa dehidrasi.

c. Diare dengan dehidrasi berat

Penderita diare yang tidak dapat minum harus segera dirujuk ke Puskesmas untuk di infus.

(Kemenkes RI, 2011)

Tabel 2.1 Kebutuhan Oralit per Kelompok Umur

Kebutuhan Oralit per Kelompok Umur	Jumlah oralit yang diberikan tiap BAB	Jumlah oralit yang disediakan di rumah
< 12 bulan	50-100 ml	400 ml/hari (2 bungkus)
1-4 tahun	100-200 ml	600-800 ml/hari (3-4 bungkus)
> 5 tahun	200-300 ml	800-1000 ml/hari (4-5 bungkus)
Dewasa	300-400 ml	1200-2800 ml/hari

Sumber: Depkes RI, 2006

Untuk anak dibawah umur 2 tahun cairan harus diberikan dengan sendok dengan cara 1 sendok setiap 1 sampai 2 menit. Pemberian dengan botol tidak boleh dilakukan. Anak yang lebih besar dapat minum langsung dari gelas. Bila terjadi muntah hentikan dulu selama 10 menit kemudian mulai lagi perlahan-lahan misalnya 1 sendok setiap 2-3 menit. Pemberian cairan ini dilanjutkan sampai dengan diare berhenti (Juffrie, 2011).

2. Zinc

Zinc merupakan salah satu mikronutrien yang penting dalam tubuh. Zinc dapat menghambat enzim INOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*), dimana ekskresi enzim ini meningkat selama diare dan mengakibatkan hipersekresi epitel usus. Zinc juga berperan dalam epitelisasi dinding usus yang mengalami kerusakan morfologi dan fungsi selama kejadian diare (Kemenkes RI, 2011).

Pemberian Zinc selama diare terbukti mampu mengurangi lama dan tingkat keparahan diare, mengurangi frekuensi buang air besar, mengurangi volume tinja, serta menurunkan kekambuhan kejadian diare pada 3 bulan berikutnya. Berdasarkan bukti ini semua anak diare harus diberi Zinc segera saat anak mengalami diare.

Dosis pemberian Zinc pada balita:

a. Umur < 6 bulan : ½ tablet (10 mg) per hari selama 10 hari

b. Umur > 6 bulan : 1 tablet (20 mg) per hari selama 10 hari.

Zinc tetap diberikan selama 10 hari walaupun diare sudah berhenti. Cara pemberian tablet zinc : Larutkan tablet dalam 1 sendok makan air matang atau ASI, sesudah larut berikan pada anak diare (Kemenkes RI, 2011).

3. Pemberian ASI/makanan

Pemberian makanan selama diare bertujuan untuk memberikan gizi pada penderita terutama pada anak agar tetap kuat dan tumbuh serta mencegah berkurangnya berat badan. Anak yang masih minum ASI harus lebih sering di beri ASI. Anak yang minum susu formula juga diberikan lebih sering dari biasanya. Anak usia 6 bulan atau lebih termasuk bayi yang telah mendapatkan makanan padat harus diberikan makanan yang mudah dicerna dan diberikan sedikit lebih sedikit dan lebih sering. Setelah diare berhenti, pemberian makanan ekstra diteruskan selama 2 minggu untuk membantu pemulihan berat badan (Kemenkes RI, 2011).

4. Pemberian antibiotika hanya atas indikasi

Antibiotika tidak boleh digunakan secara rutin karena kecilnya kejadian diare pada balita yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotika hanya bermanfaat pada penderita diare dengan darah (sebagian besar karena shigellosis), suspek kolera (Kemenkes RI, 2011).

Obat-obatan anti diare juga tidak boleh diberikan pada anak yang menderita diare karena terbukti tidak bermanfaat. Obat anti muntah tidak dianjurkan kecuali muntah berat. Obat-obatan ini tidak mencegah dehidrasi ataupun meningkatkan status gizi anak, bahkan sebagian besar menimbulkan efek samping yang berbahaya dan bisa berakibat fatal. Obat anti protozoa digunakan bila terbukti diare disebabkan oleh parasit (amuba, giardia) (Kemenkes RI, 2011).

5. Pemberian Nasihat

Menurut Kemenkes RI (2011), ibu atau pengasuh yang berhubungan erat dengan balita harus diberi nasehat tentang:

1. Cara memberikan cairan dan obat di rumah
2. Kapan harus membawa kembali balita ke petugas kesehatan bila :
   a. Diare lebih sering
   b. Muntah berulang
   c. Sangat haus
   d. Makan/minum sedikit
   e. Timbul demam
   f. Tinja berdarah
   g. Tidak membaik dalam 3 hari.

2.1.8 Prognosis Diare

Dengan penggantian Cairan yang adekuat, perawatan yang mendukung, dan terapi antimikrobial jika diindikasikan, prognosis diare infeksius hasilnya sangat baik dengan morbiditas dan mortalitas yang minimal. Seperti kebanyakan penyakit, morbiditas dan mortalitas ditujukan pada anak-anak dan pada lanjut usia. Di Amerika Serikat, mortalits berhubungan dengan diare infeksius < 1,0 %. Pengecualiannya pada infeksi EHEC dengan mortalitas 1,2 % yang berhubungan dengan sindrom uremik hemolitik (Eppy. 2009).

2.2 Bakteri *E.coli*

2.2.1 Definisi Bakteri *E.coli*

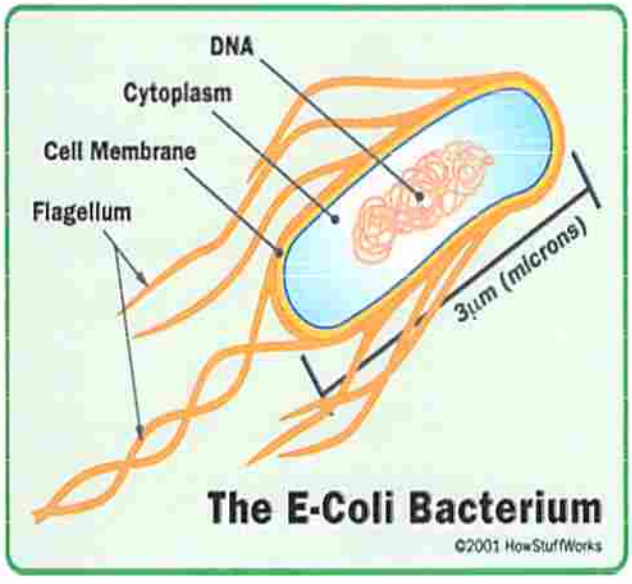
Bakteri *E.coli* merupakan suatu kelompok bakteri gram negatif yang merupakan famili dari enterobacteriaceae yang hidup di dalam saluran pencernaan yaitu di usus *manusia* yang bersifat patogen (Nursal dan Wilda, 2006). *E.coli* dapat mengakibatkan berbagai penyakit yang tergantung dari tempat infeksinya, salah satunya adalah diare. Di Indonesia diare merupakan penyakit yang sebagian besar disebabkan

oleh serotipe tertentu dari *E.coli* dimana sebagian besar masyarakat tidak mempunyai kekebalan terhadap bakteri tersebut (Rubenstein, Wayne dan Bradley, 2007).

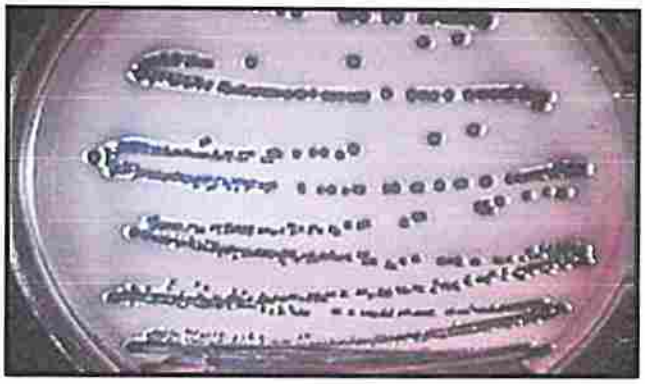
2.2.2 Klasifikasi Bakteri *E.coli*

Menurut *Bergey's Manual of Systemic Biology* (2005) adalah

Divisio	: Protophyta
Sub divisio	: Schizomycetea
Classis	: Schizomycetes
Ordo	: Eubacteriales
Familia	: Enterobacteriacea
Genus	: Escherichia
Species	: *E.coli*



Gambar 2.1 Anatomi bakteri *E.coli* (Trussty-Jasmine, 2013).



Gambar 2.2 Koloni *E.coli* pada Agar EMB (Todar, 2009).

2.2.3 Morfologi *E.coli*

E.coli merupakan bakteri gram negatif yang berbentuk basil, ada yang individu (monobasil), saling berpasangan (diplobasil) atau berkoloni membentuk rantai pendek (streptobasil), tidak membentuk spora maupun kapsula, berdiameter ± 1,1 – 1,5 x 2,0 – 6,0 μm, dapat bertahan hidup di medium sederhana dan memfermentasi laktosa, menghasilkan asam dan gas, kandungan G+C DNA ialah 50-51 mol % (Jawetz dkk, 2011).

Pergerakan bakteri ini motil, dan peritrikus. Ada yang bersifat aerobik dan fakultatif anaerob. *E.coli* merupakan flora normal usus, dan seringkali menyebabkan infeksi. Kecepatan berkembang biak bakteri ini berada pada interval 20 menit jika faktor media, derajat keasaman, dan suhu sesuai. Selain tersebar di banyak tempat dan kondisi, bakteri ini tahan terhadap suhu, bahkan pada suhu ekstrim sekalipun. Suhu yang optimalnya adalah 37^0 C. Oleh karena itu, bakteri tersebut dapat hidup dalam tubuh manusia dan vertebrata lainnya (Jawetz dkk, 2011).

2.2.4 Fisiologi *E. coli*

E.coli tumbuh baik pada hampir semua media yang biasa dipakai di laboratorium mikrobiologi. Pada media yang digunakan untuk isolasi kuman enterik sebagian besar strain *E.coli* bersifat *mikroaerofilik.* Beberapa strain bila ditanam pada agar darah menunjukkan hemolisis tipe beta (Siti Fathonah, 2005).

E.coli merupakan bakteri gram negatif yang tidak membentuk spora, berbentuk batang *anaerob facultatif* dan tergolong ke dalam famili *enterobacteriacea* bakteri yang mesofilik ini akan tumbuh pada suhu 7-10°C sampai 50°C dengan suhu optimal bagi pertumbuhannya adalah 37°C. kuman *E.coli* akan tumbuh pada kisaran pH 4,4-8,5. Bakteri ini relatif sangat sensitif terhadap panas dan inaktifkan pada suhu pasteurisasi atau selama pemasakan makanan (Siti Fathonah, 2005).

2.2.5 Jenis – jenis *E. coli*

E. coli yang berhubungan dengan penyakit dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik virulensinya dimana tiga kelompok menyebabkan penyakit dengan mekanisme yang berbeda. Sifat perlekatan pada sel epitel usus kecil atau besar dipengaruhi oleh gen dalam plasmid. Sama halnya dengan toksin yang merupakan plasmid atau *phage mediated. E. coli* yang dapat berhubungan dengan penyakit diare terdapat lima golongan yaitu *Enterophatogenic E. coli (EPEC), Enterotoxigenic E. coli (ETEC), Enterohaemorrhagic E. coli (EHEC), Enteroinvasive E. coli (EIEC),* dan *Enteroagregative E. coli (EAEC).*

1. *Enterophatogenic E. coli (EPEC)*

   Menyebabkan diare berair akut (*Acute watery diarrhoea*) pada anak-anak dan bayi. Sumber kontaminasi terhadap makanan, yaitu penjamah makanan, pembuangan air limbah, lingkungan. *EPEC* merekat pada sel mukosa khusus kecil

2. *Enteroinvasive E. coli (EIEC)*

   Menyebabkan penyakit *infasiv, colitis* atau gejala seperti disentri. Waktu inkubasi adalah 8-44 jam (rata-rata 26 jam) dengan gejala-gejala antara lain: demam, dingin, sakit kepala, kejang perut, dan diare berair. Sumber kontaminasi terhadap makanan yaitu penjamah makanan dan pembuangan air limbah. *E. coli* juga menyebabkan penyakit yang mirip dengan *shigellosis.* Penyakit

terjadi umumnya pada anak di negara berkembang dan dalam perjalanan ke negara tersebut.

3. *Enterotoxigenic E. coli (ETEC)*

   E.coli menyebabkan umum diare pada musafir dan merupakan penyebab yang sangat penting dari diare pada bayi di negara berkembang. Beberapa starin *ETEC* memproduksi suatu *enterotoksin* dalam usus halus dan menyebabkan penyakit seperti kolera atau *enterotoksigenik* pada manusia. *Enterotoksigenik* menyebabkan terjadinya diare pada bayi-bayi pada orang yang sedang menjalankan perjalanan (*traveler's diarrhoea*). Waktu inkubasi adalah 8-24 jam dengan gejala yaitu diare, muntah-muntah, dan dehidrasi seperti kolera.

4. *Enterohaemorrhagic E. coli (EHEC)*

   Memproduksi feterotoksin dinamakan berdasarkan efek sitotoksik pada sel fero yang merupakan biakan sel ginjal monyet hijau di afrika. Paling tidak 2 bentuk antigenetik dari toksin. Menyebabkan gejala diare yang disertai perdarahan. Sumber kontaminasi terhadap makanan yaitu kotoran ternak, peralatan pengolahan daging dan pabrik susu.

5. *Enteroagregative E. coli (EAEC)*

   Menyebabkan penyakit diare yang akut dan kronis dalam jangka waktu 14 hari pada orang di negara berkembang. Organisme ini juga menyebabkan penyakit karena makanan di negara industri.

2.3 Antibiotik

2.3.1 Definisi Antibiotik

Antibiotika adalah zat-zat kimia oleh yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan ataumenghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Turunan zat-zat ini, yang dibuat secara semi-sintesis, juga termasuk kelompok ini, begitu pula senyawa sintesis dengan khasiat antibakteri (Tjay & Rahardja, 2007).

Antibiotik adalah zat biokimia yang diproduksi oleh mikroorganisme, yang dalam jumlah kecik dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh pertumbuhan mikroorganisme lain (Harmita dan Radji, 2008).

2.3.2 Penggolongan Antibiotik

Penggolongan antibiotik secara umum dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Berdasarkan struktur kimia antibiotik (Tjay & Rahardja, 2007)
   A. Golongan Beta-Laktam, antara lain golongan sefalosporin (sefaleksin, sefazolin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim), golongan monosiklik, dan golongan penisilin (penisilin, amoksisilin). Penisilin adalah suatu agen antibakterial alami yang dihasilkan dari jamur jenis *Penicillium chrysognum.* Penisilin yang digunakan dalam pengobatan terbagi dalam penisilin alam dan penisilin sintetik. Penisilin semisintetik. Penisilin semisintetik diperoleh dengan cara mengubah struktur kimia penisilin alam atau dengan cara sintesis dari inti penisilin yaitu asam 6-aminopenisilanat (6-APA). Sebagai bahan dasar untuk penisilin semisintetik, 6-APA dapat pula disintesis dengan memecah rantai samping.
      1) Penggolongan Beta-Laktam

         Penisilin dan Sefalosporin merupakan kelompok antibiotik Beta-laktam yang telah lama dikenal. golongan sefalosporin

(sefaleksin, sefazolin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim), golongan monosiklik, dan golongan penisilin (penisilin, amoksisilin)

2) Mekanisme kerja

Penisilin menghambat pembentukan mukopeptida yang di perlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Terhadap mikroba yang sensitif, penisilin akan menghasilkan efek bakterisid.

Mekanisme kerja Antibiotika Beta-laktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut :

a. Obat bergabung dengan *Penicilin-binding protein* (PBPs) pada kuman
b. Terjadi hambatan sintesis dinding sel kuman karena proses transpeptidasi antar rantai peptidoglikan terganggu
c. Terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel. Di antara semua penisilin, penisilin G mempunyai aktivitas terbaik terhadap kuman Gram-positif yang sensitif. Kelompok Ampicilin, walaupun spektrum antimikrobanya lebar, aktivitasnya terhadap mikroba Gram-positif. Kelompok ampicilin, walaupun spektrum antibiotiknya lebar, aktivitasnya terhadap mikroba Gram-positif tidak sekuat penisilin G, tetapi efektif terhadap beberapa mikroba Gram-negatif dan tahan asam, sehingga dapat diberikan per oral.

3) Farmakokinetik dan farmakodinamik

Absorbsi Penisilin G mudah rusak dalam suasana Asam (pH 2). Cairan lambung dengan pH 4 tidak terlalu merusak penisilin. Bila dibandingkan dengan dosis oral terhadap IM, maka untuk mendapatkan kadar efektifdalam darah, dosis penisilin G oral haruslah 4 sampai 5 kali lebih besar dari pada dosis IM. Oleh karena itu penisilin G tidak dianjurkan untuk

diberikan oral. Jumlah Ampicilin dan senyawa sejenisnya yang diabsorbsi pada pemberian oral dipengaruhi besarnya dosis dan ada tidaknya makanan dalam saluran cerna. Dengan dosis lebih kecil persentase yang diabsorbsi relatif lebih besar.

Absorbsi Ampicilin oral tidak lebih baik dari pada penisilin V atau fenetesilin. Adanya makanan dalam saluran cerna akan menghambat absorbsi obat. Perbedaan absorbsi ampisilin bentuk trihidrat dan bentuk anhidrat tidak memberikan perbedaan bermakna dalam penggunaan di klinik. Absorbsi amoksisilin di saluran cerna jauh lebih baik dari pada ampisilin. Dengan dosis orl yang sama, amoksisilin mencapai kadar dalam darah yang tingginya kir-kira 2 kali lebih tinggi dari pada yang dicapai oleh ampisilin, sedang masa paruh eliminasi kedua obat ini hampir sama. Penyerapan ampisilin terhambat oelh adanya makanan di lambung, sedangkan amoksisilin tidak.

Distribusi penisilin G luas dalam tubuh. Kadar obat yang memadai dapat tercapai dalam hati, empedu, ginjal, usus, limfe, dan semen, tetapi dalam CSSsukar dicapai. Bila meningen dalam keadaan normal, sukar sekali dicapai kadar 0.5 IU/mL dalam CSS walaupun kadarnya dalam plasma 50 IU/mL. Adanya radang meningen lebih memudahkan penetrasi penisilin G ke CSS tetapi tercapai tidaknya kadar efektif tetap sukar diramalkan. Pemberian intratekal jarang dikerjakan karena resiko yang lebih tinggi dan efektifitasnya tidak lebih memuaskan.

Ampisilin juga didistribusi luas di dalam tubuh dan pengikatannya oleh protein plasma hanya 20%. Ampisilin yang masuk dalam empedu mengalami sirkulasi enterohepatik, tetapi yang dieskresi bersama tinja jumlahnya

cukup tinggi. Penetrasi ke CSS dapat mencapai kadar yang efektif pada keadaan peradanagan meningen. Distribusi Amoksisilin secara garis besar sama dengan ampisilin. Karbenisilin pada umumnya memperlihatkan sifat distribusi yang sama dengan penisilin lainnya termasuk distribusi kedalam empedu, dan dapat mencapai CSS pada meningitis.

Biotransformasi penisilin umumnya dilakukan oleh mikroba berdasarkan pengaruh enzim penisilinase dan amidase. Proses biotransformasi oleh hospes tidak bermakna. Akibat pengaruh penisilinase terjadi pemecahan cincin Betalaktam, dengan kehilangan seluruh aktvtitas antimikroba. Amidase memecah rantai samping, dengan akibat penurunan potensi antimikroba. Diantara semua penisilin, hanya penisilin isoksazoil dan metisilin yang tahan terhadap pengaruh penilinase, edangkan amidase dapat menpengaruhi semua penisilin tanpa kecuali. Untungnya tidak banyak miroba yang menghasilkan enzim amidase.

