

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 *Escherichia coli*

2.1.2.1 Sejarah

Tahun 1885 Theodor von Escherich, seorang dokter hewan dari Jerman mendeskripsikan *E. coli* sebagai *Bacterium coli*. Sembilan tahun kemudian, dia menggolongkan *E. Coli* sebagai patogen penyebab infeksi saluran kemih pada wanita.¹⁰

2.1.2.2 Taksonomi

Escherichia coli memiliki taksonomi sebagai berikut;¹¹

Filum : *Proteobacteria*

Kelas : *Gammaproteobacteria*

Ordo : *Enterobacteriales*

Famili : *Enterobacteruaceae*

Genus : *Escherichia*

Spesies : *Escherichia coli*

2.1.2.3 Epidemiologi

E. coli merupakan flora normal pada manusia dan bermacam hewan. Pada manusia, *E. coli* merupakan penghuni usus sejak beberapa hari dilahirkan dan seterusnya sebagai flora normal usus.¹¹ *E. coli* juga banyak ditemukan di tanah dan air, karena kontaminasi fekes. *E. coli* merupakan penyebab infeksi saluran kemih pada manusia, penyebab infeksi usus dan infeksi sistemik (bacteremia, nosocomial pneumonia, infeksi saluran empedu, peritonitis, dan lain-lain.). *E. coli* juga dapat menyebabkan meningitis neonatal.^{3,10}

2.1.2.4 Morfologi dan Identifikasi

Escherichia coli adalah gram negatif berbentuk batang berukuran 0,4-0,7 x 1,0 -3,0 μm , dapat hidup soliter maupun berkelompok. *Escherichia coli* merupakan bakteri fakultatif anaerob dan tidak memiliki spora. Bakteri ini memiliki flagela yang berfungsi sebagai alat gerak.^{3,10}

Escherichia coli memiliki membran sel yang terdiri dari sitoplasma, dinding sel yang terdiri atas lipopolisakarida dan dilapisi oleh kapsul yang terdiri atas polisakarida. Telah ditemukan antigen pada permukaan *Escherichia coli* yaitu, antigen O yang ditemukan pada permukaan dinding sel, antigen K yang ditemukan pada kapsul dan antigen H yang ditemukan pada permukaan flagela.^{3,10}

E. Coli membentuk koloni yang melingkar, konveks dengan tepian yang dapat dibedakan. *E. Coli* memberikan hasil positif untuk

tes indole, lysin decarboxylase, dan fermentasi manitol, juga memproduksi gas dari glukosa. Isolat *E. Coli* dapat diperoleh dari urin, darah, pus, cairan spinal, sputum, maupun bahan lain tempat terjadinya infeksi.¹¹



Gambar 2.1 Pewarnaan Gram pada *E. Coli* dengan Pembesaran 1000x.

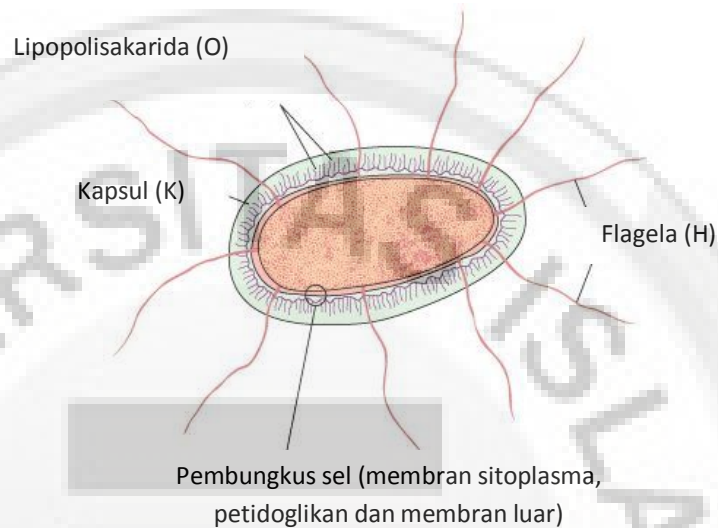
Tampak bakteri berwarna merah muda berbentuk basil.
Dikutip dari : Jawetz Edisi ke-25³

2.1.2.5 Faktor Virulensi

Escherichia coli memiliki beberapa faktor virulensi yaitu sebagai berikut;^{3,10}

- a. Kapsul yang melindungi bakteri dari fagositosis dan antibodi, juga menyediakan permukaan yang bersifat imunogenik.
- b. *Fimbriae* dan protein bernama adhesin yang mampu menempel pada sel manusia.
- c. Eksotoksin yang dapat menimbulkan gejala seperti mual dan muntah.
- d. *Siderophores* yang menangkap besi.

