

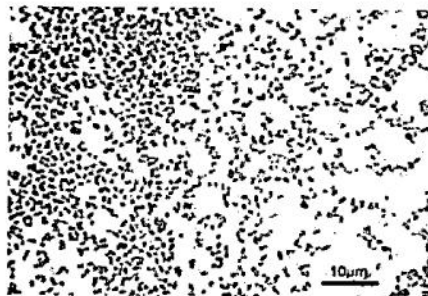
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Bakteri Gram Negatif

Bakteri gram negatif mempunyai struktur yang sedikit berbeda dengan bakteri gram positif. Perbedaan tersebut terletak pada ketebalan peptidoglikan dan struktur lain yang hanya dimiliki oleh bakteri gram negatif seperti lipoprotein, membran luar dan lipopolisakarida. Membran luarnya terdiri atas lapisan lipid bilayer. Bagian dalamnya mempunyai struktur yang sama dengan membrane biologis lainnya, tetapi bagian luarnya mempunyai struktur yang berbeda yang terdiri atas lipopolisakarida (Subekti R, 2009).

Berdasarkan pewarnaan Gram, bakteri dapat dibedakan menjadi dua golongan, yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif zat lipidnya akan larut selama pencucian dengan alcohol, pori-pori pada dinding sel akan membesar, permeabilitas dinding sel menjadi besar, sehingga zat warna yang sudah diserap mudah dilepaskan dan kuman menjadi tidak berwarna (Anonim,2000)



Gambar 1. Bakteri gram negatif diakses pada tanggal 23 April 2012 dari (Sumber: <http://biologi-news.blogspot.com/2011/01/bakteri-gram-positif-dan-gram-negatif.html>)

Sebaran flora normal berbeda-beda bagi masing-masing individu dari aspek jenis kelamin ataupun usia. Untuk dapat menyebabkan penyakit, mikroorganisme patogen harus dapat masuk ke tubuh inang. Flora normal dalam tubuh umumnya tidak patogen, namun pada kondisi tertentu dapat menjadi patogen oportunistik. Penyakit timbul bila infeksi menghasilkan perubahan pada fisiologi normal tubuh (Pratiwi ST, 2008).

Fungsi utama dari adanya flora normal dalam tubuh manusia adalah melindungi tubuh dengan cara berkompetisi dengan patogen pada tempat kolonisasi. Keadaan ini dapat menghasilkan substansi antibiotik (bakteriosin) yang akan menekan organisme yang berkompetisi dengannya. Bakteri anaerob memproduksi produk metabolik toksik dari asam lemak bebas yang dapat menghambat organisme lain (Stephen & Kathleen, 2009).

Mikroorganisme dapat tumbuh subur pada daerah tertentu, bergantung pada factor-faktor fisiologik, suhu, kelembaban, serta adanya zat-zat makanan dan zat-zat penghambat tertentu. Mayoritas mikroorganisme yang termasuk flora normal dapat menjadi patogen oportunistik pada kondisi tertentu dan beberapa genus mikroorganisme dapat ditemukan pada beberapa area tubuh (Jawetz et al, 2008;Pratiwi ST, 2008).

Bakteri potensial patogen merupakan flora normal yang hidup pada kulit dan mukosa yang bersifat sementara mengkolonisasi nasofaring orang sehat. Keberadaannya selalu ditemukan pada setiap individu walaupun sedang dalam keadaan tidak sakit. Kolonisasi nasofaring oleh bakteri potensial patogen

respiratori seperti gram negatif, *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*. *Enterobacteriaceae*.

Haemophilus influenza ditemukan pada selaput mukosa saluran nafas bagian atas manusia. Bakteri ini merupakan penyebab meningitis yang penting pada anak-anak dan kadang-kadang menyebabkan infeksi saluran nafas pada anak-anak dan orang dewasa. Pada biakan, morfologinya bergantung pada umur dan pembedahan. Setelah 6-8 jam dalam pembedahan diperkaya, bentuk kokobasil ditemukan terbanyak. Kemudian didapatkan batang yang lebih panjang, bakteri yang mengalami lisis dan bentuk polimorfik. Pada agar "coklat" (darah yang dipanaskan) diperlukan waktu 36-48 jam untuk membentuk koloni bergaris tengah 1 mm. IsoVitalex dalam pembedahan dapat membantu pertumbuhan. Tidak terdapat hemolisis. Disekitar koloni *Staphylococcus* (atau yang lainnya), koloni *H. Influenzae* tumbuh jauh lebih besar (fenomena satelit) (Jawetz *et al*, 2000).