4) Spektrum Antimikroba

Penisilin V memiliki spektrum anti mikroba yang sama dengan penisilin G. Metisilin spekrumnya lebih sempit daripada pensiilin G, karena tidak efektif sama sekali terhadap bakteri Gram-negatif. Imdikasinyahanyalah untuk mengatasi infeksi stafilococus penghasil penisilinase. Ampisilin merupakan prototip golongan amino-penisilin berspektrum luas, tetapi aktivitasnya terhadap kokus Gram-positif kurang dari pada penisilin G. Semua penisilin golongan ini dirusak oleh betalaktamase yang diproduksi kuman Gram-positif maupun Gram negatif. Selain itu *H.Influenzae, E.coli dan P. Mirabilis* merupakan kuman Gram-negatif yang juga sensitif. Tetapi dewasa ini telah dialpirkan adanya kuman yang resisten diantara kuman yang

semula sangat sensitif tersebut. Umumnya Pseudomonas, Klebseila, Serratie, Acinobacter dan proteus indol positif resisten terhadap ampisilin dan aminopenisilin.

5) Dosis dan pemberian

Penisilin G (benzil penisilin) biasanya digunakan secara parenteral. Sediaan terdapat dalam bentuk penisilin Glarut air dan lepas lambat untuk suntikan IM. Bubuk penisilin G larut air biasanya terdapat sebagai garam natrium atau kalium dalam vial (atau ampul) berisi 200 ribu sampai 20 juta unit dalam bentuk bubuk. Dosis pemberian Ampisilin G yaitu untuk dewasa adalah 1-4 mU/ 4-6 j, dosis pemberian pada anak yaitu 25.000-400.000 unit/kg/h dalam 4-6 dosis., sedangkan untuk neonatus yaitu 75.000-150.000 unit/kg/h dalam 2 atau 3 dosis.

Ampisilin untuk pemberian oral tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul sebagai ampisilin trihidratatau ampisilin anhidrat 125 mg, 250 mg, 500 mg dan 100 mg. Sedangkan untuk bubuk suspensi sirup mengandung 125 mg atau 500 mg/5 mL. Selain itu, Ampisilin tersedia juag dalam bentuk suntikan yaitu 0,1; 0.25; 0,5; dan 1 gr per vial. Dosis ampisilin tergantung beratnya penyakit , fungsi ginjal, dan umur pasien. Garis besar penentuan dosis ialah sebagai berikut : Dewasa, penyakit ringan sampai sedang diberikan 2-4 g sehari, dibagi untuk 4 kali pemberian. Untuk penyakit berat sebaiknya diberikan preparat parenteral sebanyak 4-8 g sehari. Pada meningitis bahkan diperlukan dosis yang lebih tinggi lagi. Untuk anak dengan berat badan kurang dari 20 kg diberikan per oral : 50-100 mg/kgBB sehari yang dibagi dalam 4 dosis , bayi berumur kurang dari 7 hari diberi 50 mg/kgBB sehari dalam 2 dosis , banyi berumur lebih dari 7 hari diberi 75 mg/kgBB sehari dibagi dalam 3 dosis ; IV:

empat kali 250-500 mg sehari. Untuk menigitis, diberikan 150-250 mg/kgBB sehari dibagi dlaam 6-8 dosis.

Amoksisilin tersedia sebagai kapsul atau tablet berukuran 125,250, dan 500 mg dan sirup 125 mg / 5 mL. Dosis sehari dapat diberikan lebih kecil dari pada ampisilin karena absorbsinya lebih baik dari pada ampisilin, yaitu 3 kali 250-500 mg sehari.

6) Efek samping

Efek samping dari penisilin alam maupun sintetik dapat terjadi dari semua cara pemberian, dapat melibatkan berbagai organ dan jaringan secara terpisah maupun bersama- sama dan dapat muncul dalam bentuk yang ringan sampai fatal.

Frekuensi kejadian efek samping bervariasi, etrgantung dari sediaan dan cara pemberian. Pada umumnya pemberian oral lebih jarang menimbulkan reaksi alergi. Terjadinya reaksi alergi didahului oleh adanya sensitisasi. Namun mereka yang belum oernah diobati dengan penisilin dapat juga mengalami reaksi alergi.

Manifestasi klinis terberat alergi penisilin adalah reaksi anafilaksis yang termasuk dalam kelompok reaksi alergi immediate. Reaksi ini umumnya akibat reaksi igE dengan determinan minor, dan lebih banyak terjadi dengan pemberian parenteral. Gangguan fungsi hati oleh penisilin diperkirakan berdasarkan mekanisme reaksi imun pula dan dapat berkembang samapai menjadi hepatitis anikterik dengan nekrosis sel hati tanpa kolestasis. Anemia hemolitik oleh penisilin juga terjadi berdasarkan mekanisme reaksi imun dengan zan anti igG atau igM, atau kedua- duanya terlibat dalam kejadian ini.

7) Mekanisme resistensi

Mekanisme resistensi terhadap penisilin adalah karena pembentukan enzim betalaktamase misalnya pada kuman S.aureus, H. Influenza, gonokokus dan berbagai batang Gram- negatif. Dewasa ini dikenal lebih dari 50 jenis betalaktamase. Pada umumnya kuman Gram-positif mensekresi betalaktamase ekstraselular dalam jumlah relatif besar. Kuman Gram-negatif hanya sedikit mensekresi keluar betalaktamase tetapi tempatnya strategis, yaitu di rongga periplasmik di antara membran sitoplasma dan dinding sel kuman. Kebanyakan jenis betalaktamase yang dihasilkan oleh kuman melalui kendali genetik oleh plasmid. Selain itu enzim autolisin kuman tidak bekerja sehingga timbul sifat toleran kuman rterhadap obat.

B. Golongan Aminoglikosid

1. Penggolongan

Aminoglikosid dapat dibagi atas dasar rumus kimianya sebagai berikut :

a. Streptomisin mengandung satu molekul gula-amino dalam molekulnya
b. Kanamisin dengan turunan Amikacin, Dibekasin, Gentamisin, dan turunannya Netilmisin dan Tobramisin, semuanya mempunyai dua molekul gula yang dihubungkan oleh sikloheksan
c. Neomisin, Framisetin dan Paramomisin dengan tiga gula-amino

2. Mekanisme Kerja

Aktifitasnya adalah bakterisid, berdasarkan dayanya untuk menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom (partikel partikel kecil dalam protoplasma sel yang kaya akan RNA, tempat terjadinya sintesa protein) didalam

sel. Proses translasi (RNA dan DNA) diganggu sehingga biosintesa protein dikacaukan. Untuk menembus dinding bakteri mencapai ribosom, Aminoglikosid yang bermuatan kation positif akan berikatan secara pasif dengan membran luar dinding mikroba gram negatif yang mengandung muatan negatif. Terjadinya reaksi kation antibiotik akibat adanya potensial listrik transmembrane sehingga menimbulkan celah atau lubang pada membran luar dinding mikroba selain mengakibatkan kebocoran dan keluarnya kandungan intraseluler mikroba memungkinkan penetrasi antibiotik semakin dalam hingga menembus membran sitoplasma, ini merupakan efek bakteriosid Aminoglikosid (Pangalila, 2012).

Aktifitas potensial listrik transmembran ini sangat tergantung pada ketersediaan oksigen (*energy dependent*) dan mempunyai korelasi yang kuat terhadap efek bakteriosid Aminoglikosid, oleh karena itu pada keadaan anaerob, keasaman yang tinggi (asidosis) atau hiperosmolalitas akan mengurangi aktifitas potensial transmembran. Bila ditemukan adanya infeksi disertai pembentukan abses atau mikroba penyebab gram positif (dinding lebih tebal dibanding gram negatif) akan mengurangi keefektifan Aminoglikosid akibat menurunnya aktifitas potensial listrik transmembran dikarenakan gangguan suplai oksigen.

3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Semua golongan Aminoglikosid mempunyai sifat farmakokinetik yang hampir sama. 15–30 menit paska pemberian intravena mengalami distribusi ke ruang ekstraseluler dan konsentrasi puncak dalam plasma dialami setelah 30-60 menit paska pemberian. Waktu paruh (half-life) Aminoglikosid rerata antara 1.5 hingga 3.5 jam pada fungsi ginjal yang normal, waktu paruh ini akan memendek pada

keadaan demam dan akan memanjang pada penurunan fungsi ginjal. Ikatan Aminoglikosid dan protein sangat lemah (protein binding < 10%) dan eliminasi obat ini terutama melalui filtrasi glomerulus. Lebih 90% dari dosis Aminoglikosid yang diberikan secara intravena akan terdeteksi pada urin dalam bentuk utuh pada 24 jam pertama, sebagian kecil secara perlahan akan mengalami re-siklus kedalam lumen tubulus proksimalis, akumulasi dari resiklus ini yang akan mengakibatkan toksik ginjal. Volume distribusi (Vd) Aminoglikosid 0.2-0.3 L/k, setara dengan cairan ekstraseluler sehingga akan mudah tercapai konsentrasi terapeutik dalam darah, tulang, cairan sinovia dan peritonium tetapi mempunyai konsentrasi distribusi yang rendah pada paru dan otak. Dua prinsip utama farmakodinamik Aminoglikosid yaitu: *concentration-dependent killing* dan *postantibiotic effect* (PAE) (Pangalila, 2012).

4. Spektrum antimikroba

   Aminoglikosid mempunyai spektrum yang luas terhadap mikroba aerob dan fakultatif basil gram negatif, terutama terhadap Enterobacteriaceae (*Escherichia coli, Proteus mirabilis*, dan spesies *Klebsiella, Morganella, Citrobacter, Serratia* dan *Enterobacter*), spesies *Pseudomonas*, spesies *Acinetobacter* dan *Haemophilus influenza*. Hasil survailance yang melibatkan beberapa ICU di Amerika dan Eropa mendapatkan bahwa Amikacin mempunyai efek paling aktif dari golongan Aminoglikosid terhadap isolat *P. aeruginosa* kemudian diikuti oleh Tobramisin dan Gentamisin, demikian pula terhadap *E.coli* dan spesies,, *Klebsiella* didapatkan kecenderungan yang sama yaitu Amikacin memiliki tingkat kepekaan lebih baik, kemudian diikuti oleh Tobramisin dan Gentamisin.

Keterbatasan Aminoglikosid terhadap gram positif, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, ini dikarenakan dinding yang tebal dari gram positif sehingga aktifitas metabolisme anaerob lebih menonjol akibatnya aktifitas potensial listrik transmembran yang mendasari efek bakterisid Aminoglikosid berjalan tidak efektif (Pangalila, 2012).

5. Dosis dan pemberian

Dosis rekomendasi Aminoglikosid yaitu terbagi dalam sehari dengan menyesuaikan keadaan fungsi ginjal. Bila fungsi ginjal normal (klirens kreatinin > 90 ml/menit) maka dosis empiris Gentamisin dan Tobramisin seharusnya antara 1.2-2 mg/kg setiap 8 jam, Amikacin 5-7.5 mg/kg setiap 8 atau 12 jam. Dosis harus disesuaikan atau jarak pemberian harus diperpanjang bila didapatkan gangguan fungsi ginjal, misalnya pemberian Gentamisin dan Tobramisin jarak pemberian diperpanjang (dalam jam) menjadi 8 kali dan Amikacin 9 kali dari konsentrasi serum kreatinin. Cara pemberian dengan dosis terbagi ini merupakan cara tradisionil, sejak tahun 1980 dengan mengikuti prinsip farmakokinetik farmakodinamik dikembangkan cara pemberian yang disebut *Extended Interval Aminoglycoside Dosing* (EIAD) atau dosis pemberian sekali sehari. Farmakodinamik Aminoglikosid, sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya bersifat *concentration-dependent kill* dan *post antibiotic effect* maknanya adalah efek bakterisid Aminoglikosid ditentukan dari perbandingan antara konsentrasi obat dalam plasma dan MIC, efek *bacterial killing* akan optimal, termasuk seleksi mutan resisten berkurang bila konsentrasi puncak plasma (Cmax) > 10 kali MIC mikroba (Cmax > 20 mg/l), disamping itu Cmax makin besar mengakibatkan periode PAE makin memanjang.

Konsentrasi yang tinggi dalam plasma didapatkan aktifitas invitro-invivo PAE Aminoglikosid terhadap *P. aeruginosa* antara 1–3 jam sedangkan *Enterobacteriaceae* 0.9–2 jam tanpa diikuti dengan peningkatan efek toksis. Risiko toksisitas Aminoglikosid (nefrotoksis dan ototoksis) dapat dikurangi karena dibuktikan dengan cara pemberian EIAD sekurang kurangnya selama 4 jam berada dalam periode bebas pengaruh obat (konsentrasi plasma serum < 0.5 mg/l) walaupun efek bakterisid pada periode ini tetap berjalan karena adanya efek PAE Aminoglikosid. Dilihat dari aspek farmakodinamik ini jelaslah bahwa semakin besar dosis Aminoglikosid diberikan maka efek bakterisid makin optimal dan telah banyak penelitian yang dilakukan untuk menilai efikasi dari EIAD, salah satunya oleh More dkk (1987) (Pangalila, 2012).

6. Efek samping

Efek samping Aminoglikosid yang tersering adalah nefrotoksik, angka kejadiannya bervariasi antara 5%-25%, angka kejadian nefrotoksik yang bervariasi ini dikarenakan tidak menggunakan kriteria definisi yang sama. Beberapa faktor risiko untuk terjadinya nefrotoksik yang perlu diketahui oleh para klinisi sebelum memberikan Aminoglikosid yaitu : usia tua, komorbid penyakit ginjal dan gangguan hati, penggunaan Aminoglikosid multidosis atau menggunakan lebih dari 3 hari, menggunakan obat bersifat nefrotoksik secara bersamaan seperti Vancomiciin, manitol, Amfoterisin B dan radiokontras untuk diagnostik atau penderita rawat ICU dengan hipotensi akibat hipovolemik mempunyai risiko tinggi untuk terjadi nefrotoksik. Renal tubular nekrosis yang mendasari nefrotoksik, umumnya bersifat ringan dan revesibel. Recovery akan mengalami

secara spontan beberapa hari setelah penghentian obat, selama tidak didapatkan hipotensi berkepanjangan, dan tidak menggunakan obat nefrotoksik yang lain secara bersamaan dan terjadi renal nekrosis kortek akibat penyakit yang lain. Efek toksik yang lain adalah kerusakan cochlear dan vestibular sehingga mengakibatkan tuli bilateral yang bersifat permanen. Angka kejadian tuli (*ototoxicity*) bervariasi antara 3%-14% tetapi permasalahanya efek samping ini umumnya baru terdeteksi setelah pemberian Aminoglikosid selesai diberikan. Faktor faktor risiko terjadinya efek samping ini sama halnya dengan faktor risiko pada nefrotoksik. Salah satu efek samping Aminoglikosid yang lebih jarang terjadi tetapi mengancam jiwa (*lifethreatening*) yaitu kelumpuhan otot (*neuromuscular blockade*), manifestasi klinis ditandai dengan kelemahan otot, penekanan sistem pernapasan hingga apnea dan paralisis flaccid. Faktor risiko akan komplikasi ini adalah penderita myasthenia gravis,

Hipomagnesemia, hipokalcemia berat dan penggunaan obat pelumpuh otot secara bersamaan. Untuk menghindari efek samping ini selain mengidentifikasi faktor faktor risiko dan cara penggunaan Aminoglikosid harus diperhatikan yaitu bila akan diberikan secara multidosis maka pemberian bolus diberikan dalam waktu 30 menit, sedangkan pemberian EIAD (dosis besar) melalui infusion pump selama satu jam. Beberapa penelitian menganjurkan untuk menghindari efek samping terutama nefrotoksik, sebaiknya pemberian Aminoglikosid hindari pemberian pada periode malam hari hingga menjelang pagi, karena pada periode ini secara fisiologis terjadi penurunan filtrasi glomerulus (Pangalila, 2012).

7. Mekanisme resistensi

Mekanisme resistensi bakteri terhadap aminoglikosida perlu diketahui untuk mengerti spektrum antimikrobanya. Bakteri dapat resisten terhadap aminoglikosida karenakegagalan penetrasi ke dalam kuman, rendahnya afinitas obat pada ribosom atau inaktivasi obat oleh enzim kuman. Hal tersebut terakhir merupakan mekanisme terpenting yang menjelaskan resistensi didapat terhadap aminoglikosida di klinik. Penetrasi aminoglikosida lewat membran sitoplasma membutuhkan proses aktif. Hal ini menjelaskan resistensi kuman anaerobik dan bakteri fakultatif dalam suasana anaerobik terhadap aminoglikosida juga diduga berdasarkan kurangnya penetrasi obat kedalam kuman ini, misalnya resistensi terhadap enterekok. (Setiabudy, 2012).

C. Golongan Kotrimoksazol

1. Penggolongan

Kombinasi Trimetoprim dan Sulfonamid dikenal dengan nama kotrimoksazol. Kombinasi kedua obat ini menghambat reaksi enzimatik obligat pada dua tahap yang berurutan pada mikroba, sehingga kombinasi kedua obat memberikan efek sinergis (Setiabudy, 2012).

2. Mekanisme kerja

Aktivitas antibakteri kotrimoksazol berdasarkan atas kerjanya pada dua tahap yang berurutan dalam reaksi enzimatik untuk membentuk asam tetrahidrofolat. Sufonamid menghambat masuknya molekul PABA ke dalam molekul asam folat dan trimetroprim menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat penting untuk reaksi-reaksi pemindahan satu atom C, seperti pembentukan basa purin (adenin, guanin, dan

timidin) dan beberapa asam amino (metionin, glisin). Sel-sel mamalia menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan dan tidak mensintesis senyawa tersebut. Trimetroprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara sanagat selektif. Hal ini penting, karena enzim tersebut juga terdapat pada sel mamalia.

Untuk mendapatkan efek sinergis diperlukan perbandingan kadar yang optimal dari kedua obat. Untuk kebanyakan kuman, rasio kadar sulfametoksazol : trimetroprim, yang optimal adalah 20:1.

3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Absorbsi Kotrimoksazol tersedia dalam bentuk peroral (tablet, suspensi), intravena dan infus intravena. Absorbsi Sulfonamid terjadi melalui saluran cerna dengan mudah dan cepat. Kira–kira 70-100% dosis oral Sulfonamid diabsorbsi melalui saluran cerna dan dapat ditemukan dalam urin 30 menit setelah pemberian. Absorbsi melalui tempat–tempat lain seperti vagina, saluran nafas, kulit yang terluka pada umumnya kurang baik tetapi cukup menyebabkan reaksi toksik atau hipersensitvitas.

Distribusi Trimetoprim bersifat lipofilik sehingga memiliki volume distribusi yang lebih besar daripada Sulfonamid. Rasio kadar Sulfonamid dan Trimetoripm dalam darah yang dibutuhkan yaitu sekitar 20:1. Pemberian Sulfonamid 800 *mg* Trimetoprim 160 *mg* akan memberikan rasio tersebut 20:1. Trimetoprim cepat didistribusi ke dalam jaringan. Volume distribusi Trimetoprim hampir 9 kali lebih besar daripada Sulfonamid . Resorpsi kotrimoksazol baik dan cepat, mampu mencapai puncaknya dalam darah setelah 4 jam Obat juga masuk ke cairan serebrospinal, semua jaringan dan saliva dengan mudah dan lancar. Masing – masing

komponen juga ditemukan dengan kadar tinggi di empedu. Kira–kira 65% Sulfonamid dan 45% Trimetoprim terikat pada protein plasma (Setiabudy 2012).

Metabolisme Sulfonamid mengalami asetilasi dan oksidasi di hepar. Hasil oksidasi inilah yang menyebabkan reaksi toksik sistemik berupa lesi pada kulit dan hipersensitivitas. Hasil asetilasi menyebabkan hilangnya aktivitas obat.