- e. Hemolysin yang melisiskan eritrosit agar kandungan besi dapat keluar dari eritrosit.
- f. Antigen permukaan yang dapat menginfeksi yaitu antigen O157, O111, H8, H7.



Gambar 2.2 Struktur Antigen pada *Enterobacteriaceae*.
Dikutip dari : Jawetz.³

2.1.2.6 Pengobatan dan Pencegahan

Tidak ada pengobatan yang spesifik untuk *E. coli*, namun antimikroba seperti trimethoprim-sulfamethoxazole, sulfonamid, ampicilin, sefalosporin, fluoroquinolones dan aminoglikosid memiliki efek pada infeksi enterik akibat *E. coli*.^{3,10} Pada kasus infeksi *E. Coli* yang berat dan *E. Coli* penghasil *extended spectrum beta laktamase* (ESBL), antibiotik golongan karbapenem dapat menjadi pilihan pengobatan.¹² Untuk mencegah *traveler's diarrhea*, penggunaan *bismuth subsalicylate suspension* (*bismuth subsalicylate* dapat menginaktivasi enterotoksin *E. coli*) dan juga konsumsi tetrasiklin atau antimikroba lain selama jangka waktu tertentu.¹⁰ Dianjurkan untuk

selalu menjaga kebersihan makanan dan minuman, juga sanitasi air.^{3,4,10} *E. coli* dapat ditularkan melalui peralatan atau medikasi parenteral. Pencegahan yaitu dengan selalu mencuci tangan, memperhatikan septik aseptik, sterilisasi peralatan, disinfeksi, dan menjaga agar saluran kemih tetap tertutup agar steril.¹⁰

2.1.2 Resistensi Bakteri

2.1.2.1 Definisi

Resistensi bakteri adalah tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik.⁴ Ada juga yang mendefinisikan resistensi bakteri sebagai perubahan kemampuan bakteri hingga menjadi kebal terhadap antibiotik.⁶

2.1.2.2 Mekanisme Resistensi Bakteri

Resistensi bakteri terhadap antimiroba dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu sebagai berikut,^{3,13}

- a. Mikroorganisme memproduksi enzim yang dapat menghancurkan zat aktif antimikroba. Contohnya pada *Staphylococcus* sp. yang resisten terhadap penisilin-G karena memproduksi betalaktamase yang menghancurkan cincin betalaktam pada golongan penisilin.³
- b. Mikroorganisme mengubah permeabilitas terhadap suatu obat. Contohnya pada *Streptococcus* sp. yang dapat mengubah permeabilitas terhadap aminoglikosida, juga tetrasiklin.^{3,14}

- c. Mikroorganisme mengubah struktur sasaran obat sehingga antimikroba tidak dapat menempel pada mikroorganisme tersebut, seperti aminoglycan yang tidak bisa menempel pada berubahnya protein spesifik pada ribosom 30S yang berperan sebagai reseptor.³
- d. Mikroorganisme mengubah metabolisme kimia dengan menghambat suatu obat antimikroba.³
- e. Mikroorganisme mengembangkan perubahan enzim yang menjadi sasaran antimikroba, sehingga masih dapat berfungsi namun tidak terganggu oleh antimikrob.¹⁴ Contohnya pada bakteri yang resisten terhadap trimethoprim.³

2.1.2.3 Etiologi Resistensi Bakteri

Asal mula suatu mikroorganisme dapat resisten terhadap suatu antimikroba dapat dikarenakan yaitu melalui dua mekanisme sebagai berikut.³

1. Faktor Non-genetik

Hampir seluruh obat antibakterial memerlukan bakteri yang sedang bereplikasi secara aktif, maka bakteri yang tidak sedang aktif bereplikasi (inaktif) dapat resisten terhadap antibakterial. Contohnya pada *Mycobacterium* yang dapat bertahan di jaringan selama bertahun-tahun, setelah menginfeksi, dikendalikan oleh sistem pertahanan tubuh dan tidak bereplikasi. Namun, ketika bakteri tersebut dapat bereplikasi, bakteri tersebut dapat rentan oleh obat yang diberikan sebelumnya.³