Ekskresi Sekitar 60% Trimetoprim dan 25-50% Sulfonamid diekskresi sebagai zat aktif melalui urin dalam 24 jam setelah pemberian. Dua pertiga dari Sulfonamid tidak mengalami konjugasi. Metabolit Trimetropim ditemukan juga di urin. Pada pasien uremia, kecepatan ekskresi dan kadar urin kedua obat akan menurun.

Kotrimoksazol bekerja dengan menghambat metabolisme sel mikroba. Kotrimoksazol menghambat dua 2 tahap berurutan reaksi enzimatik untuk membentuk asam Tetrahydrofolat. Sulfonamid menghambat masuknya PABA (p-aminobenzoat) ke dalam molekul asam folat. PABA merupakan metabolit esensial yang dibutuhkan untuk sintesis asam folat di sel mikroba. Asam folat tersebut dibutuhkan untuk sintesis asam amino dan purin pada bakteri. Trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase secara selektif sehingga menghambat reduksi dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Selektifitas penting karena enzim tersebut juga dimiliki oleh mamalia. Tetrahidrofolat berperan dalam pembentukan basa purin dan beberapa asam amino pembentuk DNA. Maka dapat disimpulkan Sulfonamid dan Trimetoprim bekerja sama dengan tujuan menghambat pembentukan DNA (Setiabudy, 2012).

4. Spektrum Antiikroba

Spektrum antibakteri trimetroprim sama dengan sulfametoksazol, meskipun daya antibakterinya 20-100 kali lebih kuat dari pada sulfametoksazol. Mikroba yang oeka terhadap kombinasi trimetroprim-sulfametoksazol ialah: *S. Pneumoniae, C. Diptheriae, dan N. Meningitis*, 50-95% strain *S.aureus, S. Epidermidis, S. Pyogenes, S. Viridans, S.faecalis, E.coli, P. Mirabilis, P. Morganii, P. Rettgeri, Enterobacter, Aerobacter* Spesies, *Salmonella, Shigella, Serratia* dan *Alcaligenes* spesies dan *Klebsiella* Spesies. Juga beberapa strain *stafilococus* yang resisten terhadap metisilin, trimetroprim atau sulfametoksazol sendiri , peka terhadap kombinasi tersebut.

5. Dosis dan pemberian

Kotrimoksazol tersedia dalam bentuk tablet oral, mengandung 400 mg sulfametoksazol dan 80 mg trimetroprim atau 800 mg sulfametoksazole dan 160 mg trimetroprim. Untuk anak tersedia juga bentuk suspensi oral yang mengandung 200 mg sulfametoksazol dan 40 mg trimetoprim / 5mL, serta tablet pediatrikyang mengandung 100 mg sulfametoksazol dan 20 mg trimetoprim. Untuk pemberian IV tersedia sediaan infus yang mengandung 400 mg sulfametoksazol dan 80 mg trimetoprim per 5 mL. Dosis dewasa pada umumnya ialah 800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim setiap 12 jam. Pada infeksi yang berat diberikan dosis lebih besar. Pada pasien dengan gagal ginjal, dibrikan dosis biasa bila klirens kreatinin lebih dari 30 mL/menit, bila klirens kreatinin 15-30 mL/menit. Dosis 2 tablet diberikan setiap 24 jam dan bila klirens kreatinin kurang dari 15 mL/menit, obat ini tidak boleh diberikan.

Dosis yang dianjurkan untuk anak ialah trimetoprim 8 mg/kgBB/hari dan sulfametoksazol 40 mg /kgBB/hari yang diberikan selama 2 dosis. Pemberian pada anak di bawah usia 2 tahun dan pada ibu hamil atau menyusui tidak dianjurkan. Trimeroprim juga dapat sebagai sediaan tunggal dalam bentuk tablet 100 dan 200 mg.

6. Efek samping

Pada dosis yang dianjurkan tidak terbukti bahwa kotrimoksazol menimbulkan defisiensi folat pada orang normal. Namun batas antara toksisitas untuk bakteri dan untuk manusia relatif sempit bila sel tubuh mengalami defisiensi folat. Dalam keadaan demikian obat ini mungkin menimbulkan megaloblastosis, leukopenia, atau trombositopenia. Kira-kira 75% efek samping terjadi pada kulit, nerupa reaksi khas yang ditimbulkan oleh sulfonamid. Namun demikian kompinasi trimetroprif-sulfametoxazole pada pemberian tunggal dermatitis eksofilatif, sindrom stevens-johnson dan *Toxic epidermal necrolycis* jarang terjadi. Gejala-gejla saluran cerna terutama berupa mual dan muntah, diare jarang terjadi.ikterus terutama terjadi pada Pasien yang sebelumnya telah mengalami hepatitis kolestatik alergik.

7. Mekanisme resistensi

Frekuensi terjadinya resistensi terhadap kotrimoksazol lebih rendah dari pada terhadap masing-masing obat, karena mikroba yang resisten terhadap salah satu komponen masih peka terhadap komponen lainnya. Resistensi mikroba terhadap trimetroprim dapat terjadi karena mutasi. Resistensi yang terjadi pada gram-negatif disebabkan oleh adanya plasmid yang membawa sifat menghambat kerja obat terhadap enzim dehidrofolat reduktase.

D. Golongan Sefalosporin

1. Penggolongan

Sefalosporin dibagi menjadi 4 generasi berdasarkan aktivitas anti mikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya. Dewasa ini Sefalosporin yang lazim digunakan dalam pengobatan, telah mencapai generasi keempat.

2. Mekanisme kerja

Seperti halnya antibotik betalaktam lain, mekanisme kerja anti mikroba Sefalosporin ialah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin aktif terhadap mikroba Gram-positif maupun Gram-negatif, tetapi spektrum anti-mikroba masing-masing derivate bervariasi.

a) Sefalosporin Generasi Pertama (SG I)

In vitro, Sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spectrum antimikroba yang terutama aktif terhadap mikroba Gram-positif. Keunggulannya dari Penisilin ialah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil Penisilinase. *Staphylococcus aureus* dan streptococcus termasuk *S. viridans dan S. pneumoniae.* Bakteri Gram-positif yang juga sensitif ialah S. anaerob, *Clostridium perfringens, Listeria monocytogenes* dan *corynebacterium diphteriae* (Setiabudy, 2012).

b) Sefalosporin Generasi Kedua (SG II)

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri Gram-positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap mikroba Gram-negatif; misalnya H. *influenzae, P. mirabilis, Escherichia coli dan klebsiella. Terhadap P. aeruginosa* dan *Enterokokus* golongan ini

tidak aktif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena dikhawatirkan *Enterokokus* termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefoksitin aktif terhadap mikroba anaerob.

c) Sefalosporin Generasi Ketiga (SG III)

Golongan ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan generasi pertama terhadap kokus Gram-positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae,* termasuk strain penghasil penisilinase. Seftazidim dan Sefoperazon aktif terhadap *P. aeruginosa.*

d) Sefalosporin Generasi Keempat (SG IV)

Antibiotika golongan ini (misalnya Sefepim, Sefpirom) mempunyai spectrum aktivitas lebih luas dari generasi ketiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh betalaktamase. Antibiotika tersebut dapat berguna untuk mengatasi infeksi mikroba yang resisten terhadap generasi ketiga (Setiabudy, 2012).

3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Dari sifat farmakokinetiknya Sefalosporin dibedakan dalam 2 golongan. Sefaleksin, Sefradin, Sefaklor, Sefadroksil, Lorakarbef, Sefprozil, Sefiksim, Sefpodoksim proksetil, Seftibuten dan Sefuroksim aksetil yang dapat diberikan per oral karena diabsorpsi melalui saluran cerna. Sefalotin dan Sefapirin umumnya diberikan secara IV karena menyebabkan iritasi local dan nyeri pada pemberian IM. Sefalosporin lain yang diberikan secara suntikan IM atau IV. Beberapa Sefalosporin generasi ketiga misalnya Sefuroksim, Seftriakson, Sefepim, Sefotaksim dan Seftizoksim mencapai kadar yang tinggi di cairan serebrospinal (CSS), sehingga dapat bermanfaat untuk pengobatan meningitis purulenta. Selain itu Sefalosporin juga melewati sawar darah uri,

mencapai kadar tinggi di cairan sinovial dan cairan perikardium. Pada pemberian sistemik, kadar Sefalosporin generasi ketiga di cairan mata relative tinggi, tetapi tidak mencapai vitreus. Kadar Sefalosporin dalam empedu umumnya tinggi, terutama sefoperazon. Kebanyakan Sefalosporin diekskresi dalam bentuk utuh melalui ginjal, dengan proses sekresi tubuli, kecuali sefoperazon yang sebagian besar diekskresi melalui empedu. Karena itu dosis Sefalosporin umumnya harus dikurangi pada pasien insufisiensi ginjal. Probenesid mengurangi ekskresi Sefalosporin, kecuali moksalaktam dan beberapa lainnya. Sefalotin, Sefapirin dan Sefotaksim mengalami deasetilasi; metabolit yang aktivitas antimikrobanya lebih rendah juga diekskresi melalui ginjal (setiabudy, 2012).

4. Spektrum Antimikroba

   Seperti halnya antibotik betalaktam lain, spekrum anti mikroba Sefalosporin ialah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin aktif terhadap mikroba Gram-positif maupun Gram-negatif, tetapi spektrum anti-mikroba masing-masing derivate bervariasi.

5. Dosis dan pemberian

   Dosis pemberian IV dewasa : 2-12 g/hari, dilarutkan dalam larutan garam faal atau dekstrosa; untuk suntikan IM dosis dewasa : 0,5-1 g, 4-6 kali sehari, untuk infeksi berat dapat sampai 2 g tiap 4 jam dengan total 12 g sehari ; bayi dan anak : 80-160 mg/kg dibagi beberapa dosis.

6. Efek Samping

Reaksi alergi merupakan efek samping yang paling sering terjadi, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada pasien dengan alergi penisislin berat, sedangkan pada alergi Penisilin ringan atau sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada pasien dengan pasien alergi Penisilin berat, tidak dianjurkan penggunaan Sefalosporin atau apabila sangat diperlukan harus diawasi dengan ketat (Setiabudy, 2012).

7. Mekanisme resistensi

Mekanisme resistensinya adalah ketidakmampuan antibiotik untuk mencapai tempat kerjanya. Ketidakmampuan antibiotik untuk mencapai target karena bakteri menghasilkan enzim beta-laktamase, baik bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif. Bakteri gram-positif mensekresikan enzim beta-laktamase keluar sel dalam jumlah relatif besar sehingga obat yang akan menembus dinding sel menjadi tidak aktif. Bakteri gram-negatif mensekresikan enzim beta-laktamase dalam jumlah sedikit, namun lokasinya strategis yaitu ke ruang periplasma. Obat yang mampu menembus membran luar tidak dapat mencapai targetnya. (Setiabudy, 2012).

E. Golongan Tetrasiklin

1. Penggolongan

Antibiotik golongan tetrasiklin yang pertama ditemukan ialah klortetrasiklin yang dihasilkan oleh *Streptomyces aureofaciens*. Kemudian ditemukan oksitetrasiklin dari *Streptomyces rimosus*. Tetrasiklin sendiri dibuat secara semisintetik dari klortetrasiklin, tetapi dapat

juga diperoleh dari spesies *Streptomyces* lain. Golongan tetrasiklin ini yaitu diantaranaya Klortetrasiklin, Oksitetrasiklin, Tetrasiklin, Demeklosiklin, Doksisiklin dan Minosiklin.

2. Mekanisme kerja

   Mekanisme kerja Golongan Tetrasiklin yaitu menghmbat sintesis protein bakteri pada ribososmnya. Paling sedikit terjadi 2 proses masuknya antibiotik ke dalam ribosom bakteri Gram-negatif; pertama secara difusi pasif melalui kanal hidrofilik, kedua melalui sistem transpor aktif. Setelah masuk antibiotik berikatan dengan ribososom 30S dan mencegah ikatan tRNA-Aminoasli pada kompleks mRNA-ribosom. Hal ini mencegah perpanjangan rantai peptidayang sedang tumbuh dan berakibat terhentinya sintesis protein.

3. Farmakokinetik dan farmakodinamik

   Kira-kira 30-80% tetrasiklin diserap lewat saluran cerna. Doksisiklin dan minosiklin diserap lebih 90%. Absorbsi ini sebagian besar berlangsung di lambung dan usus halus bagian atas. Berbagai faktor dapat menghambat penyerapan tetrasiklin seperti adanya makanan dalam lambung (kecuali minosiklin dan doksisiklin) , pH tinggi, pembentukan kelat (kompleks tetrasiklin dengan zat lain yang sukar diserap sperti kation Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+}, yang terdapat pada susu dan antasid). Oleh sebab itu tetrasiklin sebaiknya diberikan 2 jam setelah makan.

   Distribusi dalam plasma smua jenis tetrasiklin terikat oleh protein plasma dalam jumlah yang bervariasi. Obat golongan ini tidak dimetabolisme secara berarti dalam hati. Doksisiklin dan minosiklin mengalami metabolisme di hati yang cukup berarti sehingga aman diberikan kepada pasien

gagal ginjal.

Golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin berdasarkan filtrasi glomerulus. Pada pemberian per oral kira-kira 20-55% golongan tetrasiklin yang disekresi melalui urin. Golongan tetrasiklin yang diekskresi oleh hati kedalam empedu mencapai kadar 10 kali kdar serum. Sebagian besar obat yang diekskresi kedalam lumen usus ini mengalami sirkulasi enterohepatik yang menandakan bahwa obat ini masih terdapat dalam darah untuk waktu yang lama setelah terapi dihentikan.

4. Spektrum Antibakteri

Golongan tetrasiklin termasuk antibiotik yang terutama bersifat bakteriostatik. Hanya mikroba yang cepat membelah yang dipengaruhi obat ini. Tetrasiklin memperlihatkan spektrum antibakteri luas yang meliputi kuman Gram-positif dan Gram-negatif, aerobik dan anaerobik. Selain itu, ia juga aktif terhadap spiroket, mikoplasma, ricketsia, klamidia, legionela, dan protoza tertentu. Spektrum golongan tetrasiklin umumnya sama sebab mekanisme kerhjanya sama, namun terdapat perbedaan kuantitatif dari aktivitas masing-masing derivat terhadap kuman tertentu.

5. Dosis dan pemberian

Untuk pemberian oral, tetrasiklin tersedia dalam bentuk kapsul dan tablet. Untuk pemberian parenteral tersedia bentuk larutan suntik (oksitetrasiklin) atau bubuk yang harus dilarutkan terlebih dahulu (tetrasiklin HCI, tigesiklin, doksisiklin,minosiklin). Untuk doksissiklin terdapat sediaan kapsul atau tablet serta sirup. Untuk tablet sendiri terdiri atas 50 dan 100 mg dengan dosis pemberian yaitu oral dosis awal 200 mg, selanjutnya 100-200 mg/hari. Untuk sirup yaitu 10 mg/mL per hari. Tigesiklin trsedia dalam vial yang

mengandung 50 mg dan 100 mg yang harus di rekonsitusi dengan larutan garam faal atau dektrosa 5% untuk mendapat larutan tigersiklin berkadar 10 mg/mL. Larutan dalam vial ini segera diencerkan lagi dalam 100 mL pelarut yang sama dalam kantong untuk infus. Larutan infus ini stabil pada suhu kamar selama 6 jam atau pada suhu 2^0-8^0 selama 24 jam.

6. Efek samping

Efek samping yang mungkin timbul akibat pemberian golongan tetrasiklin dapat dibedakan dalam 3 kelompok yaitu:

a) Reaksi kepekaan

Reaksi kulit yang mungkin timbul akibat pemberian golongan tetrasiklin ialah erupsi mobiliformis, urtikaria, dan dermatitis eksfoliatif. Reaksi yang lebih hebat adalah edema angioneurotik dan reaksi anafilaksis. Deman dan eosinofilia dapat pula terjadi pada waktu terapi berlangsung.

b) Reaksi toksik dan iritatif

Iritasi lambung paling sering terjadi pada pemberian tetrasiklin per oral, terutama dengan oksitetrasiklin dan doksisiklin. Makin besar dosis yang diberikan, makin sering terjadi reaksi ini.diare sering kali terjadi akibat iritasi dan harus dibedakan dengan diare akibat superinfeksi.

Manifestasi reaksi iritatif lainnya ialah terjadinya tromboflebitis pada pemberian IV dan rasa nyeri setempat bila golongan tetrasiklin disuntikkan IM tanpa anastesi lokal.

7. Mekanisme resistensi

Beberapa spesies kuman, terutama *Streptokokus beta hemolitikus, E.coli, P. Aeruginosa, S. Pneumoniae, N.gonorrhoeae, Bacterides, Shigella, dan S. aureus* makin meningkat resistensinya terhadap tetrasiklin. Mekanisme resistensi yang terpenting adalah diproduksinya pompa protein yang akan mengeluarkan obat dari dalam sel bakteri. Protein ini dikode dalam plasmid dan dipindahkan dari satu bakteri ke bakteri lain melalui proses transduksi atau konjugasi. Resistensi terhadap satu jenis tetrasiklin biasanya disertai resistensi terhadap semua tetrasiklin lainnya, kecuali minosiklin pada resistensi *S. aureus* dan doksisiklin pada resistensi *B. Fragilis*. (Setiabudy, 2012).

F. Golongan Kloramfenikol

1. Penggolongan

Penggolongan obat ini dibagi menjadi 2 yaitu kloramphenikol dan tiamfenikol. Kloramphenikol merupakam kristal putih yang sukar larut dalam air (1:400) dan rasanya sangat pahit.tiamfenikol merupakan antibiotik yang digunakan untuk terapi bakteri Gram-positif maupun bakteri Gram negatif. Namun obat ini umumnya kurang aktif dari poada kloramphenikol. Namun tiamfenikol digunakan untuk indikasi yang sama dengan kloramphenikol.

2. Mekanisme kerja

Kloramphenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman. Obat ini terikat pada ribososom subunit 50s dan menghambat enzim peptida tidak terbentuk pada proses sintesis protein kuman. Efek toksik kloramphenikol pada sistem hemopoetik sel mamalia diduga berhubungan dengan mekanisme kerja obat ini

3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein mikroba. Obat ini terikat pada ribosom subunit 50s dan menghambat enziim peptidil transferase sehingga ikatan peptide tidak terbentuk pada proses sintesis protein mikroba. Efek toksis Kloramfenikol pada sel mamalia terutama terlihat pada sistem hemopoetik/darah dan diduga berhubungan dengan mekanisme kerja Kloramfenikol . Kloramfenikol umumnya bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi Kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap mikroba-mikroba tertentu. Spektrum antibakteri Kloramfenikol meliputi *D. pneumonae, S. pyogenes, S. viridians, Neisseria, Haemophilus, Bacillus spp, Listeria, Bartonella, Brucella, P. multocida, C. diphtheria, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Treponema*, dan kebanyakan mikroba anaerob (Setiabudy, 2012).

Setelah pemberian oral, Kloramfenikol diserap dengan cepat. Kadarpuncak dalam darah tercapai dalam 2 jam. Untuk anak biasanya diberikan bentuk ester Kloramfenikol palmitat atau stearat yang rasanya tidak pahit. Bentuk ester ini akan mengalami hidrolisis dalam usus dan membebaskan Kloramfenikol. Untuk pemberian secara parenteral digunakan Kloramfenikol suksinat yang akan dihidrolisis dalam jaringan dan membebaskan Kloramfenikol . Masa paruh eliminasinya pada orang dewasa kurang lebih 3 jam, pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam, Kira-kira 50% Kloramfenikol dalm darah terika5t dengan albumin. Obat ini didistribusikan secara baik ke berbagai jaringan tubuh, termasuk jaringan otak, cairan serebrospinal dan mata.

Di dalam hati Kloramfenikol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat oleh enzim glukuronil transferase. Oleh karena itu waktu paruh Kloramfenikol memanjang

pada pasien gangguan faal hati. Dalam waktu 24 jam , 80-90% Kloramfenikol yang diberikan oral telah diekskresi melalui ginjal. Dari seluruh Kloramfenikol yang diekskresi melalui urin, hanya 5-10% dalam bentuk aktif. Sisanya terdapat dalam bentuk glukuronat atau hidrosilat lain yang tidak aktif. Bentuk aktif Kloramfenikol diekskresi terutama melalui filtrate glomerulus sedangkan metabolitnya dengan sekresi tubulus. Pada gagal ginjal, masa paruh Kloramfenikol bentuk aktif tidak banyak berubah sehingga tidak diperlukan pengurangan dosis. Dosis perlu dikurangi bila terdapat gangguan fungsi hepar (Setiabudy, 2012).

4. Spektrum Antibakteri

   Klorampheniko1 umumnya bersifat bakteriostatik . pada konsentrasi tinggi klorampheniko1 kadang- kadang bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu.

   Spektrum antibakteri klorampenikol meliputi D. *Pneumoniae, S. pyogenes, S. viridans, Neisseria, Haemophilus, Bacillus spp, listeria, Bartonella, Brucella, P. Multocida, C. Diphteriae, Chlamiydia, Myoplasma, Rickettsia, Treponema*, dan kebanyakan kuman anaerob.

5. Dosis dan pemberian

   Untuk antibiotik klorampheniko1 terdapat dalam beberapa bentuk sediaan yaitu pada sediaan kapsul ada 250 mg dan 500 mg, untuk sediaan salep mata 1%, untuk obat tetes mata 0,5%, salep kulit 2%, dan obat tetes telinga 1-5%. Untuk sediaan kapsul dosis yang dipakai yaitu untuk dewasa 50 mg/kgBB sehari per oral dibagi dalam 3-4 dosis, sedangkan untuk sediaan yang lainnya yaitu dipakai untuk beberapa kali sehari.

6. Efek Samping

Efek samping umum berupa antara lain gangguan lambung-usus, neuropati optis dan perifer, radang lidah dan mukosa mulut. Tetapi, yang sangat berbahaya adalah depresi sumsum tulang (*myelodepresi*) yang dapat tampak dalam dua bentuk anemia, yaitu sebagai :

a) Penghambatan pembentukan sel-sel darah (eritrosit, trombosit, dan granulosit) yang timbul dalam waktu 5 hari sesudah dimulainya terapi. Gangguan ini tergantung dari dosis serta lamanya terapi dan bersifat reversible.

b) Anemia aplastis, yang dapat timbul sesudah beberapa minggu sampai beberapa bulan pada penggunan oral, parenteral, dan okuler, maka pada tetes mata tidak boleh digunakan lebih alama dari 10 hari.

7. Mekanisme Resistensi

Mekanisme resistensi terhadap Kloramfenikol terjadi melalui inaktivasi obat oleh asetil transferase yang diperantarai oleh factor-R. Resistensi terhadap *P. aeruginosa*, *Proteus*, dan *Klebseilla* terjadi karena perubahan permeabilitas membrane yang mengurangi masuknya obat ke dalam sel bakteri. Beberapa strain *D. pneumoniae*, *H. influenza* dan *N. meningitides* bersifat resisten *S. aureus* umumnya sensitif, sedang *Enterobactericeae* banyak yang telaah resisten. Obat ini juga efektif terhadap kebanyakan strain *E. coli*, *K. pneumonia*, dan *P. mirabilis*, kebanyakan strain *Serratia*, *Providencia* dan *Proteus rettgerii* resisten, juga kebanyakan strain *P. aeruginosa* dan strain tertentu *S. Typhi* (Setiabudy, 2012).

G. Golongan kuinolon

1. Penggolongan

Dalam garis besarnya golongan kuinolon dapat dibagi menjadi 2 kelompok :

a) Kuinolon : Kelompok ini tidak mempunyai manfaat klinik untuk pengobatan infeksi sistemik karena kadarnya dalam darah terlalu rendah. Selain itu daya anti bakterinya agak lemah dan resistensi juga cepat timbul. Yang termasuk kelompok ini adalah asam nalidiksat dan asam pipemidat

b) Fluorokuinolon : Kelompok ini disebut demikian karena adanya atom fluor pada posisi 6 dalam struktur molekulnya. Daya anti bakteri fluorokuinolon jauh lebih kuat dibandingkan kelompok kuinolon lama. Yang termasuk golongan ini adalah siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, levofloksasin, fleroksasin, dll.

2. Mekanisme kerja

Antibiotika golongan kuinolon, bekerja dengan menghambat satu atau lebih enzim topoisomerase yang bersifat esensial untuk replikasi dan transkripsi DNA bakteri. Asam Nalidiksat adalah prototip antibiotika golongan Kuinolon lama yang dipasarkan sekitar tahun 1960. Walaupun obat ini mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap mikroba gram negatif, tetapi eliminasinya melalui urin berlangsung terlalu cepat sehingga sulit dicapai kadar pengobatan dalam darah. Karena itu penggunaan obat Kuinolon lama ini terbatas sebagai antiseptik saluran kemih saja.

Pada saat perkembang biakkan mikroba ada yang namanya replikasi dan transkripsi dimana terjadi pemisahan double helix dari DNA mikroba menjadi 2 utas DNA.

Pemisahan ini akan selalu menyebabkan puntiran berlebihan pada double helix DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi mikroba dengan bantuan enzim DNA girase. Peranan antibiotika golongan Kuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada mikroba dan bersifat bakterisidal, sehingga mikroba mati (Setiabudy, 2012)..

3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Asam nalidiksat diserap baik melalui saluran cerna tetapi diekskresi dengan cepat melalui ginjal. Obat ini tidak bermanfaat untuk infeksi sitemik. Fluorokuinolon diserap baik oleh saluran cerna dibandingkan dengan asam nalidiksat. Oflosaksin, levoflosasin, gatilflosasin dan moksifloksasin adalah fluorokuinolon yang diserap baik sekali pada pemberian oral.

Pada pemberian per oral, Ofloxacin didistribusi dengan baik kedalam berbagai jaringan termasuk kulit, saliva, tonsila palatina, sputum, prostat, cairan prostat, kandung empedu, empedu, air mata, uterus, ovarium, dan duktus ovarii. Ofloxacin juga didistribusikan ke dalam ASI. Pada pemberian per oral ofloxacin hanya sebagian kecil yang dimetabolisme menjadi metabolit *N-demethylated Ofloxacin* dan *Ofloxacin N-oxide.*

Pada pemberian per oral Ofloxacin terutama diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Kadar Ofloxacin dalam urin meningkat sesuai dengan peningkatan dosis. Pada pemberian oral 100 *mg* kadar puncak urin 115 *mcg/ml* pada 24 jam dan menurun menjadi 36 mcg/ml setelah 12-24 jam. Sebagian besar ofloxacin tidak dimetabolisme dalam tubuh, > 90% dosis per oral diekskresikan dalam urin dalam (Setiabudy, 2012).

4. Spektrum Antimikroba

Kuinolon yang lama aktif terhadap beberapa kuman Gram-negatif, antara lain yaitu : *E.coli, Proteus, Klebseila,* dan *Enterobacter.* Kuinolonbekerja dengan menghambat subunit A dari enzim DNA girase kuman. Akibatnya replikasi DNA terhenti. Fluorokuinolon tertentu aktif terhadap beberapa mikobakterium. Kuman-kuman anaerob pada umumnya resisten fluorokuinolon. Fluorokuinolon umumnya juga aktif terhadap *P. Aeruginosa*, namun yang paling kuat daya antibakterinyanialah siprofloksasin.

5. Dosis dan pemberian

Pada antibiotik golongan kuinolon yaitu asam nalidiksat terdapat bentuk sediaan oral yairtu tablet 500 mg dengan dosis 4 kali 500- 100 mg per hari, untuk antibiotik golongan fluorokuinolon sperti siprofloksasin terdapat sdiaan tablet dan IV. Untuk sediaan tablet siprofloksasin yaitu tablet 250 mg, 500 mg dan 750 mg dengan dosis 2-4 kali 400 mg dalam sehari. Untuk sediaan siprofloksasin IV yaitu infus 200 dan 400 mg dengan dosis 2 kali 200-400 mg IV.

6. Efek Samping

Golongan antibiotika Kuinolon umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek sampingnya yang terpenting ialah pada saluran cerna dan susunan saraf pusat. Manifestasi pada saluran cerna,terutama berupa mual dan hilang nafsu makan, merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Efek samping pada susunan syaraf pusat umumnya bersifat ringan berupa sakit kepala, vertigo, dan insomnia. Efek samping yang lebih berat dari Kuinolon seperti psikotik, halusinasi, depresi dan kejang jarang terjadi. Penderita berusia lanjut, khususnya dengan arteriosklerosis atau

epilepsi, lebih cenderung mengalami efek samping ini (Setiabudy, 2012).

7. Mekanisme resistensi

Mekanisme resistensi melalui plasmid seperti yang banyak terjadi pada antibiotika lain tidak dijumpai pada golongan kuinolon, namun resistensi terhadap kuinolon dapat terjadi melalui 3 mekanimse yaitu:

a) Mutasi gen gyr A yang menyebabkan subunit A dari DNA girase kuman beriubah sehingga tidak dapat diduduki molekul obat lagi.
b) Perubahan pada permukaan sel kuman yang mempersulit penetrasi obat kedalam sel
c) Peningkatan mekanisme pemompaan obat keluar sel (*Effluk*). Ini merupakan mekanisme penting yang menyebabkan terjadinya resistensi bakteri dengan antibiotiaka golongan kuinolon. (Setiabudy, 2012).

2. Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Bhat,V. 2008) :

a. Inhibitor sintesis dinding sel bakteri memiliki efek bakterisidal dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel. Contohnya antara lain golongan β-Laktam seperti penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam, dan inhibitor sintesis dinding sel lainnya seperti vancomysin, basitrasin, fosfomysin, dan daptomysin.
b. Inhibitor sintesis protein bakteri memiliki efek bakterisidal atau bakteriostatik dengan cara menganggu sintesis protein tanpa mengganggu sel-sel normal dan menghambat tahap-tahap sintesis protein. Obat- obat yang aktivitasnya menginhibitor sintesis protein bakteri seperti aminoglikosida, makrolida, tetrasiklin, streptogamin, klindamisin, oksazolidinon, kloramfenikol.

c.Mengubah permeabilitas membran sel memiliki efek bakteriostatik dan bakteriostatik dengan menghilangkan permeabilitas membran dan oleh karena hilangnya substansi seluler menyebabkan sel menjadi lisis. Obat- obat yang memiliki aktivitas ini antara lain polimiksin, amfoterisin B, gramisidin, nistatin, kolistin.

d. Menghambat sintesa folat mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti sulfonamida dan trimetoprim. Bakteri tidak dapat mengabsorbsi asam folat, tetapi harus membuat asam folat dari PABA (asam para amino benzoat), dan glutamat. Sedangkan pada manusia, asam folat merupakan vitamin dan kita tidak dapat menyintesis asam folat. Hal ini menjadi suatu target yang baik dan selektif untuk senyawa-senyawa antimikroba.

e. Mengganggu sintesis DNA mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti metronidasol, kinolon, novobiosin. Obat-obat ini menghambat asam deoksiribonukleat (DNA) girase sehingga mengahambat sintesis DNA. DNA girase adalah enzim yang terdapat pada bakteri yang menyebabkan terbukanya dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA.

2.3.3 Resistensi Antibiotik

a. Definisi

Resistensi antimikrobial merupakan resistensi mikroorganisme terhadap obat antimikroba yang sebelumnya sensitif. Organisme yang resisten (termasuk bakteri, virus, dan beberapa parasit) mampu menahan serangan obat antimikroba, seperti antibiotik, antivirus, dan lainnya, sehingga standar pengobatan menjadi tidak efektif dan infeksi tetap persisten dan mungkin menyebar (Goodman Gillman). Resistensi antibiotik merupakan konsekuensi dari penggunaan

antibiotik yang salah, dan perkembangan dari suatu mikroorganisme itu sendiri, bisa jadi karena adanya mutasi atau gen resistensi yang didapat (WHO 2012).

b. Penyebab Resistensi Antibiotik

faktor- faktor yang memudahkan berkembangnya resistensi antibiotik adalah sebagai berikut :

1. Penggunaan antimikroba yang sering. Terlepas dari penggunaaannya rasional atau tidak, antibiotik yang sering digunakan biasanya akan berkurang efektifitasnya. Karena itu penggunaan antimikroba yang irasional harus dikurangi sedapat mungkin
2. Penggunaan antimikroba yang irasional. Berbagai penelitian menunjukan bahwa penggunaan antimikroba yang irasional, terutama di rumah sakit, merupakan faktor penting yang memudahkan berkembangnya resistensi kuman.
3. Penggunaan antimikroba baru yang berlebihan. Beberapa contoh antimikroba yang relatif cepat kehilangan efektifitasnnya setelah dipasarkan karena masalah resistensi adalah siprofloksasin.
4. Penggunaan antimikroba untuk jangka waktu yang lama : pemberian antimikroba dalam jangka waktu yang lamamemberi kesempatan bertumbuhnya kuman yang lebih resisten
5. Penggunaan antimikroba untuk lemak : kurang lebih dari separuh dari produksi antibiotik di dunia digunakan untuk suplemen pakan ternak yang memudahkan tumbuhnya kuman- kuman resisten.beberapa contoh kuman yang diduga menjadi resisten dengan cara ini adalah VRE (*Vancomicin- resitant enterococci), Campylobacter, dan salmonella spp.*
6. Lain –lain : beberapa faktor lain yang berperan terhadap berkembangnya resistensi ialah kemudahan transportasi modern, perilaku seksual, sanitasi buruk dan kondisi perumahan yang tidak memenuhi syarat.

c. Mekanisme Resistensi Antibiotik

secara garis bersar kuman dapat menjadi resisten terhadap suatu antibiotik melalui 3 mekanisme yaitu :

1. Obat tidak dapat mencapai tempat kerjanya didalam sel mikroba. Pada kuman Gram –negatif, molekul antibiotik yang kecil dan polar dapat menembus dinding luar dan masuk ke dalam sel melalui lubang-lubang kecil yang disebut porin. Bila porin menghilang atau mengalami mutasi maka masuknya antibiotik ini akan terhambat. Mekanisme lain adalah kuman mengurangi mekanisme transpor aktif yang memasukkan antibiotik ke dalam sel (misalnya gentamisin). Mekanisme lain lagi ialah mikroba mengaktifkan pompa efluks untuk membuang keluar antibiotik yang ada dalam sel (misalnya tetrasiklin).
2. Inaktivasi obat : mekanisme ini sering mengakibatkanterjadinya resistensi terhadap golongan aminoglikosida dan betalaktam karena mikroba mampu membuat enzim yang merusak kedua golongan antibiotik tersebut.
3. Mikroba mengubah tempat ikatan (*binding site*) anibiotik : mekanisme ini terlihat pada *S. Aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Kuman ini mengubah *penicilin binding protein* (PBP) sehingga afinitasnya menurun terhadap metisilin dan antibiotik betalaktam yang lain.

Penyebaran resistensi pada mikroba dapat terjadi secara ventrikel (diturunkan ke generasi berikutnya) atau yang lebih sering terjadi ialah secara horizontal dari suatu sel donor. Dilihat dari segi bagaiaman resistensi dipindahkan maka dapat dibedakan 4 cara yaitu:

1. Mutasi : proses ini terjadi secara spontan, acak, dan tidak tergantung dari ada atau tidaknya paparan terhadap antibiotik. Mutasi terjadi akibat perubahan pada gen mikroba mengubah

binding site antibiotik, protein transpor, protein yang mengaktifkan obat, dan lain-lain.

2. Transduksi adalah kejadian dimana suatu mikroba menjadi resisten karena mendapat DNA dari bakteriofag (virus yang menyerang baktreri) yang membawa DNA dari kuman lain yang memiliki gen resisten terhadap antibiotik tertentu. Mikroba yang sering mentransfer resisten dengan cara ini ialah *S.aureus*.
3. Transformasi : transfer resistensi terjadi karena mikroba mengambil DNA bebas yang membawa sifat resisten dan sekitarnya. Transformasi sering menjadi cara transfer resistensi terhadap penisilin pada pneumokokus dan *Neisseria*.
4. Konjugasi : transfer yang resisten di sini terjadi langsung antara 2 mikroba dengan suatu "jembatan" yang disebut pilus seks. Konjugasi adalah mekanisme transfer resistensi yang sangat penting, dan dapat terjadi antara kuman yang spesiesnya berbeda . transfer resistensi dengan cara konjugasi lazim terjadi antar kuman gram –negatif. Sifat resistensi dibawa oleh plsamid (DNA yang bukan kromosom).

d. Konsekuensi Akibat Resistensi Antibiotik

Konsekuensi yang ditimbulkan akibat adanya resistensi antibiotik yang paling utama adalah peningkatan jumlah bakteri yang mengalami resistensi terhadap pengobatan lini pertama. Konsekuensi ini akan semakin memberat. Dari konsekuensi tersebut, maka akibatnya adalah penyakit pasien akan lebih memanjang, sehingga risiko komplikasi dan kematian juga akan meningkat. Ketidakmampuan antibiotik dalam mengobati infeksi ini akan terjadi dalam periode waktu yang cukup panjang dimana, selama itu pula, orang yang sedang mengalami infeksi tersebut dapat menularkan infeksinya ke orang lain, dengan bagitu, bakteri akan semakin menyebar luas. Karena kegagalan pengobatan lini pertama ini, dokter akan terpaksa memberikan peresepan terhadap antibiotik yang

lebih poten dengan harga yang lebih tinggi serta efek samping yang lebih banyak. Banyak factor yang seharusnya dapat menjadi pertimbangan karena resistensi antimicrobial ini. Dapat disimpulkan, resistensi dapat mengakibatkan banyak hal, termasuk peningkatan biaya terkait dengan lamanya kesembuhan penyakit, biaya dan waktu yang terbuang untuk menunggu hasil uji laboratorium tambahan, serta masalah dalam pengobatan dan hospitalisasi (Beuke C.C., 2011).

2.3.4 Metode Uji Antibiotika

Kegunaan uji antimikroba adalah diperolehnya suatu sistem pengobatan yang efektif dan efisien. Terdapat macam–macam metode uji antimikroba seperti berikut:

A. Metode Penyebaran/Difusi (Diffusion Methods)

Prinsip metode difusi uji potensi yang berdasarkan pengamatan luas daerah hambatan pertumbuhan bakteri karena berdifusinya antibakteri dari titik awal pemberian kedaerah difusi. Metode difusi-agar cakram kertas merupakan teknik yang paling sering digunakan untuk menentukan kepekaan bahan antimikroba sampai senyawa kemoterapi. Dalam metode ini, ada beberapa cara yaitu cara Kirby Bauer, cara sumuran dan cara pour plate (Pratiwi, 2008).

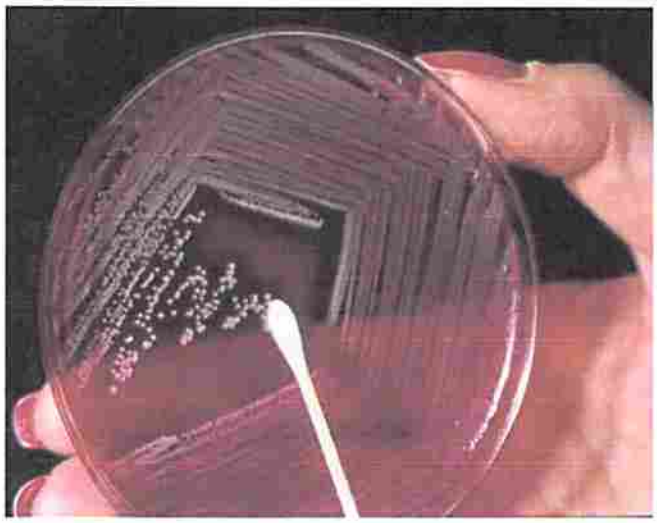
1) Metode Kirby-Bauer

Untuk menentukan aktivitas agen antimikroba. Piringan yang berisi agen antimikroba diletakkan pada media agar yang telah ditanami mikroorganisme yang akan berdifusi pada media agar tersebut. Area jernih mengindikasikan adanya hambatan pertumbuhan mikroorganisme oleh agen antimikroba pada permukaan media agar.