Mikroorganisme dapat kehilangan struktur target untuk obat pada beberapa generasi dan dapat menjadi resisten. Contohnya pada organisme yang rentan Penisilin, seiring berjalannya waktu terjadi perubahan pada struktur dinding sel saat pemberian penisilin. Perubahan struktur tersebut menyebabkan organisme tersebut resisten terhadap antimikroba penghambat sintesis dinding sel (penisilin, sefalosporin) dan dapat resisten selama beberapa generasi.^{3,14}

Mikroorganisme dapat menginfeksi host ketika antimikroba sedang tidak aktif. Contohnya pada aminoglikosida seperti gentamisin yang tidak efektif menghancurkan *Salmonella sp.*, karena bakteri tersebut bersifat intraseluler dan aminoglikosida tidak menembus sel.³

2. Faktor Genetik

Bakteri umumnya mengalami resistensi terhadap antibiotik melalui kromosom. Kromosom bakteri dapat resisten karena mutasi pada kromosom maupun didapat dari ekstrakromosomal yang dapat ditransfer ke bakteri lain. Perubahan tersebut adalah sebagai berikut;^{3,10,14}

a. Resistensi kromosomal

Resistensi kromosomal terjadi karena mutasi spontan pada lokus yang mengatur kerentanan terhadap suatu antimikroba. Mutasi spontan tersebut dapat mengakibatkan perubahan protein target yang menjadi perlekatan antibiotik, merubah struktur membran sel yang biasa dilalui bakteri maupun merubah permeabilitas dinding sel agar antibiotik tidak dapat bekerja.¹⁴ Resistensi kromosomal paling banyak diakibatkan karena perubahan reseptor untuk suatu antimikroba seperti protein P 12 pada ribosom sub unit

30S, seperti pada resistensi streptomisin. Mutasi juga dapat terjadi pada *penisilin-binding proteins* (PBP), terhadap golongan β -laktam.³

b. Resistensi Ekstrakromosomal

Pada beberapa bakteri terdapat komponen genetik ekstrakromosomal yang sering disebut dengan plasmid. Plasmid dapat membawa gen resisten dari satu bakteri ke bakteri yang lain secara transformasi, konjugasi dan transduksi. Gen pada plasmid tersebut mengatur pembentukan enzim yang dapat merusak atau menonaktifkan antimikroba, seperti pada penisilin dan sefalosporin. Plasmid membawa gen untuk mengkode pembentukan betalaktamase yang dapat menghancurkan antibiotik, seperti pada resistensi *E. coli* terhadap antibiotik golongan β -laktam.^{3,14}

c. Resistensi Melintang

Mikroorganisme yang resisten terhadap suatu antibiotik, mungkin dapat resisten terhadap antibiotik lain yang komponen kimianya hampir mirip atau struktur berikatan melalui struktur yang sama.³

2.1.2.3 Uji Kepekaan Antimikroba

Sensitivitas atau kepekaan bakteri dapat diuji melalui metode kualitatif seperti pada metode difusi atau secara semikuantitatif yaitu pada metode dilusi, sebagai berikut;^{13,15}

a. Metode dilusi

Uji kepekaan metode dilusi digunakan untuk menentukan konsentrasi hambat minimal (KHM)/ *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), atau konsentrasi antimikroba terendah yang diperlukan untuk

menghambat pertumbuhan isolat bakteri. Metode dilusi kaldu dilakukan dengan menggunakan serangkaian seri pengenceran antimikroba yang ditambahkan pada medium pertumbuhan tertentu. Contohnya, untuk mendeteksi resistensi *Staphylococcus* terhadap Metisilin digunakan medium Mueller-Hinton ditambah 2% NaCl yang diinokulasi 5×10^5 CFU/ml dan diinkubasi pada suhu 30-35°C selama 24 jam dengan aerasi. Konsentrasi Metisilin dalam medium cair diencerkan untuk memperoleh pengenceran antibiotik, dimana konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri disebut sebagai KHM. Setelah menentukan KHM, mikroorganisme diklasifikasikan sebagai *nonsusceptible*, *susceptible*, *intermediate* atau *resistance* sesuai dengan antibiotik yang diujikan.^{3,13,15}

b. Metode dilusi agar

Uji KHM juga dapat dilakukan menggunakan metode dilusi agar, yang memakai cawan agar berisi medium dengan konsentrasi berbeda-beda dan bertahap, mulai dari konsentrasi besar pada bagian tengah cawan dan mengecil pada bagian tepi. KHM dapat ditentukan dengan menentukan konsentrasi minimal bakteri dapat tumbuh pada permukaan agar yang mengandung antibiotik tertentu.^{3,13,15}

c. Metode difusi (*disk diffusion*)