Cara kerja pengujian antimikroba dengan metode Kirby-Bauer :

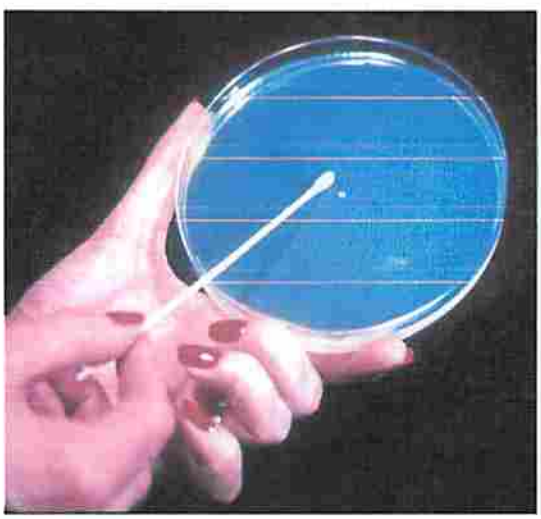
1. Tanam mikroba dalam media agar padat yang sesuai. Celupkan cotton bud (cotton swab) dalam biakan bakteri

kemudian tekan kapas ke sisi tabung agar air tiris. Bakteri ditumbuhkan pada media agar miring dan diinkubasi pada suhu 37^0C. Kemudian pembuatan suspensi bakteri dengan menumbuhkan bakteri pada media cair Natrium Klorida fisiologis dan diinkubasi pada suhu 37^0C



Gambar 2.3. penumbuhan bakteri

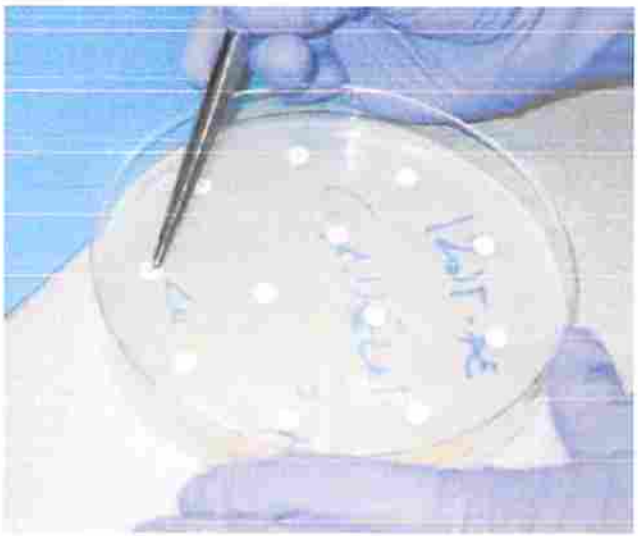
2. Ulaskan pada seluruh permukaan cawan Mueller-Hinton Agar secara merata Biarkan cawan selama 5 menit.



Gambar 2.4. pengulasan media MHA petri

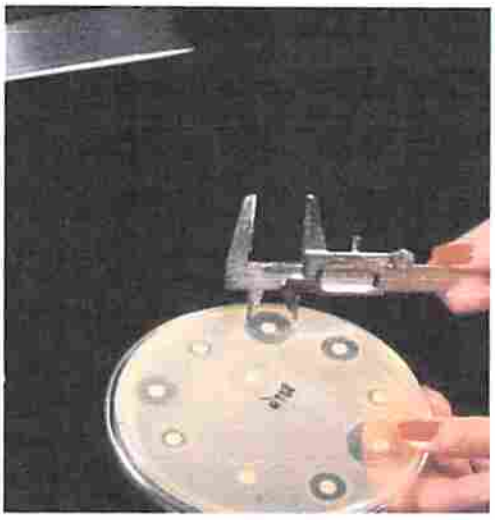
3. Kertas cakram dicelupkan dalam larutan obat herbal dengan konsentrasi tertentu. Angkat, biarkan sejenak agar tiris, selanjutnya letakkan kertas cakram pada permukaan agar.

Kertas cakram ditekan menggunakan pinset supaya menempel sempurna di permukaan agar.



Gambar 2.5. meletakkan disc antibiotic pada petri

4. Inkubasi pada suhu 36- 37 ^{0}C selama 24-48 jam.
5. Aktivitas antimikroba dilihat dengan mengukur daerah di sekitar cakram, lubang, atau cangkir agar yang tidak ditumbuhi miroba.



Gambar 2.6. pengukuran zona bening

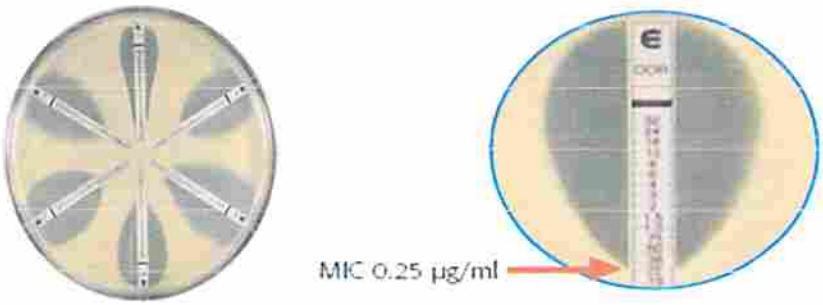
6. Ukur diameter zona hambat (mm) dengan jangka sorong, kemudian bandingkan dengan tabel sensitivitas antibiotik. Makin besar diameter hambatan pertumbuhan tersebut berarti aktivitas bahan yang diuji (obat herbal) terhadap mikroba makin baik.

Metode Kirby-Bauer tidak bisa digunakan untuk mengukur derajat antimikroba suatu zat sehingga metode ini tidak menjamin diidentifikasinya bahan pembunuh antimikroba yang efektif untuk terapi (bakterisida atau fungisida). Hal ini disebabkan adanya perbedaan kecepatan difusi dari senyawa antimikroba yang dipengaruhi berat molekulnya. Ukuran zona untuk suatu zat dapat dibandingkan dengan standar, asalkan perbenihan, ukuran inokulum, dan keadaan lain diatur secara seksama. Hal ini memungkinkan ditetapkannya suatu diameter zona penghambat minimum yang menunjukkan kepekaan dari suatu zat antimikroba. Pada pengukuran standar seperti konsentrasi antimikroba berkorelasi dengan diameter zona hambat sehingga bisa digunakan untuk menentukan tingkat kepekaan, yaitu peka (sensitive, susceptible), cukup peka (moderately sensitive, intermediate), dan resisten (resistant.) Nilai kadar hambat minimum (KHM)

berbanding terbalik secara proporsional (linear) dengan diameter zona hambat (Pratiwi, 2008).

2). Metode E- Test

Pada E-test digunakan strip plastik yang mengandung gradien konsentrasi antibiotik. Pada strip tercetak nilai konsentrasi yang memungkinkan secara langsung membaca konsentrasi minimum yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan. Titik dimana mulai terjadi hambatan pertumbuhan menunjukkan KHM untuk obat herbal yang memliki potensi antibiotik yang diujikan.



Gambar 2.7. Cawan Petri dan kertas reagan metode E-Test

Jamur yang bertipe koloni ragi atau tidak berfilamen (yeast-like growth, non-mycelial growth) biasanya ditanam secara usapan atau gores-coret (agar surface streak) Penanaman jamur berfilamen yang tumbuh tidak merata pada media menggunakan teknik gores silang (Pratiwi, 2008).

3). Metode Ditch – Plate Technique

Pada metode ini sampel uji berupa agen antmikroba (obat herbal) yang diletakkan pada parit yang dibuat dengan cara memotong pada media agar dalam cawan petri pada bagian tengah secara membujur dan mikroba uji (maksimum 6 macam) digoreskan kea rah parit yang berisi agen antimikroba.

4). Metode Cup – Plate Technique (Metode Sumuran)

Metode ini serupa dengan metode disc diffusion, di mana dibuat sumur pada media agar yang telah ditanami dengan mikroorganisme dan pada sumur tersebut diberi agen antimikroba yang akan diuji.

5). Metode Gradient – Plate Technique

Pada metode ini kosentrasi agen antimikroba pada media agar secara teoritis bervariasi dari 0 hingga maksimal. Media agar dicairkan dan larutan uji ditambahkan. Campuran kemudian dituang ke dalam cawan petri dan di letakkan dalam posisi miring. Nutrisi kedua selanjutnya ditung di atasnya.

Plate diinkubasi selama 24 jam untuk memungkinkan agen antimikroba berdifusi dan permukaan media mengering. Mikroba uji (maksimal 6 macam) digoreskan pada arah mulai dari kosentrasi tinggi ke rendah. Hasil diperhitungkan sebagai panjang total pertumbuhan mikroorganisme maksimum yang mungkin di bandingkan dengan panjang pertumbuhan hasil goresan (Pratiwi, 2008).

B. Metode Pengenceran/Dilusi (Dilution Methods)

Metode pengenceran/dilusi dapat digunakan untuk menguji beberapa zat antimikroba secara simultan, tetapi memakan waktu dan mahal. Metode ini memungkinkan dilakukannya uji kedua untuk menilai daya antimikroba suatu zat . Kegunaan dari metode dilusi ini adalah untuk mencari KHM (Kadar Hambat Minimum) yaitu kadar obat terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Kadar terkecil yang menunjukkan hambatan terhadap pertumbuhan bakteri ditandai oleh kejernihan media merupakan KHM. Data sifat kimia fisika dan data aktivitas antibakteri (KHM) dianalisis secara statistik dengan uji regresi liner dan non linier .Uji ini mampu dengan tepat mengukur konsentrasi antimikroba yang diperlukan untuk

menghambat pertumbuhan suatu inokulum terstandarisasi di bawah kondisi yang ditentukan

Metode dilusi dibedakan menjadi dua yaitu dilusi cair (broth dilution) dan dilusi padat (solid dilution).

1). Metode Dilusi Cair (Broth Dilution) Test (Serial Dilution)

Metode ini mengukur MIC (minimum inhibitory concentration atau kadar hambat minimum, KHM) dan MBC (minimum bactericidal concentration atau kadar bunuh minimum, KBM).

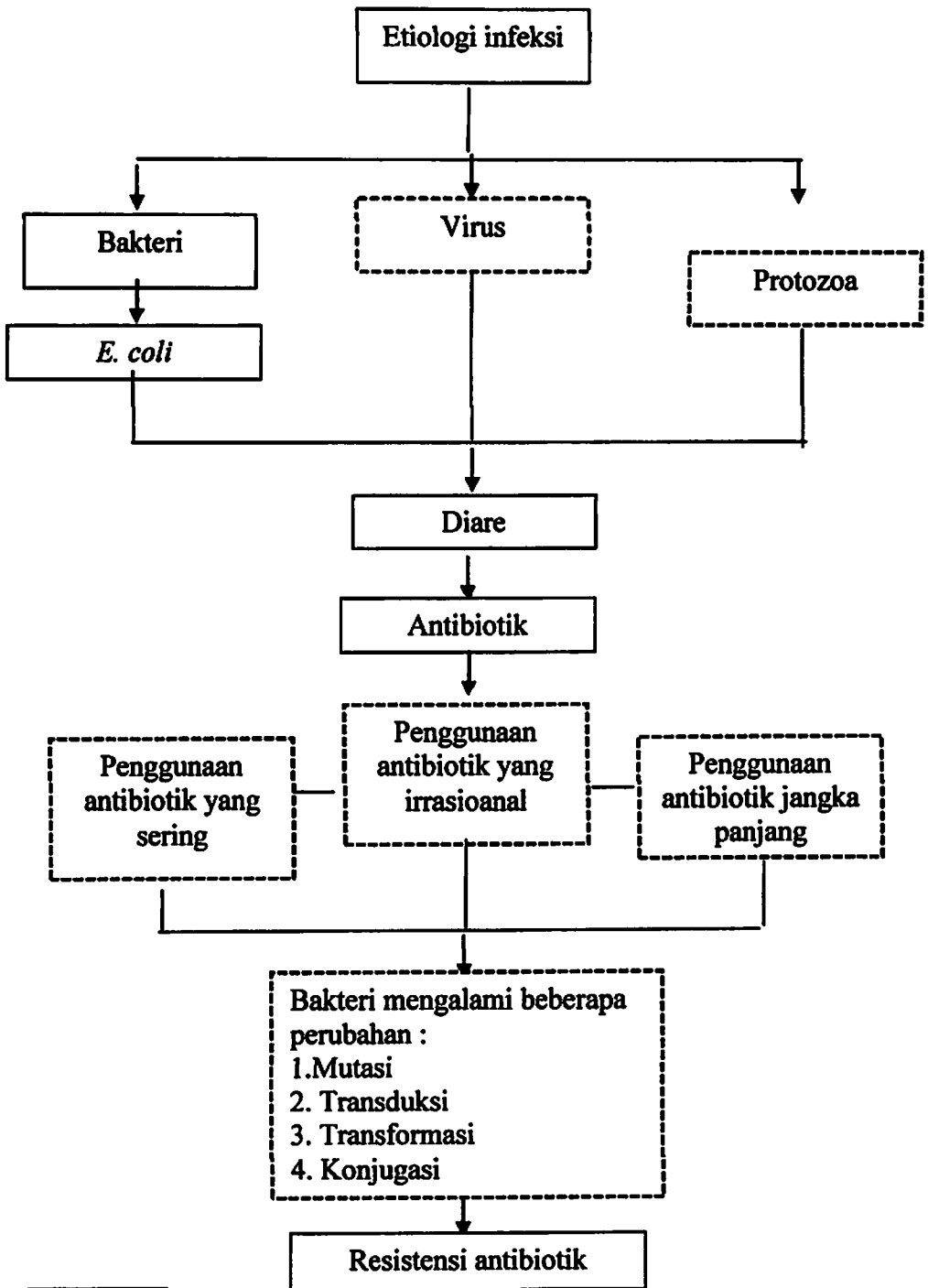
Cara kerja metode dilusi cair:

1. Buat seri pengenceran agen antimikroba (obat herbal) pada medium cair yang di tambahkan dengan mikroba uji. Cara pengenceran dilakukan dalam tabung dengan mengencerkan bahan uji (obat herbal) dengan media cair menjadi kelipatan dua secara bertahap sehingga didapatkan konsentrasi dengan kelipatan setengahnya
2. Inokulasi dengan suspensi bakteri dan diinkubasi selama 24 jam pada temperatur 36-37°C dan kemudian diamati hambatan pertumbuhan mikroba dengan membandingkan kekeruhan atau pertumbuhannya dengan kontrol yang mengandung media.
3. Larutan uji agen antimikroba pada kadar terkecil yang terlihat jernih tanpa adanya pertumbuhan mikroba uji ditetapkan sebagai KHM.
4. Larutan yang ditetapkan sebagai KHM tersebut selanjutnya dikultur ulang pada media cair tanpa penambahan pada mikroba uji ataupun agen antimikroba, dan diinkubasi selama 18–24 jam.
5. Media cair yang tetap terlihat jernih setelah inkubasi ditetapkan sebagai KBM (pratiwi, 2008).

2). Metode Dilusi Padat (Solid Dilution Tes)

Metode ini serupa dengan metode dilusi cair namun menggunakan media padat (solid). Keuntungan metode ini adalah satu kosentrasi agen antimikroba yang diuji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroba uji. Pengujian terhadap jamur menggunakan media cair kurang bagus karena sebagian besar jamur tidak tumbuh dan terdispersi dengan baik kecuali beberapa jamur dengan pertumbuhan seperti ragi (yeast-like growth). Jamur yang tumbuh seperti ragi antara lain Candida spp (pratiwi, 2008).

2.3 Kerangka Teori



Sumber : (Yusri Dianne Jurnali, Yorva Sayoeti, dan Aslinar,2009

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian Eksperimen dengan desain Mikrobiologi dengan teknik Disk difussion.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus – Desember 2015

3.2.2 Tempat

Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Semua anak yang dirawat di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang periode Oktober-Desember 2015

3.3.2 Sampel dan Besar Sampel

Semua anak penderita diare yang dirawat di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang periode Oktober – Desember 2015

3.3.3 Kriteria Inkluasi dan Eksklusi

A. Kriteria Inklusi

1. Anak penderita diare usia 2-5 tahun
2. Pasien didiagnosa menderita diare akut
3. Lama menderita diare kurang dari 7 hari
4. Spesimen bakteri yang ditemukan pada sampel feses adalah *E.coli*
5. Keluarga penderita bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

B. Kriteria Eksklusi

1. Pasien didiagnosa menderita Diare kronik
2. Pasien yang datang dengan keluhan nyeri abdomen yang berobat ke bagian anak Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang pada bulan November – Desember 2015.

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel dari penelitian ini adalah dengan teknik *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

a. Diameter hambat yang dilihat dengan melihat zona bening

3.4.2 Variabel Terikat

a. Pemberian Antibiotika Ampicilin dengan konsentrasi 10 µg pada isolat bakteri *E.coli*
b. Pemberian Antibiotika Cefadroxil dengan konsentrasi 30 µg pada isolat bakteri *E.coli*
c. Pemberian Antibiotika Cefotaxime dengan konsentrasi 30 µg pada isolat bakteri *E.coli*
d. Pemberian antibiotika Chloramphenicol dengan konsentrasi 10 µg pada isolat bakteri *E.coli*
e. Pemberian Antibiotika Doxyciclin dengan konsentrasi 30 µg pada isolat bakteri *E.coli*
f. Pemberian Antibiotika Erytromicin dengan konsentrasi 10 µg pada isolat bakteri *E.coli*
g. Pemberian Antibiotika Metronidazol dengan konsentrasi 50 µg pada isolat bakteri *E.coli*
h. Pemberian Antibiotika Trimetroprim (sulfametoxazole) dengan konsentrasi 25 µg pada isolat bakteri *E.coli*

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil	Skala
1. Diare	buang air besar dengan feses yang tidak berbentuk (*unformed stools*) atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam.	Anamnesis	Observasi		Nominal
2. Bakteri *Escherichia coli*	Bakteri gram negatif yang berbentuk batang pendek dengan ukuran 2-4 mikro meter.	-	Observasi		-
3. Zona bening lebar	Jumlah bakteri yang mati disekitar lempeng antibiotik setelah perlakuan	Penggaris ukur	Observasi		Nominal
4. Resistensi koloni bakteri	Bakteri yang tetap tumbuh di sekitar lempeng antibiotik setelah perlakuan	Penggaris ukur	Observasi		Nominal

3.6 Cara Pengumpulan Data

Data primer penelitian ini diperoleh melalui pengambilan feses pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

3.7 Alat dan Bahan

1. Alat

a. Pinset

b. *Incubator*

c. Lampu spiritus

d. Jarum Ose

e. Kertas label

f. Lidi kapas

g. *Objek glass*

2. Bahan

a. *Rectal Swab*

3. Media

a. *Carry and Blair*

b. *Mac Conkey Agar*

c. *Chromagar*

d. *MuellerHinton*

3.8 Prosedur penelitian

A. Pengambilan sampel *E.coli* dari feses penderita diare

a. Anak yang hendak diambil swabnya disuruh untuk bersimpuh atau menungging di atas tempat tidur.

b. Lubang anus dibuka menggunakan tangan kanan.

c. Dimasukkan lidi kapas steril ke dalam lubang anus menggunakan tangan kanan dengan cara memutar ke arah kanan sampai ± 2-3 cm ke dalam lubang anus.

d. Ditarik lidi kapas keluar dengan sambil diputar ke arah kanan.

e. Dimasukkan lidi kapas ke dalam media Carry and Blair sampai tertanam kedalam media.

f. Dipotong lidi kapas sehingga botol bisa ditutup dengan rapat.

g. Diberi label kemudian di bawa ke laboratorium.

h. Setelah itu sampel yang telah diberi label di lakukan inokulasi bakteri

B. Penanaman (inokulasi) bakteri

a. Siapkan tabung reaksi yang berisi BHI dan biakan kuman
b. Sebelumnya pada mulut tabung reaksi di pijarkan sebentar di nyala api .
c. Sterilkan ose dengan api bunsen
d. Ose yang telah disterilkan ditusukkan pada tabung reaksi biakan yang berisi kuman
e. Selanjutnya dimasukkan kedalam tabung reaksi medium cair (BHI)
f. Selanjutnya di inkubasi selama 24 jam pada suhu 37^0C

C. Persiapan pembuatan media selektif (Mac Conkey)

a. Timbang bahan untuk membuat media selektif Mac Conkey
b. Masukkan dalam beaker gelas 50 ml dan larutkan dengan aquades dan masukkan dalam erlen meyer.
c. Homogenkan dengan cara di panaskan di dalam pemanas selama 15 menit , kemudian mulut erlenmeyer di sumbat menggunakan kapas , yang dilapisi kertas, kemudian sumbatan tersebut di tutup kembali dengan menggunakan kertas, lalu diikat
d. Sterilkan media tersebut di dalam autoclave pada suhu 121 derajat celsius selama 15 menit
e. Dinginkan dengan tuangkan ke dalam petridish dan simpan dalam lemari es

D. Penanaman pada media Mac Conkey

a. Disiapkan media Mac Conkey. Diberi label sesuai dengan sampel yang akan ditanam.
b. Sampel (lidi kapas) pada media Carry and Blair diambil dengan menggunakan pinset secara aseptis dengan memutarnya dan dioleskan pada media Agar Mac Conkey

c. Diambil ose, dipanaskan sampai membara kemudian didinginkan dengan cara menempelkan pada media, stelah itu dibuat goresan pada masing-masing media.

d. Semua media yang telah digores diinkubasi pada incubator pada suhu 35°C-37°C selama 18 – 24 jam.