Metode difusi merupakan metode yang paling sering digunakan dalam uji kepekaan antimikroba karena murah dan sederhana. Cara pengerjaan dan interpretasi hasil menggunakan metode ini mengacu pada *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI). Metode ini dikenal juga sebagai metode Kirby-Bauer.^{13,15} Metode difusi atau metode cakram dilakukan

menggunakan medium Mueller-Hinton yang diinokulasi suspensi bakteri dengan kekeruhan 0.5 McFarland atau setara dengan 1.5×10^8 CFU/ml.¹⁵ Cakram yang mengandung antibiotik ditempatkan pada permukaan medium, yang selanjutnya diinkubasi pada kondisi tertentu (tergantung jenis bakteri uji) dan dibiarkan berdifusi ke dalam medium di sekitarnya. Hasil yang diperoleh berupa zona hambat, yaitu daerah di sekeliling cakram yang tidak ditumbuhi oleh bakteri. Diameter zona hambat diukur dan dibandingkan dengan zona hambat baku untuk setiap jenis mikroba. Misalnya pada *E. coli*, zona hambat kurang dari 13 mm untuk ampisillin dikategorikan sebagai resisten, 14-16 mm adalah intermediate, dan diatas 17 mm sebagai peka atau sensitif. Ukuran zona hambat dipengaruhi oleh kecepatan difusi antimikroba, derajat sensitivitas mikroorganisme, dan kecepatan pertumbuhan bakteri.^{13,15}

2.1.3 Antibiotik

2.1.3.1 Definisi

Antibiotik merupakan suatu substansi kimia yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme yang memiliki kemampuan untuk membunuh atau untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan mikroorganisme yang lain.^{4,10}

2.1.3.2 Klasifikasi

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan cara kerjanya, yaitu sebagai berikut,^{10,14}

1. Menghambat biosintesis dinding sel bakteri

Antibiotik kelompok ini seperti antibiotik golongan betalaktam, sefalosporin, karbapenem dan monobaktam, juga vankomisin. Mekanisme golongan ini secara umum dengan menghambat enzim yang berperan dalam pembentukan peptidoglikan, yaitu komponen utama dari penyusun dinding sel bakteri adalah lapisan peptidoglikan.^{14,16,17} Peptidoglikan adalah sebuah makromolekul yang tersusun atas rantai polisakarida dari asam *N-acetylglucosamine* (NAG) dan *N-acetylmuramic* (NAM) yang dihubungkan oleh rantai peptide pendek yang berada diantara subunit NAM. Antibiotik bekerja dengan cara mencegah penggabungan dari subunit NAM.¹⁰ Golongan antibiotik yang utama adalah golongan betalaktam, yang memiliki cincin betalaktam yang menghambat pembentukan lapisan peptidoglikan. Antibiotik golongan betalaktam dapat bekerja dengan cara berikatan dengan *penicillin-binding proteins* (PBP), yang tersusun atas enzim transpeptidase atau *transglycosylase*.¹⁷

2. Menghambat sintesis protein

Salah satu mekanisme kerja antibiotik adalah dengan cara mengganggu sintesis protein. Antibiotik kelompok ini seperti makrolid, aminoglikosida, tetrasiklin dan kloramfenikol.¹⁴ Beberapa antibiotik menghambat jalur sintesis asam folat yang menyediakan molekul precursor yang penting untuk biosintesis DNA. Jalur ini dimediasi oleh dua enzim penting, yaitu *dihydropteorate synthase* dan *dihydrofolate reductase*, yang memediasi terbentuknya tetrahidrofolat (THF) dari dihidrofolat. Salah satu golongan yang penting adalah golongan

sulfonamid, contohnya Sulfamethoxazole yang dapat menghambat pembentukan 7,8-dihidropteorat.^{14,17}