E. Metode Uji Antibiotika dengan metode Kirby - Bauer

a. Tanam mikroba dalam media agar padat yang sesuai. Celupkan cotton bud (cotton swab) dalam biakan bakteri kemudian tekan kapas ke sisi tabung agar air tiris. Bakteri ditumbuhkan pada media agar miring dan diinkubasi pada suhu 37^0C. Kemudian pembuatan suspensi bakteri dengan menumbuhkan bakteri pada media cair Natrium Klorida fisiologis dan diinkubasi pada suhu 37^0C

b. Ulaskan pada seluruh permukaan cawan Mueller-Hinton Agar secara merata Biarkan cawan selama 5 menit.

c. Kertas cakram dicelupkan dalam larutan obat herbal dengan konsentrasi tertentu. Angkat, biarkan sejenak agar tiris, selanjutnya letakkan kertas cakram pada permukaan agar. Kertas cakram ditekan menggunakan pinset supaya menempel sempurna di permukaan agar

d. Inkubasi pada suhu 36- 37 ^{0}C selama 24-48 jam.

e. Aktivitas antimikroba dilihat dengan mengukur daerah di sekitar cakram, lubang, atau cangkir agar yang tidak ditumbuhi miroba.

f. Ukur diameter zona hambat (mm) dengan jangka sorong, kemudian bandingkan dengan tabel sensitivitas antibiotik. Makin besar diameter hambatan pertumbuhan tersebut berarti aktivitas bahan yang diuji (obat herbal) terhadap mikroba makin baik.

F. Uji resistensi bakteri pada media Mueller Hinton

a. Ambil tiga sampai lima koloni kuman yang tumbuh pada media biakan dengan ose dan masukkan kedalam cairan NaCl 0,9 % (± 5

ml) bandingkan suspensi kuman dengan standart kekeruhan Mc Farlan 0,5

b. Suspensi kuman 1cc disebarkan secara merata pada permukaan media agar Mueller Hinton
c. Letakkan 9 disk antibiotik yang akan di uji pada agar Mueller Hinton dan sedikit ditekan dengan pinset agar melekat dengan sempurna
d. Cawan petri selanjutnya dimasukkan dan diletakkan secara terbalik ke dalam inkubator 37^0 C selama 24 jam
e. Keesokan harinya dibaca zona hambatan pertumbuhan bakteri berdasarkan kriteria NCLSI untuk menetukan apakah sensitifitas, intermediet, atau resisten.

3.7 Cara Pengolahan Data dan Analisis Data

3.7.1 Pengolahan Data

Menurut Notoadmodjo (2010), cara pengolahan data yaitu :

A. *Editing*

Secara umum, *editing* merupakan pengecekan dan perbaikan data. Pada tahap ini, data yang telah dikumpulkan diperiksa kembali apakah sudah lengkap dan tidak ada kekeliruan.

B. *Coding*

Setelah semua data diedit, selanjutnya dilakukan pengkodean atau "*coding*", yakni mengubah data yang berbentuk kalimat menjadi data angka atau bilangan tertentu oleh peneliti secara manual sehingga memudahkan dalam melakukan analisis data.

C. Memasukkan Data *(Data Entry)* atau *Processing*

Data dari masing-masing responden dimasukkan ke dalam kolom-kolom atau kotak-kotak lembar kode sesuai dengan variabel penelitian.

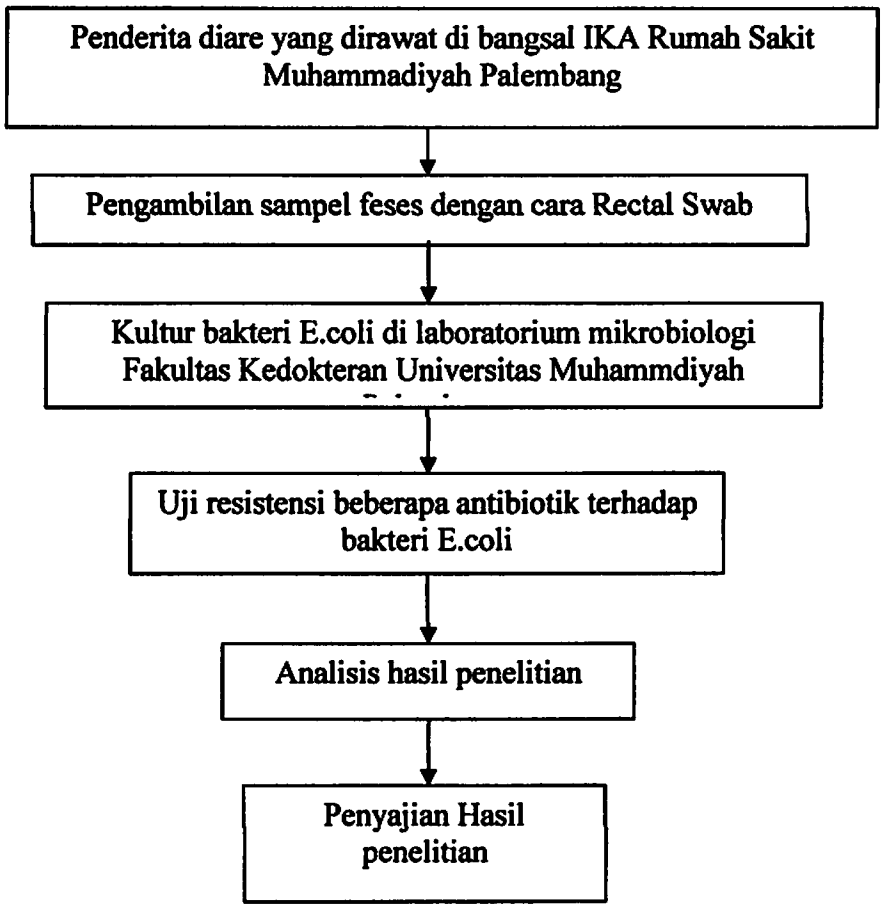
D. Tabulasi

Apabila semua data dari setiap sumber telah selesai diisi, dilakukan pembuatan tabel-tabel data, sesuai dengan tujuan penelitian atau yang diinginkan oleh peneliti.

3.7.2 Analisis Data

Data yang telah dikumpulkan selanjutnya dianalisis secara kualitatif

3.8 Alur Penelitian



BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November sampai dengan Desember 2015 di bangsal anak Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. Dari data rekam medis di bangsal anak didapatkan Pasien anak yang berobat pada bulan Oktober sampai dengan Desember 2015 ada sebanyak 225 pasien. Dari 225 pasien anak didapatkan 31 pasien menderita diare. Dari 31 pasien diare ini didapatkan 14 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Keseluruhan pasien yang memenuhi kriteria inklusi selanjutnya dilakukan pengambilan spesimen feses dengan menggunakan rectal swab. Sampel ini selanjutnya dibawa ke laboratorium teknik kimia universitas muhammadiyah palembang menggunakan media *carry and blair* yang merupakan media transport untuk kuman patogen usus (*E.coli, Vibrio, Salmonella, Shigella, Campylobacter*).

Sampel diisolasi di media BHI (Brain Heart Infussion) yang merupakan medium cair yang digunakan untuk penumbuhan berbagai mikroorganisme baik yang aerob maupun anaerob dari bakteri, jamur, dan ragi. isolat bakteri yang tumbuh pada media BHI selanjutnya dilakukan penanaman pada media selektif untuk menumbuhkan bakteri *E.coli*.

Pada penelitian ini digunakan dua media selektif yaitu *Mac conkey* dan *Chromagar E.coli*. Kedua media selektif ini digunakan untuk mengidentifikasi bakteri *E.coli*. Isolat bakteri *E.coli* pada media *Mac conkey agar* koloni Bakteri *E. coli* tampak berwarna merah muda dengan dikelilingi zona keruh yang menandakan bahwa terdapat bakteri *E.coli*, sedangkan pada media *Chromagar E.coli* koloni bakteri *E.coli* tampak berwarna biru.

Koloni Bakteri *E.Coli* yang tumbuh pada media Mac conkey selanjutnya di Kultur didalam larutan LB (*Luria Broth*) dan selanjutnya disamakan dengan kekeruhan larutan Mc farlan 0,5 untuk mengetahui kekeruhan bakteri dan melihat banyaknya pertumbuhan bakteri. Sampel yang

sudah positif atau teridentifikasi bakteri *E.coli* kemudian ditanam di media *Muller Hinton.*

Selanjutnya pada penelitian ini dilakukan pengujian dengan 9 Disk antibiotika dari golongan yang berbeda yaitu *Ampicilin* (10 µg), *Cefadroxil* (30µg), *Cefotaxime* (30 µg), *Chloramphenicole* (10 µg), *Ciprofloxacin* (5 µg), *Doxyciclin* (30 µg), *Eritromycin* (10 µg), *Metronidazole* dan *Timetoprime (Sulfametoxazole)* (25 µg). Dari 9 antibiotik yang digunakan pada penelitian ini terdapat beberapa antibiotik yang tidak biasa digunakan untuk terapi diare, Seperti *Cefadroxil dan Metronidazole* tetapi peneliti dalam hal ini tetap menggunakan antibiotik tersebut untuk membuktikan apakah memang beberapa antibiotik tersebut memang sudah resisten terhadap bakteri Gram-negatif terutama bakteri *E.coli.* Hal ini dilihat dari hasil uji antibiotika apakah mengalami resisten atau sensitif terhadap antibiotik tersebut. Setelah itu di inkubasi selama 24 jam pada suhu 37^0C dan dilakukan pengukuran lebar diameter zona lingkaran yang terbentuk diantara disk antibiotik sesuai dengan tabel CLSI (*Clinical Laboratory Standart Institute*) Yang dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel. 4.1 Standar CLSI (*Clinical Laboratory Standart Institute*) antibiotik

Jenis antibiotik	Nilai CLSI		
	Resisten (mm)	*Intermediet (mm)*	*Sensitive (cm)*
1.Metronidazol	<14	14-16	>17
2.Erytromicin	<13	14-22	>22
3.Doxyciclin	<10	11-13	>14
4.Ampicilin	<13	14-16	>17
5.Cefadroxil	<12	13-15	>16
6.Ciprofloxacin	<20	21-24	>25
7.Cefotaxime	<12	13-15	>16
8.Cloramphenicol	<12	13-17	>18
9.Timetoprim/Sulfametoxazole	<10	11-15	>16

4.1.1 Identifikasi Bakteri *E.coli*

Dari 14 sampel pasien yang diuji pada media *Mac conkey* dan *Chromagar E.coli* didapatkan koloni bakteri yang tumbuh adalah bakteri *E.coli.* Hal ini dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel. 4.2 Hasil identifikasi bakteri *E.coli* dari sampel feses diare

Sampel	Hasil identifikasi bakteri *E.coli*	
	Mac conkey (koloni merah muda)	*Cromagar* (koloni warna biru)
Sampel 1	(+)	(+)
Sampel 2	(+)	(+)
Sampel 3	(+)	(+)
Sampel 4	(+)	(+)
Sampel 5	(+)	(+)
Sampel 6	(+)	(+)
Sampel 7	(+)	(+)
Sampel 8	(+)	(+)
Sampel 9	(+)	(+)
Sampel 10	(+)	(+)
Sampel 11	(+)	(+)
Sampel 12	(+)	(+)
Sampel 13	(+)	(+)
Sampel 14	(+)	(+)

Berdasarkan tabel diatas dapat disimpulkan bahwa dari hasil identifikasi 14 sampel feses pasien diare didapatkan semua sampel positif terdapat bakteri *E.coli.* Hal ini dilihat dari warna koloni pada masing- masing media yaitu pada media *Mac Conkey* tampak koloni berwarna merah muda, sedangkan pada *Chromagar E.coli* tampak koloni berwarna biru.

4.1.2 Hasil uji antibiotik terhadap bakteri *E.coli*

Hasil uji antibiotika pada bakteri *E.coli* pada 14 sampel pasien didapatkan hasil yang ditampilkan pada tabel 4.3.

Tabel .4.3 Hasil uji antibiotika terhadap bakteri *E.coli* dari sampel feses anak diare

Disk antibiotik	N	Hasil Uji					
		Resisten		*Intermediet*		*Sensitive*	
		N	%	N	%	N	%
1.Ampicilin	14	12	85,71%	0	0%	2	14,28%
2.Cefadroxil	14	9	64,28%	0	0%	5	35,71%
3.Cefotaxime	14	4	28,57%	0	0%	10	71,42%
4.Ciprofloxacin	14	4	28,57%	0	0%	10	71,42%
5.Cloramphenicol	14	11	78,57%	0	0%	3	21,42%
6.Doxyciclin	14	12	85,71%	0	0%	2	14,28%
7.Erytromicin	14	14	100%	0	0%	0	0%
8.Metronidazol	14	14	100%	0	0%	0	0%
9.Trimetoprim (Sulfametoxazole)	14	12	85,71%	0	0%	2	14,28%

n = sampel
N =jumlah

Dari tabel 4.3 menunjukkan bahwa dari 9 antibiotika yang diujikan pada 14 sampel isolat bakteri *E.coli* didapatkan bahwa 85,71 % sampel isolat bakteri *E.coli* resisten terhadap *ampicilin* dan 14,28 % sensitif terhadap *ampicilin*. Pada antibiotik *cefadroxil* terdapat 64,28 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 35,71 % sensitif terhadap *cefadroxil*. Pada antibiotik *cefotaxime* terdapat 28,57 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 71,42 % sensitif terhadap *cefotaxime*. Pada antibiotik *ciprofloxacin* terdapat 28,57 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 71,42 % sensitif terhadap *ciprofloxacin*. Pada antibiotik *cloramphenicol* terdapat 78,57 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 21,42 % sensitif terhadap *cloramphenicol*. Pada antibiotik *Doxyciclin* terdapat 85,71 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 14,2 % sensitif terhadap *Doxyciclin*. Pada antibiotik *Erytromicin* terdapat 100 % sampel isolat bakteri *E.coli* semuanya sudah resisten terhadap *Doxyciclin*. Pada antibiotik *Metronidazol* terdapat 100 % sampel isolat bakteri *E.coli* semuanya sudah resisten

terhadap *Metronidazol*. Pada antibiotik *Trimetoprim/Sulfametoxazole* terdapat 85,71 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 14,28 % sensitif terhadap *Trimetoprim/Sulfametoxazole*.

4.2 Pembahasan

Diare adalah peningkatan pengeluaran tinja dengan konsistensi lebih lunak atau lebih cair dari biasanya, dan terjadi paling sedikit 3 kali dalam 24 jam. Sementara untuk bayi dan anak-anak, diare didefinisikan sebagai pengeluaran tinja >10 g/kg/24 jam, sedangkan rata-rata pengeluaran tinja normal bayi sebesar 5-10 g/kg/ 24 jam (Juffrie, 2011). Diare dapat disebabkan oleh virus, protozoa dan bakteri. Beberapa bakteri penyebab diare terbanyak yaitu seperti *E.coli, Shigella, Campylobacter dan Salmonella, serta V. cholera* pada saat KLB (UNICEF/WHO, 2009).

Beberapa isolat dari *E. coli* memiliki potensi untuk menyebabkan penyakit. *E. coli* yang bersifat patogen dapat dibagi menjadi tiga sub kelompok utama tergantung pada sifat patogen mereka: Commensals atau nonpathogenic, infeksi usus yang menyebabkan patogen, dan ekstraintestinal. patogen *E. coli* (EPEC). *E. coli* pada usus yang bersifat patogen mencakup banyak pathotype seperti enterotoxigenic (ETEC), enteropathogenic (EPEC), enterohemorrhagic (EHEC), semua jenis strain ini menyebabkan infeksi pada usus manusia. (Moriel dkk, 2009).

Pada penelitian ini dilakukan identifikasi bakteri *E.coli* pada 14 sampel feses diare yang telah diperoleh serta dilakukan pengujian dengan menggunakan 9 Disk antibiotika yang diuji. Dari 14 sampel yang didapatkan selanjutnya di uji pada kedua media selektif yaitu *Mac conkey* dan *Cromagar* untuk menidentifikasi koloni bakteri *E.coli*. Dari hasil pengujian didapatkan hasil bahwa semua 14 sampel yang di uji positif terdapat koloni bakteri *E.coli* yang dilihat dari warna koloni yang terbentuk pada masing-masing media. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dhayaning Martha, 2014 di Rumah Sakit Al-Islam bandung dari 34 sampel yang diuji

100% terdapat bakteri *E.coli*. Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Yusri Dianne Jurnalis di bangsal IKA RS Dr. M. Djamil Padang dari 173 sampel feses yang diuji didapatkan bakteri penyebab diare terbanyak yaitu *E.Coli* sebanyak 92 (51.4%), *Klebsiela sp* 30 (16.8%), dan kuman *Enterobacter sp* 28 (15.6%). Hal ini membuktikan bahwa bakteri terbanyak yang menyebabkan diare pada anak adalah bakteri *E.Coli*. Pada penelitian ini tumbuhnya bakteri E.coli dilihat dari media yang digunakan yaitu pada media *Mac conkey* didapatkan koloni yang berwarna merah muda dengan dikelilingi zona keruh. Hal ini terjadi karena bakteri *E. coli* mampu untuk memfermentasi laktosa yang terdapat dalam media agar.

Penggunaan laktosa selama proses fermentasi, mengakibatkan pH di sekitar koloni mengalami penurunan dan menyebabkan perubahan warna pada pH indikator. Penurunan pH disebabkan selama proses pemanfaatan laktosa yang terdapat dalam medium oleh bakteri *E. coli* dihasilkan asam, dimana pH agar menjadi dibawah 6.8 dan menghasilkan koloni yang tampak berwarna merah/merah muda. Bile salts dan kristal violet yang terdapat dalam media *Mac Conkey* agar menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif dan membiarkan bakteri gram negatif untuk tumbuh Acumedia (2011) .

Sedangkan pada media *Cromagar E.coli* coloni bakteri *E.coli* berwarna biru. Hal ini karena reaksi enzim- enzim kromogenik yang ada didalam media ini. Morfologi bakteri *E.coli* merupakan bakteri gram negatif yang berbentuk basil, ada yang individu (monobasil), saling berpasangan (diplobasil) atau berkoloni membentuk rantai pendek (streptobasil), tidak membentuk spora maupun kapsula, berdiameter ± 1,1 – 1,5 x 2,0 – 6,0 µm, dapat bertahan hidup di medium sederhana dan memfermentasi laktosa, menghasilkan asam dan gas (Jawetz dkk, 2008).