3. Menghambat replikasi DNA

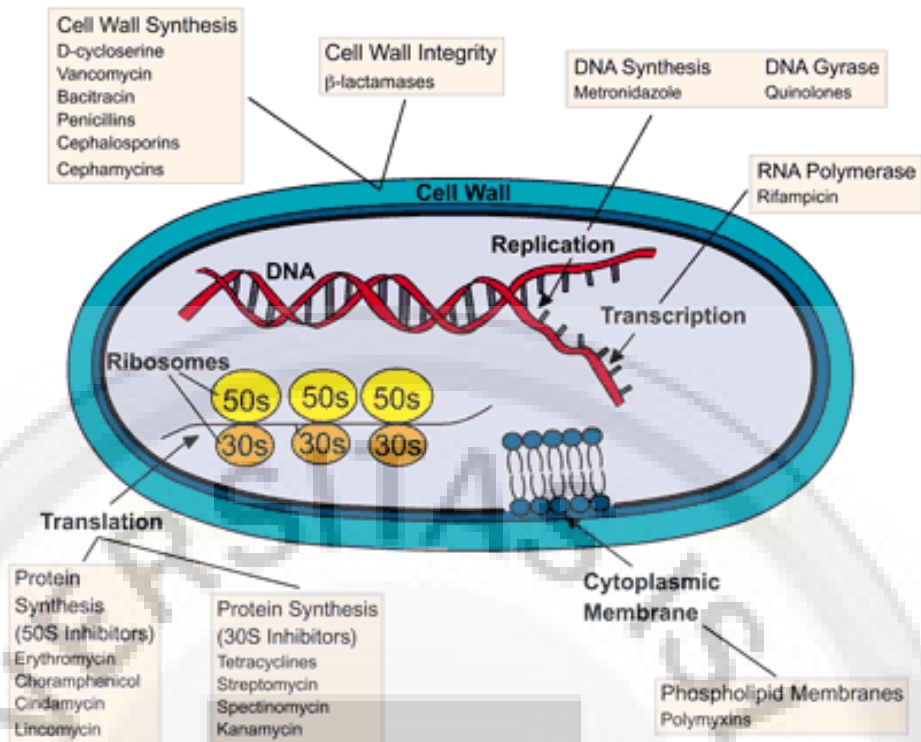
Antibiotik golongan Quinolone bekerja menghambat replikasi DNA dengan cara berikatan dengan enzim topoisomerase II (DNA gyrase) dan IV, yaitu enzim yang berperan dalam replikasi DNA.¹⁷ Ada juga bakteri yang menghambat replikasi DNA dengan menghambat pembentukan asam folat, seperti golongan sulfonamid dan trimetoprim.¹⁴

4. Menghambat transkripsi DNA

Rifampin, antibiotik yang merupakan derivatif rifamycin B, menghambat transkripsi DNA dengan cara mengikat subunit β pada enzim RNA polymerase, sehingga elongasi tidak dapat berlangsung.¹⁷

5. Menghambat translasi mRNA

Beberapa golongan antibiotik menghambat translasi dengan cara menghambat ribosom subunit 30S (aminoglikosida, tetrasiklin, glisiklin) atau 50 S (makrolida, oxazolidinon, streptogramin), sehingga protein tidak dapat terbentuk.¹⁷



Gambar 2.3. Mekanisme kerja antibiotik

2.1.4 Sefalosporin

Sefalosporin berasal dari fungus *Cephalosporium acremonium* yang diisolasi pada tahun 1948 oleh Brotzu. Inti dasar dari sefalosporin ialah asam 7-aminosefalosporanat yang merupakan kompleks cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam. Sefalosporin memiliki berat molekuler yaitu 400-500, golongan ini larut dalam air dan stabil pada perubahan temperatur dan pH. Sefalosporin terbagi menjadi empat generasi berdasarkan aktifitas antimikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya.¹⁸