Tatalaksana yang cepat dan tepat sangat dibutuhkan untuk penanganan diare. Antibiotik merupakan terapi terhadap infeksi bakteri. Antibiotik digunakan pada kasus diare yang berat untuk mengurangi lamanya diare dan mencegah *traveler's diarrhea.*(Fazeli H, Salehi R.2007)

Penggunaan antibiotika yang sering diresepkan di Indonesia pada kasus diare adalah turunan dari tetrasiklin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin dan streptomisin. Seperti juga terjadi di negara lain, pola penggunaan antibiotika tersebut telah mencapai tingkat yang berlebihan dan banyak diantaranya digunakan secara tidak tepat. Perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotika sangat dipengaruhi oleh intensitas pemaparan antibiotika di suatu wilayah, tidak terkendalinya penggunaan antibiotika cenderung akan meningkatkan resistensi bakteri yang semula sensitif. Beberapa survai resep di dalam dan luar negeri menemukan bahwa antibiotika betalaktam masih merupakan antibiotika yang paling banyak diresepkan sehingga bakteri telah resisten terhadap antibiotika tersebut (Refdanita dkk, 2004).

Dari hasil penelitian uji resistensi antibiotika terhadap bakteri *E.coli* pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang didapatkan bahwa 85,71 % sampel isolat bakteri *E.coli* resisten terhadap *ampicilin* dan 14,28 % sensitif terhadap *ampicilin*. Pada antibiotik *cefadroxil* terdapat 64,28 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 35,71 % sensitif terhadap *cefadroxil*. Pada antibiotik *cefotaxime* terdapat 28,57 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 71,42 % sensitif terhadap *cefotaxime*. Pada antibiotik *ciprofloxacin* terdapat 28,57 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 71,42 % sensitif terhadap *ciprofloxacin*. Pada antibiotik *cloramphenicol* terdapat 78,57 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 21,42 % sensitif terhadap *cloramphenicol*. Pada antibiotik *Doxyciclin* terdapat 85,71 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 14,2 % sensitif terhadap *Doxyciclin*. Pada antibiotik *Erytromicin* terdapat 100 % sampel isolat bakteri *E.coli* semuanya sudah resisten terhadap *Erytromicin*. Pada antibiotik *Metronidazol* 100 % sampel isolat bakteri *E.coli* resisten terhadap *Metronidazol*. Pada antibiotik *Trimetoprim/Sulfametoxazole* terdapat 85,71 % sampel isolat bakteri *E.coli* yang resisten dan 14,28 % sensitif terhadap *Trimetoprim/Sulfametoxazole*.

Hal ini sesuai dengan penelitian dari Vera Nurtriana (2013) yaitu Hasil isolasi dan identifikasi diperoleh 15 isolat E. coli dari 10 sampel feses. Hasil

uji resistensi terhadap antibiotik menunjukan kloramfenikol 33,3% sensitif dan 67,7% resisten , siprofloksasin 53,3% sensitif dan 46,7% resisten ,13,3% sensitif dan 86,7% resisten terhadap asam nalidiksat, tetrasiklin 33,3% sensitif dan 67,7% resisten, , dan gentamisin 86,7% sensitif dan 13,3% resisten.

Antibiotik *ampicilin* merupakan antibiotik golongan beta laktam termasuk keluarga penisillinum yang mempunyai spektrum luas, aktif terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif. ampisilin (ampicillin) adalah bakteriocidal yang bekerja dengan cara menghambat secara irreversibel aktivitas enzim transpeptidase yang dibutuhkan untuk sintesis dinding sel bakteri. Secara spesifik ampisilin (ampicillin) menghambat tahap tiga-tahap akhir dari proses sintesis dinding sel bakteri yang merupakan awal dari kehancuran sel bakteri tersebut (Katzung, 2004). Pada penelitian ini Antibiotik Ampicilin telah mengalami resisten sebesar (85,71%) terhadap bakteri *E.coli.* Hal ini sesuai dengan penelitian sebelunya yang dilakukan oleh Olowe RA (2008) yang mendapatakan hasil bahwa ampicilin telah resisten yaitu sebesar (86.7%). Hal ini disebabkan oleh ekspresi gen, yaitu gen pengkode betalaktamase yang berlokasi pada kromosom bakteri gram negatif. Gen ini mengkode enzim betalaktamase yang menginaktivasi cincin betalaktam ampisilin dengan cara menghidrolisis cincin betalaktam tersebut, sehingga menjadi resisten terhadap ampisilin (Russel and Chopra, 1990), selain itu Resistensi ampisilin dapat juga disebabkan oleh ekspresi gen pengkode betalaktamase yang terdapat pada plasmid. Plasmid adalah elemen genetik ekstrakromosom yang bereplikasi secara otonom. Plasmid membawa gen pengkode resisten antibiotik, salah satunya adalah ampisilin. Resistensi yang diperantai oleh plasmid adalah resistensi yang umum ditemukan pada isolat klinik. Gen yang berlokasi pada plasmid lebih mudah pindah jika dibandingkan dengan gen yang berlokasi pada kromosom, sehingga gen resistensi yang berlokasi pada plasmid dapat ditransfer dari satu bakteri ke bakteri yang lain (Ganiswarna, 1995 ; Tjay dan Rahardja, 2002). Selain itu bakteri Gram negatif seperti *E.coli* menghasilkan plasmid yang dapat

memindahkan gen resistensi dan juga menghasilkan enzim beta laktamase yang dapat menghambat mekanisme keja antibakteri golongan beta laktam (Sjahrurrachman et al., 2004).

Antibiotik *Chloramphenicol* merupakan antibiotik yang berfungsi menghambat sintesis protein dengan cepat tanpa mengganggu sintesis DNA dan RNA. *Chloramfenikol* merupakan antibiotik bakteriostatik berspektrum luas yang aktif terhadap organisme-organisme aerobik dan anaerobik gram positif maupun negatif. Sebagian besar bakteri gram positif dihambat pada konsentrasi 1-10 µg/mL, dan kebanyakan bakteri gram negatif dihambat pada konsentrasi 0,2 - 5 µL/mL (Katzung, 2004). Pada penelitian ini *Chloramphenicol* telah resisten terhadap bakteri *E.coli* sebesar (78.57%). Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Vera Nurtriana (2003) di RSUD Kota Semarang bahwa *Chloramphenicol* mengalami resisten sebesar 33,3%. Pada penetian yang dilakukan di RSMP tingkat resistensi *Chloramphenicol* untuk terapi diare lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Kota semarang, sehingga dapat disimpulkan kemungkinan penggunaan antibiotik tersebut lebih sering digunakan di RSMP. Mekanisme resistensi disebabkan oleh adanya enzim yang menambahkan gugus asetil kedalam antibiotik Cloramphenicol sehingga Cloramphenicol yang terasetilisasi tidak akan dapat terikat pada submit 50S ribososm bakteri, sehingga tidak mampu menghambat sintesis protein bakteri. Serta terjadi inaktivasi obat oleh asetil transferase yang diperantarai oleh faktor-R yang menimbulkan ketidakmampuan organisme untuk mengakumulasikan obat sehingga menimbulkan resistensi (Setiabudy, R. 2012).

Antibiotika *Erytromicin* merupakan Golongan makrolid menghambat sintesis protein kuman dengan jalan berikatan secara reversible dengan ribosom subunit 50S, dan bersifat bakteriostatik atau bakterisid tergantung dari jenis kuman dan kadarnya. Pada penelitian ini antibiotik Erytromicin telah (100%) resisten terhadap bakteri E.coli. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh IGN virgiandhy (2015) di RSU dr. Soedarso

pontianak yaitu telah mengalami resistensi sebesar 59,5%. Pada penetian yang dilakukan di RSMP tingkat resistensi *Erytromicin* untuk terapi diare lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di RSU dr. Soedarso Pontianak, sehingga dapat disimpulkan kemungkinan penggunaan antibiotik tersebut lebih sering digunakan di RSMP sehingga menyebabkan tingkat resistensi antibiotik tersebut pun meningkat. Mekanisme resistensi ini terjadi melalui 3 mekanisme yang diperantarai oleh plasmid yaitu : Menurunnya permeabilitas dinding sel kuman, Berubahnya reseptor obat pada ribosom kuman dan Hidrolisis obat oleh esterase yang dihasilkan oleh kuman tertentu (Enterobacteriaceae) (Setiabudy, R. 2012)

Antibiotika *Metronidazole* adalah antibakteri dan anti protozoal sintetik derivate metronidazole yang mempunyai aktivitas bakterisidal, amoebisid dan trikomonosid. Dalam sel atau mikroorganisme, metronidazole mengalami reduksi menjadi produk polar. Hasil reduksi ini mempunyai aksi antibakteri dengan jalan menghambat sintesa asam nukleat. Bekerja efektif baik lokal maupun sistemik. Secara sistemik metronidazole digunakan untuk infeksi bakteri anaerob, trikomoniasis, amoebiasis, lambiasis dan amubiasis hati. (Setiabudy, R. 2012). Pada penelitian ini metronidazole memiliki resistensi paling tinggi yaitu 100% terhadap bakteri *E.coli*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh IGN Virgiandhy, 2015 di RSU dr. Soedarso pontianak bahwa Metronidazol memiliki resistensi paling tinggi yaitu 96,43%. Hal ini disebabkan karena Metronidazol tidak efektif terhadap bakteri aerob, karena bakteri aerob tidak memiliki komponen transpor elektron seperti organisme anaerobik. Bakteri anaerob memiliki komponen transpor elektron yang memiliki potensial redoks negatif yang cukup untuk mendonorkan elektron ke metronidazol. Metronidazol merupakan prodrug, yaitu memerlukan aktivasi reduktif pada gugus nitro oleh organisme rentan. Transfer elktron tunggal membentuk anion radikal nitro yang sangat reaktif. Anion tersebut membunuh organisme rentan melalui mekanisme yang diperantarai oleh radikal.

Antibiotika *Cefotaxime* merupakan antibiotic golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai khasiat bakterisidal dan bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Cefotaxime sangat stabil terhadap hidrolisis beta laktamease, maka Cefotaxime digunakan sebagai alternatif lini pertama pada bakteri yang resisten terhadap Penisilin. Cefotaxime memiliki aktivitas spectrum yang lebih luas terhadap organisme gram positif dan gram negatif. Aktivitas Cefotaxime lebih besar terhadap bakteri gram negatif sedangkan aktivitas terhadap bakteri gram positif lebih kecil, tetapi beberapa streptococci sangat sensitif terhadap Cefotaxime (Katzung, 2004). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang didapatkan bahwa antibiotik cefotaxime ini memiliki sensitifitas tertinggi yaitu 71,42% dan memiliki resistensi terendah yaitu 28,57% pada bakteri *E.coli.* Hal ini disebabkan karena antibiotik ini masih sangat stabil terhadap hidrolisis beta laktamease. Sehingga masih bisa dipakai untuk terapi bakteri gram negatif terutama bakteri *E.coli.*(Setiabudy, R. 2012)

Antibiotik *Cefadroxil* merupakan sefalosporin generasi pertama yang memiliki aktivitas baik untuk bakteri gram-positif dan memiliki aktivitas yang sedang terhadap bakteri gram-negatif. Pada penelitian ini didapatkan bahwa *Cefadroxil* mengalami resistensi 64,28% terhadap bakteri *E.coli.* Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh IGN Virgiandhy, 2015 di RSU dr. Soedarso pontianak yang memiliki resistensi lebih tinggi yaitu 91,5%. Resistensi antibiotik ini dikarenakan antibiotik tersebut baik digunakan untuk bakteri gram positif, sedangkan pada penelitian ini bakteri yang diuji adalah bakteri gram Negatif, sehingga penggunaan antibiotik ini dapat menyebabkan resistensi. Mekanisme resistensinya adalah ketidakmampuan antibiotik untuk mencapai tempat kerjanya. Ketidakmampuan antibiotik untuk mencapai target karena bakteri menghasilkan enzim beta-laktamase, baik bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif. Bakteri gram-positif mensekresikan enzim beta-laktamase keluar sel dalam jumlah relatif besar sehingga obat yang akan menembus dinding sel menjadi tidak aktif. Bakteri gram-negatif

mensekresikan enzim beta-laktamase dalam jumlah sedikit, namun lokasinya strategis yaitu ke ruang periplasma. Obat yang mampu menembus membran luar tidak dapat mencapai targetnya,

Antibiotik *Trimetoprime/ sulfametoxazole* suatu kombinasi antibiotik yang sering disebut dengan Kotrimoksazol, aktivitas antibakteri kotrimoksazol berdasarkan atas kerjanya pada dua tahap yang berurutan dalam reaksi enzimatik untuk membentuk asam tetrahidrofolat. Sulfamid menghambat masuk nya molekul PABA kedalam molekul asam folat dan trimetroprim menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat penting untuk reaksi-reaksi pemindahan satu atom C, seperti pembentukan basa purin (adenin,guanin dan timidin) dan beberapa asam amino (metionin, glisin). Sel-sel mamalia menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan dan tidak mensintesis senyawa tersebut. Trimetroprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara sangat selektif. Hal ini penting, karena enzim tersebut juga terdapat pada sel mamalia. Pada penelitian ini didapatkan bahwa 78,75% *Trimetoprime/ sulfametoxazole* resisten terhadap bakteri *E.coli*. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yusri Dianne Jurnalis, 2009 bahwa 82,1% *Trimetoprime/ sulfametoxazole* resisten terhadap bakteri *E.coli*. Frekuensi terjadinya resistensi terhadap kotrimoksazole lebih rendah dari pada terhadap masing- masing obat, karena mikroba yang resisten terhadap salah satu komponen masih peka terhadap komponen lainnnya. Resistensi mikroba terhadap trimetroprim dapat terjadi akrena mutasi. Resistensi yang terjad pada bakteri gram negatif disebabkan oleh adanya plasmid yang membawa sifat menghambat kerja obat terhadap enzim dihidrofolat reduktase. Resistensi terhadap bentuk kombinasi juga terjadi in vivo. Prevalensi resistensi *E.coli* teradap kotrimoksazol meningkat pada pasien yang diberi pengobatan dengan sediaan kombinasi tersebut. (Setiabudy, R. 2012)

Antibiotik *Doxyciclin* merupakan antibiotik golongan tetrasiklin yang termasuk antibiotik yang bersifat bakteriostatik. Antibiotik ini juga

merupakan antibiotik yang berspektrum luas yang meliputi kuman gram-negatif dan kuman gram- positif. Meknisme kerja dari antibiotik ini adalah menghambat sintesis protein bakteri pada ribosomnya. Paling sedikit terjadi 2 proses dalam masuknya antibiotik kedalam ribososm bakteri gram –negatif yaitu pertama secara difusi pasif melalui kanal hidrofilik, kedua ,melalui sistem transpor aktif. Setelah masuk antibiotik tersebut berikatan secara reversibel denga ribosom 3OS dan mencegah ikatan tRNA- aminoasli pada kompleks mRNA- ribosom. Hal tersebut mencegah perpanjangan rantai peptida yang sedang tumbuh dan berakibat terhentinya sintesis protein. Pada penelitian sebelumnya yaitu (Sri Sinto Dewi, 2010) telah terjadi resistensi sebesar 40 % terhadap bakteri *E.coli* dikarenakan berkurangnya akumulasi antimikrobial dalam sel karena bakteri menurunkan permeabilitas dinding sel sehingga obat sulit masuk kedalam sel. Selain itu terjadinya resistensi terhadap antibiotik tersebut disebabkan di produksinya pompa protein yang akan mngeluarkan obat dari dalam sel bakteri. Protein ini di kode dalam plasmid dan dipindahkan dai satu bakteri ke bakteri lainnya mlalui proses transduksi dan konjugasi. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa 85.71% *Doxicicilin* telah resisten terhadap bakteri *E.coli.*(Setiabudy, R. 2012)

Dari data hasil diatas dapat disimpulkan bahwa antibiotik *Erytromicin dan Metronidazol* mengalami resistensi tertinggi yaitu masing- masing 100%, selanjutnya antibiotik *Ampicilin, Doxyciclin,* dan *Trimetoprime/ sulfametoxazole* memiliki resisten yaitu 85,71%, antibiotik *Chloramphenicol* mengalami resisten sebesar 78,57, antibiotik *Cefadroxil* mengalami resisten yaitu 64,28%, dan antibiotik yang mengalami resistensi paling rendah yaitu antibiotik *Cefotaxime* dan *Ciprofloxacin* yang masing – masing memiliki resisten yaitu 28,57%.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian mengenai uji resistensi antibiotika terhadap bakteri *E.coli* dapat disimpulkan bahwa:

1. Dari hasil identifikasi 14 sampel feses pasien diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang didapatkan semua sampel positif terdapat bakteri *E.coli.*
2. Antibiotik *Erytromicin* dan *metronidazol* mengalami resistensi tertinggi yaitu masing- masing 100%, selanjutnya antibiotik *Ampicilin, Doxyciclin,* dan *Trimetoprime/ sulfametoxazole* memiliki resisten yaitu 85,71%, antibiotik *Chloramphenicol* mengalami resisten yaitu 78,57, antibiotik *Cefadroxil* mengalami resisten yaitu 64,28%, dan antibiotik yang mengalami resistensi paling rendah yaitu antibiotik *Cefotaxime* dan *Ciprofloxacin* yang masing – masing 28,57% mengalami resisten.

5.2. Saran

1. Penelitian lebih lanjut dapat digunakan antibiotik yang sesuai dengan protab penatalaksanaan diare pada anak di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang
2. Penelitian selanjutnya dapat digunakan bermacam-macam golongan antibiotik yang rasional untuk penyakit diare

DAFTAR PUSTAKA

Bhat, V., (2008), Classification of Antibiotic, Medical Notebook

CLSI. 2007. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17 Vol. 27 No. 1

Depkes RI. 2006. Pedoman Tatalaksana Diare. Avaliable from: http:// dinkessulsel.go.id/new/images/pdf/pedoman/pedoman/tatalaksana/diare.p df [di akses pada tanggal 29 Agustus 2015]

Depkes RI. 2007. Rumah Tangga Sehat Dengan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat.Pusat Promosi Kesehatan, Jakarta

Depkes RI. 2011. Profil Kesehatan Indonesia 2011. Jakarta

Dinas Kesehatan provinsi sumatera selatan.2013. http:// dinkes. sumselprov.go.id/statis-10-profil.html. Diakses pada tangga l28 Agustus 2015

Dhayaning Marta,, *et al.* 2014. Pola resistensi bakteri Escherichia Coli terhadap ntibiotik Ceftriaxone dan Cipofloxacin. Vol.3 No.1

Eppy. 2009. Diare Akut. Medicinus 22: 91-98.

Fazeli H., Salehi R..2007. Antibiotic resitance pattern in shiga toxinproducing eschericia coli isolated from diarrheal patient in Al-zahra hospital, Isfahan, Iran. Pharmaceutical science.

Hadi , S. 2002. *Gastroenterologi.* Penerbit Alumni Bandung. Bandung

Harmita dan M. Radji. 2008. Buku Ajar Analisis Hayati : Edisi 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.

Jawetz, E., Melnick., J.L and Adelberg, E.A. 2008. *Mikrobiologi Kedokteran.* Edisi I. Diterjemahkan oleh Penerjemah Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya : Salemba Medika. Hal: 53 – 55.

Jawetz., Melnick & Adelberg, S. 2005. Medical Microbiology. McGraw-Hill, USA: 227 – 276

Juffrie. 2011. *Gastroenterologi –hepatologi,* jilid I. Jakarta : badan penerbit IDAI

Katzung, G.Betram. 2010. Farmakologi dasar dan klinik , Edisi 10. Jakarta: SalembaMedika

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011. Panduan Sosialisasi Tatalaksana Diare pada Balita. Direktora Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011. Situasi Diare di Indonesia. Buletin Jendela, Data dan Informasi Kesehatan.

Kliegman R.M., Marcdante K.J., and Behrman R.E., 2006. Nelson Essentials of Pediatric. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Kolopaking M.S dan Daldiyono. 2008. Diare Akut. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I.Jakarta : Interna Pubishing.

Kolopaking M.S. 2009. Diare. Dalam Lima Puluh Masalah Kesehatan Di Bidang Ilmu Penyakit Dalam.Edisi kelima. Jakarta : Interna Pubishing.

Kolopaking M.S. 2009. Pendekatan Diagnostik Diare Kronik. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I.Edisi kelima. Jakarta : Interna Pubishing.

Moriel, DG., Bertoldi, I., Spagnuoloa, A., Marchi, S., Rosini, R., Nesta, B.2009. Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. PNAS. Hal. 1-6

Neal, Michael J. (2006). Farmakologi Medis.Edisi Kelima.Erlangga

Nilsson, AI., Berg, OG., Aspeval, O., Kahlmeter, G., Andersson, DI. 2003.Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. Hal: 47: 2850-8 diakses 27 Agustus 2015

Olowe, OA., Okanlaawon, BM., Olowe, RA., Olayemi, AB.2008. Antimicrobial resistant pattern of *Escherichia coli* from human clinical samples in Osogbo, south western Nigeria. Afr J Microbiol Res. Hal : 2:8-11.

Pangalia, F.J.V. 2012. Peranan Aminoglikosid Dalam Mengatasi Infeksi Serius. Medicinus: Scientific Journal of Pharmaceutical of Development and Medical Application. Vol. 25, No.2, hlm 5-18

Refdanita, Maksum R, Nurgani A, Endang P. 2004. Pola Kepekaan Kuman Terhadap Antibiotika di ruang intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002. Jakarta: Makara Kesehatan vol.8(2)

Rosen, E.J., Quinn, F.B.,(2000).Mikrobiology Infections And Antibiotic Therapy, diakses Tanggal 27 Sepetember 2015

Rubenstein, D; Wayne, D and Bradley, J. 2007. *Lecture Notes Kedokteran Klinis.* Medical Series : 50

Sastroasmoro, Sudigdo .2011. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Ke-4. Jakarta : Sagung Seto. Jakarta.

Setiabudy, R. 2012. Farmakologi dan Terapi. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.

Setiabudy, R., dan Mariana Y. 2012 Farmakologi dan Terapi. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.

Simadibrata, M., Daldiyono. 2006. DiareAkut. *In*: Sudoyo, Aru W, *et al*, ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi VI. Jakarta :Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 408-413.

Suharyono. 2008. Diare Akut, Klinik dan Laboratorik Cetakan Kedua. Rineka Cipta. Jakarta

Syarif A, dan Elysabeth. Amubisid. 2012. Farmakologi dan Terapi Badan Penerbit FKUI. Jakarta

Tjay,T.H., dan Kirana Rahardja.2007.0bat-obat penting khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya edisi keenam.Jakarta : Elek Media

Tjaniadi, P., Lesmana, M., Subekti, D. 2003.Antimicrobial Resistance of Bacterial Pathogens Associated with Diarrheal Patiens in Indonesia. Am J Trop Med Hyg. Hal 68(6): 666-10.

Nurtriana, V., Darmawati, S., Dewi Sri, S,. 2013. Pola Resistensi Escherichia coli Terhadap Antibiotik Pada Penderita Diare Anak di RSUD Kota Semarang. Vol 3, No.1.

Yusri Dianne, J., Sayoeti, Y., Aslinar .2009. pola resistensi kuman penyebab diare terhadap antibiotika. majalah kedokteran andalas, No. 1. Vol.33. Januari – juni 2009

Zein, U., Sagala,K.H., dan Ginting, J. 2004. Diare Akut Disebabkan Bakteri. Medan Fakultas Kedokteran Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sumatera Utara.

WHO] World Health Organization. 2013. Veterinary public health. [terhubung berkala] http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs330/en/

Lampiran 1 Lembar *Inform Consent*

SURAT PERSETUJUAN PENELITIAN

Nama peneliti : Syaifudin Baharsyah

Nim : 702012020

Judul penelitian : Uji Resistensi Antibiotika Terhadap Bakteri Escherichia Coli pada Anak Penderita Diare Di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :.....(L/P)

Alamat :.....

Telp :.....

Menyatakan dengan sesungguhnya dari saya sendiri sebagai orang tua/ keluarga/ wali dari :

Nama :.....(L/P)

Usia :.....

Dengan ini menyatakan setuju untuk dilakukan penelitian.

Peneliti ,

Ttd

(.....)

....., 20....

Yang membuat pernyataan, ttd

(.....)

Lampiran 2

Tabel *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) Tahun 2012

A. *Enterobacteriaceae*

Antibiotik	Kriteria Penafsiran Diameter Zona (mm)		
	Sensitif	Intermediet	Resisten
Ampicillin	≥ 17	14-16	≤ 13
Piperacillin	≥ 21	18-20	≤ 17
Mecillinam	≥ 15	12-14	≤ 11
Amoxicillin-clavulanic acid	≥ 18	14-17	≤ 13
Ampicillin-sulbactam	≥ 15	12-14	≤ 11
Piperacillin-tazobactam	≥ 21	18-20	≤ 17
Ticarcillin-clavulanate	≥ 20	15-19	≤ 14
Cefazolin	≥ 23	20-22	≤ 19
Cephalotin	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefepime	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefotaxime	≥ 26	23-25	≤ 22
Ceftriaxone	≥ 23	20-22	≤ 19
Cefotetan	≥ 16	13-15	≤ 12
Cefoxitin	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefuroxime (parenteral)	≥ 18	15-17	≤ 14
Ceftazidime	≥ 21	18-20	≤ 17
Cefamandole	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefmetazole	≥ 16	13-15	≤ 12
Cefonicid	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefoperazone	≥ 21	16-20	≤ 15
Ceftizoxime	≥ 25	22-24	≤ 21
Moxalactam	≥ 23	15-22	≤ 14
Cefuroxime (oral)	≥ 23	15-22	≤ 14
Loracarbef	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefacior	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefdinir	≥ 20	17-19	≤ 16
Cefixime	≥ 19	16-18	≤ 15
Cefpodoxime	≥ 21	18-20	≤ 17
Cefprozil	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefetamet	≥ 18	15-17	≤ 14
Ceftibuten	≥ 21	18-20	≤ 17
Aztreonam	≥ 21	18-20	≤ 17
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19
Ertapenem	≥ 22	19-21	≤ 18
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19
Gentamicin	≥ 15	13-14	≤ 12
Tobramycin	≥ 15	13-14	≤ 12
Amikacin	≥ 17	15-16	≤ 14
Kanamycin	≥ 18	14-17	≤ 13

Netilmicin	≥ 15	13-14	≤ 12
Streptomycin	≥ 15	12-14	≤ 11
Tetracycline	≥ 15	12-14	≤ 11
Doxycycline	≥ 14	11-13	≤ 10
Minocycline	≥ 16	13-15	≤ 12
Ciprofloxacin	≥ 21	16-20	≤ 15
Levofloxacin	≥ 17	14-16	≤ 13
Lomefloxacin	≥ 22	19-21	≤ 18
Ofloxacin	≥ 16	13-15	≤ 12
Norfloxacin	≥ 17	13-16	≤ 12
Enoxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Gatifloxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Gemifloxacin	≥ 20	16-19	≤ 15
Grepafloxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Fleroxacin	≥ 19	16-18	≤ 15
Cinoxacin	≥ 19	15-18	≤ 14
Nalidixid acid	≥ 19	14-18	≤ 13
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≥ 16	11-15	≤ 10
Sulfonamides	≥ 17	13-16	≤ 12
Trimethoprim	≥ 16	11-15	≤ 10
Chloramphenicol	≥ 18	13-17	≤ 12
Fosfomycin	≥ 16	13-15	≤ 12
Nitrofurantoin	≥ 17	15-16	≤ 14

Lampiran 3

Tabel 4.3 Hasil penelitian

Kode sampel	Jenis bakteri	Disk Antibiotik	Hasil pengukuran	Interpreyasi hasil		
				Resisten	Intermediet	Sensitive
Sampel 1 Ar	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	20 mm			✓
		7. Cefotaxime	12 mm			✓
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 2 Rf	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	17 mm			✓
		7. Cefotaxime	15 mm			✓
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim/Sulfam etoxazole	0 mm	✓		
Sampel 3 al-ft	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	11 mm			✓
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	18 mm			✓
		7. Cefotaxime	14 mm			✓
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim	0 mm	✓		

		(Sulfametoxazole)				
Sampel 4 ag	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	23 mm			✓
		7. Cefotaxime	16 mm			✓
		8. Cloramphenicol	15 mm			✓
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 5 m.ft	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	22 mm			✓
		7. Cefotaxime	13 mm			✓
		8. Cloramphenicol	15 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 4 ag	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	23 mm			✓
		7. Cefotaxime	16 mm			✓
		8. Cloramphenicol	15 mm			✓
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		

Sampel 6 st	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	18 mm			✓
		6.Ciprofloxacin	25 mm			✓
		7. Cefotaxime	0 mm	✓		
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 7 ds	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	0 mm	✓		
		7. Cefotaxime	0 mm	✓		
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 8 Vz	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	15 mm			✓
		6.Ciprofloxacin	0 mm	✓		
		7. Cefotaxime	25 mm			✓
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		

Sampel 9 fp	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	14 mm			✓
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	15 mm			✓
		6.Ciprofloxacin	20 mm			✓
		7. Cefotaxime	30 mm			✓
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 10 Sp	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	20 mm			✓
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	0 mm	✓		
		7. Cefotaxime	22 mm			✓
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	28 mm			✓
Sampel 11 tr	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	0 mm	✓		
		7. Cefotaxime	0 mm	✓		
		8. Cloramphenicol	0 mm	✓		
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		

Sampel 12 Ai	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	20 mm			✓
		6.Ciprofloxacin	23 mm			✓
		7. Cefotaxime	28 mm			✓
		8. Cloramphenicol	19 mm			✓
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 13 Zk	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	0 mm	✓		
		3.Doxyciclin	0 mm	✓		
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	0 mm	✓		
		6.Ciprofloxacin	15 mm			✓
		7. Cefotaxime	0 mm	✓		
		8. Cloramphenicol	18 mm			✓
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		
Sampel 14 ay	Escherechia coli	1.Metronidazol	0 mm	✓		
		2.Erytromicin	35 mm			✓
		3.Doxyciclin	16 mm			✓
		4.Ampicilin	0 mm	✓		
		5.Cefadroxil	20 mm			✓
		6.Ciprofloxacin	29 mm			✓
		7. Cefotaxime	25 mm			✓
		8. Cloramphenicol	18 mm			✓
		9.timetoprim (Sulfametoxazole)	0 mm	✓		

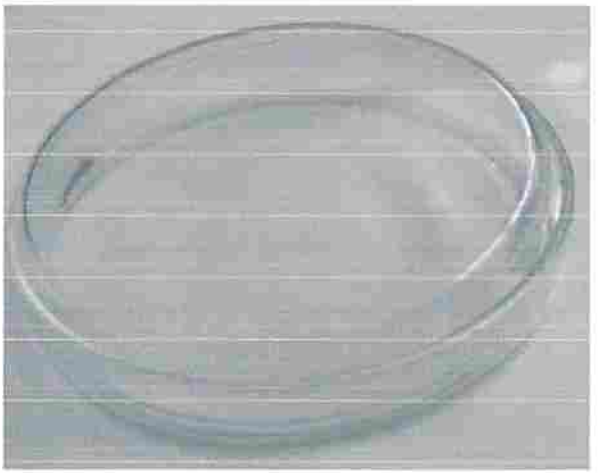
LAMPIRAN 4

Lampiran gambar alat dan bahan

1. Autoclave

2. Tempat alat pada autoclave

3. Kotak kaca



4. Cawan petri

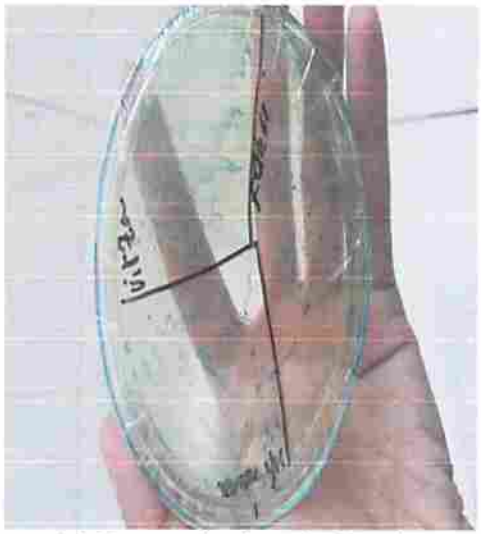
5. Api bunsen

6. Tabung Erlenmeyer

7. Disc antibiotik

8. Media selektif

9. Penumbuhan bakteri pada media mac conkey



10. Penumbuhan bakteri dimedia chromagar

11. Sampel feses

12. Bakteri pada media luria broth

13.Hasil uji bakteri

14.Hasil uji bakteri

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

KARTU AKTIVITAS BIMBINGAN SKRIPSI

NAMA MAHASISWA : SYAIFUDIN BAHARSYAH	PEMBIMBING I : Ertati Suami, S.si. M. Farm. Apt
NIM : 70.2012.020	PEMBIMBING II : dr. Nyayu Fitriani

JUDUL SKRIPSI : UJI RESISTENSI ANTIBIOTIK TERHADAP BAKTERI E. COLI PADA ANAK PENDERITA DIARE DI RUMAH SAKITI MUHAMMADIYAH PALEMBANG

NO	TGL/BLN/THN KONSULTASI	MATERI YANG DIBAHAS	PARAF PEMBIMBING I	PARAF PEMBIMBING II	KETERANGAN
1	2 - 09 - 2015	Konsultasi Bab I, Pendahuluan, Tujuan, Manfaat Penelitian			
2	4 - 09 - 2015	Konsultasi Bab III Metode Penelitian			
3	8 - 09 - 2015	Konsultasi Bab 1, 2, 3			
4	11 - 01 - 2015	Konsultasi Bab 4 dan 5 revisi dan cara tesnya	[signature]		
5	12 - 01 - 2016	Konsultasi Bab 4 dan 5	[signature]	[signature]	
6	13 - 01 - 2016	Konsultasi perbaikan Bab 4 dan 5	[signature]	[signature]	
7	14 - 01 - 2016	Konsultasi perbaikan Bab 4 dan 5	[signature]	[signature]	
8	15 - 01 - 2016	Konsultasi perbaikan Bab 4 dan 5	[signature]	[signature]	
9	16 - 01 - 2016	Acc	[signature]	[signature]	
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					

CATATAN :

Dikeluarkan di : Palembang
Pada Tanggal : 16 / 1 / 2016
a.n. Dekan
Ketua UPK,

Nyayu Fitriani

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS TEKNIK
PRODI TEKNIK KIMIA
Status Terakreditasi "B" Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi
Nomor : 396/SK/BAN-PT/Akred/S/X/2014 Tanggal 11 Oktober 2014

lenderal Ahmad Yani 13 Ulu Palembang 30263; Telp. (0711) 510820; Fax. (0711) 519408 E-mail: ftump@plg.mega.net.id

Bismillahirrahmannirrahim

SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN
NOMOR: 004/H-5/FT-K/I/2016

Bersama ini kami menerangkan Bahwa:

Nama	: Syaifudin Baharsyah
NIM	: 70 2012 020
Jurusan	: Ilmu Kedokteran

Benar mahasiswa tersebut telah selesai melakukan Penelitian dari Bulan 01 November 2015 sampai 10 Januari 2016 di Laboratorium di Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang dengan Judul Penelitian:

"Uji Resistensi Antibiotik terhadap Bakteri *Escherechia coli* pada anak penderita diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang"

Yang bersangkutan berhak mendapatkan surat keterangan selesai melakukan Penelitian di Laboratorium Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang.

Demikian surat keterangan ini dibuat sehingga dapat dipergunakan sebagaimana mestinya, Atas kerjasama yang baik diucapkan terima kasih

Palembang, 12 Januari 2016
Ketua Program Studi

Dr.Eko Ariyanto, M.Chem.Eng
NBM/NIDN:856363/0217067504

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

SURAT KETERANGAN

No: 033 /KET/D-3/RSMP/I/2016

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Menidaklanjuti surat dari Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang Nomor : 1011/I-13/FK-UMP/X/2015 tertanggal 19 Oktober 2015 perihal Permohonan Izin Penelitian.

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan bahwa :

Nama	: Syaifudin Baharsyah
NIM	: 702012020
Jurusan	: Ilmu Kedokteran
Perguruan Tinggi	: Universitas Muhammadiyah Palembang

Benar telah melakukan Pengambilan Data dan Penelitian di Rumah Sakit Muhamadiyah Palembang dari tanggal 24 – 31 Desember 2015 dengan judul Penelitian "Uji Resistensi Antibiotika Terhadap Bakteri Escherechia Coli Pada Anak Penderita Diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. "

Demikianlah surat keterangan ini dibuat sebenar-benarnya, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Nasrunminallah Wafathun Qarib
Wassalamu'alaikum Wr.Wr

Palembang, 02 Rabiul Akhir 1437 H
12 Januari 2016 M

Direktur,

dr. Pangestu Widodo,MARS
NBP. 08.07.0307

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
SK. DIRJEN DIKTI NO. 2130 / D / T / 2008 TGL. 11 JULI 2008 : IZIN PENYELENGGARA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKT

Kampus B : Jl. KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Telp. 0711 - 520045
Fax : 0711 516899 Palembang (30263)

بسم الله الرحمن الرحيم

Palembang, 29 Oktober 2015.

Nomor : 1666 /I-13/FK-UMP/X/2015
Lampiran : -
Perihal : Izin Penelitian.

Kepada : Yth. Sdr. Dekan
Fakultas Teknik
Universitas Muhammadiyah
Palembang.

Assalamu'alaikum. Wr. Wb.
Ba'da salam, semoga kita semua mendapatkan rahmat dan hidayah dari Allah SWT, Amin Ya Robbal Alamin.

Sehubungan dengan rencana pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, atas nama :

Nama : Syaifudin Baharsyah.
NIM : 702012 020
Jurusan : Ilmu Kedokteran
Judul Skripsi : Uji Resistensi Antibiotika terhadap Bakteri Escherechia Coli pada Anak Penderita Diare di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang Periode Oktober – Desember 2015.

Maka dengan ini kami mohon kepada Saudara agar kiranya berkenan memberikan ijin penelitian yang dibutuhkan dalam penyusunan skripsi kepada nama tersebut diatas di Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.
Billahittaufig Walhidayah.
Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

Dekan

Dr.HM. Ali Muchtar, M.Sc.
NBM/NIDN. 1062484/0020084707

Tembusan :
1. Yth. Wakil Dekan I, II, III, IV FK UMP.
2. Yth. Ka. UPK FK UMP.
3. Arsip.

BIODATA

Nama	:	Syaifudin Baharsyah
Tempat, Tanggal Lahir	:	Palembang, 02 Agustus 1993
Alamat	:	Desa Mulyo Asih RT 008 RW 004 Kecamatan Keluang Kabupaten Musi Banyuasin
Hp	:	082177997256
Email	:	Baharsyah08@gmail.com
Agama	:	Islam
Nama Orang Tua		
Ayah	:	Sodingun
Ibu	:	Sunarsih
Jumlah Saudara	:	3 Orang
Anak ke	:	1
Riwayat Pendidikan	:	• TK Bhayangkara Pacet 1998
		• SD Negeri 1 Mulyo Asih 1999-2005
		• SMP Negeri 1 Keluang 2005-2008
		• SMA Negeri 1 Sekayu 2008-2011
		• Fakultas Kedokteran UMP 2012-sekarang

Palembang, 2 September 2016

Syaifudin Baharsyah