Sefalosporin generasi pertama seperti sefalotin, sefapirin, sefazolin, sefradin memperlihatkan spektrum antimikroba yang aktif pada bakteri Gram-positif. Keunggulan generasi ini yaitu aktivitasnya terhadap bakteri penghasil

penisilinase. Golongan ini aktif terhadap sebagian besar *S. aureus* dan *Streptococcus* sp. Sefalosporin generasi kedua kurang aktif terhadap bakteri gram positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap kuman Gram negatif; misalnya *H. Influenzae*, *E.coli*, dan *Klebsiella*. Sefalosporin generasi kedua contohnya sefamandol, sefoksitin, sefaklor, sefuroksim. Sefalosporin generasi ketiga seperti sefotaksim, moksalaktam, seftriakson, seftizoksim, seftazinim, sefooperazon, dan lain-lain. Sefalosporin generasi ketiga umumnya kurang aktif terhadap bakteri Gram-positif seperti sefalosporin generasi pertama, tetapi jauh lebih aktif terhadap enterobacteriaceae, termasuk strain penghasil penisilinase, beberapa diantaranya dapat menembus *blood brain barrier*. Sefalosporin generasi ke empat seperti sefepim dan sefpirom mempunyai aktivitas lebih luas daripada generasi ketiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh betalaktamase, antibiotik generasi ini dapat digunakan pada infeksi bakteri yang resisten terhadap generasi ketiga.^{12,17,18}

Seftriakson merupakan salah satu obat dari golongan sefalosporin generasi ke-3, yang biasa diberikan secara intravena atau intramuskular. Obat ini bekerja dengan berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein-penisilin sehingga menghambat sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri dan menghambat biosintesis dinding sel bakteri karena bakteri mengalami lisis akibat aktivitas enzim autolitik. Seftriakson didistribusikan dalam tubuh termasuk empedu, paru, tulang, CSF maupun plasenta. Eksresi melalui urin sebanyak 33%-65%.

2.1.5 Fluorokuinolon dan kuinolon

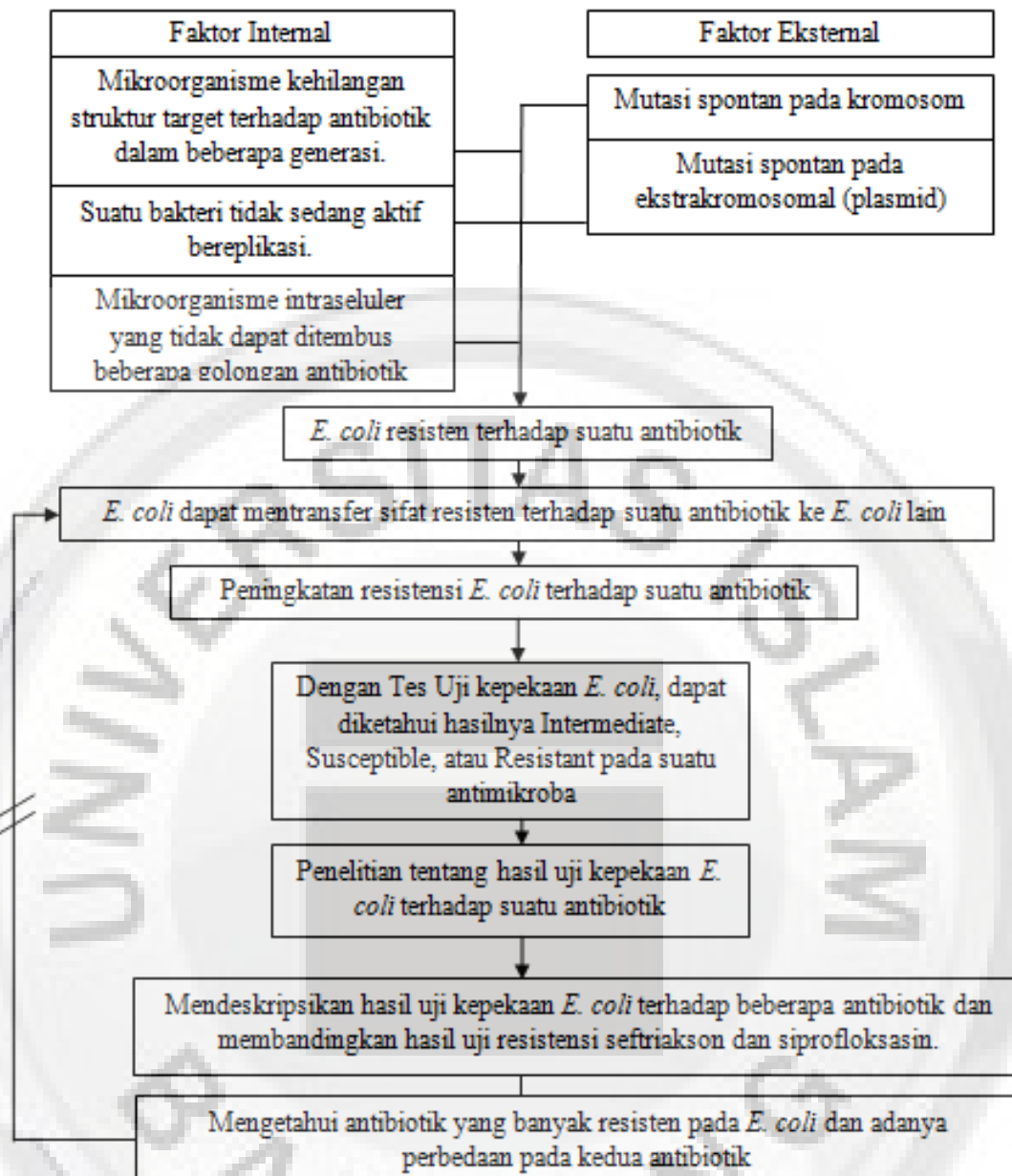
Pada awal tahun 1980, diperkenalkan golongan kuinolon dengan atom fluor pada cincin kuinolon sehingga dinamakan fluorokuinolon. Perubahan struktur ini secara dramatis meningkatkan daya antibakterinya, memperlebar spektrum bakterinya serta memperpanjang masa kerja obat. Antibiotik golongan ini mengganggu replikasi dan transkripsi DNA dengan menghambat enzim DNA girase. Kuinolon yang lama aktif terhadap beberapa Gram-negatif seperti *E. coli*, *Klebsiella* dan *Enterobakter*. Sedangkan fluorokuinolon aktif terhadap lebih banyak bakteri Gram-negatif seperti *E. coli*, *Salmonella*, *N. Gonorrhoeae*.^{17,18}

Siprofloksasin merupakan contoh golongan fluorokuinolon yang diindikasikan untuk infeksi saluran kemih seperti prostatitis, uretritis serta infeksi saluran cerna akibat gram negatif. Mekanisme kerja siprofloksasin adalah dengan menghambat aktifitas DNA gyrase bakteri sehingga bersifat bakteriasidal. Siprofloksasin diabsorpsi secara cepat melalui saluran cerna, dimetabolisme di hepar dan dieksresikan di urin.

2.1 Kerangka Pemikiran

Bakteri dapat mengalami resistensi terhadap antibiotik akibat faktor internal maupun eksternal.^{4,14} Faktor internal bakteri dalam resistensi dapat terjadi ketika suatu mikroorganisme kehilangan struktur target terhadap antibiotik karena diturunkan melalui beberapa generasi atau apabila bakteri tersebut berada dalam sel (intraseluler) sehingga antibiotik tidak dapat bekerja pada bakteri tersebut.^{1,2,5,7}

Selain faktor internal, terdapat juga faktor eksternal yang menyebabkan resistensi, seperti adanya mutasi pada kromosom bakteri. Mutasi tersebut mempengaruhi lokus pada nukleus bakteri yang berfungsi dalam pertahanan terhadap antibiotik. Mutasi juga dapat terjadi pada kromosom eksternal atau sering disebut dengan plasmid. Plasmid bakteri dapat ditransfer ke bakteri lain secara konjugasi sehingga bakteri yang dikonjugasi mengalami resistensi terhadap suatu antibiotik.¹ Faktor internal maupun eksternal menyebabkan resistensi dan dapat ditransfer, sehingga meningkatkan resistensi *E.coli* terhadap antibiotik. Pengobatan infeksi akibat *E. coli* seringkali menggunakan antibiotik golongan sefalosporin dan kuinolon. Dibutuhkan suatu penelitian untuk mengetahui tingkat resistensi *E. coli* terhadap antibiotik yang sering digunakan untuk infeksi *E.coli* seperti seftriakson dan siprofloksasin.^{11,12} Tingkat resistensi dapat diketahui dari banyaknya *E. coli* yang resisten dari hasil uji kepekaan antibiotik. Penelitian ini dapat dijadikan informasi bagi para klinisi maupun informasi bagi pembaca, sehingga menumbuhkan kesadaran akan bahaya resistensi dan secara tidak langsung mengurangi penyebaran resistensi.



Gambar 2.4 Bagan Kerangka Pemikiran