B. Rinitis Alergi

Rinitis alergi adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh reaksi alergi pada pasien atopi yang sebelumnya sudah tersensitisasi dengan alergen yang sama serta dilepaskannya suatu mediator kimia ketika terjadi paparan ulangan dengan alergen spesifik tersebut (von Pirquet, 1986). Menurut WHO ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) tahun 2001 adalah kelainan pada hidung dengan gejala bersin-bersin, rinore, rasa gatal dan tersumbat setelah mukosa hidung terpapar alergen yang diperantarai oleh IgE (Tohar, 2007).

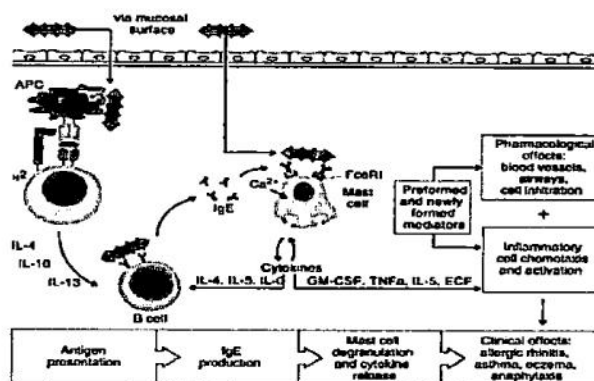
Sistem kekebalan tubuh dirancang untuk melawan zat berbahaya seperti bakteri dan virus. Tapi dalam hal rinitis alergi, sistem kekebalan terhadap zat berbahaya ini menjadi *over-responds*. Zat berbahaya yang sering kita sebut alergen ini meliputi serbuk sari rumput, serbuk sari pohon, bulu-bulu rumput, bulu binatang, debu, tungau rumah tangga, kecoa dan jamur. Selain itu faktor seperti mempunyai sejarah keluarga alergi, pernah ada riwayat terkena alergi, paparan bekas asap rokok dan gender laki-laki merupakan faktor yang dapat meningkatkan terjadinya rinitis alergi (Gunawan D, 2010)

Rinitis alergi merupakan penyakit inflamasi yang diawali oleh adanya proses sensitisasi terhadap alergen sebelumnya. Melalui inhalasi, partikel alergen akan tertumpuk di mukosa hidung yang kemudian berdifusi pada jaringan hidung. Hal ini menyebabkan sel Antigen Presenting Cell (APC) akan menangkap alergen yang menempel tersebut. Kemudian antigen tersebut akan bergabung dengan HLA kelas II membentuk suatu kompleks molekul MHC (Major Histocompatibility Complex) kelas II. Kompleks molekul ini akan dipresentasikan terhadap sel T helper (Th 0). Th 0 ini akan diaktifkan oleh sitokin yang dilepaskan oleh APC menjadi Th1 dan Th2. Th2 akan menghasilkan berbagai sitokin seperti IL3, IL4, IL5, IL9, IL10, IL13 dan lainnya (Tohar, 2007).

IL4 dan IL13 dapat diikat reseptornya di permukaan sel limfosit B, sehingga sel B menjadi aktif dan memproduksi IgE. IgE yang bersirkulasi dalam darah ini akan terikat dengan sel mast dan basofil yang mana kedua sel ini

merupakan sel mediator. Adanya IgE yang terikat ini menyebabkan teraktifasinya kedua sel tersebut (Tohar,2007).

Sel epitel mukosa menghasilkan berbagai macam sitokin yang berperan untuk merangsang timbulnya respon imun setelah terjadi paparan antigen. Diferensiasi respon imun dengan terjadinya perubahan sel Th menjadi Th1 atau Th2. Sel Th1 menghasilkan IL-2 dan IFN- γ , sedangkan sel Th2 yang menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13 berperan pada respon ntibodi, termasuk igE yang berperan pada alergi tipe cepat. Beberapa tahun yang lalu, beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa sitokin menentukan deferensiasi sel Th1/Th2. Keberadaan IL-4 menyebabkan diferensiasi Th2, sedangkan IL-12, IFN- γ dan akhir-akhir ini IL-18 menyebabkan diferensiasi Th1, IL-10 menghambat respon Th1. Rute antigen masuk, dosis atau konsentrasi antigen dan jenis antigen juga berpegaruh pada keseimbangan antara Th1 dan Th2 (Widodo P, 2004)



Gambar 2. Patofisiologi alergi (rinitis, *eczema*, asma) paparan alergen pertama dan selanjutnya (Sumber: Benjamins, Coico, Sunshine, 2000).

Pada individu yang secara genetic mempunyai atopi, Th2 lebih dominan di banding Th1 yang disebabkan karena adanya defek intrinsic pada sel penyajinya ditandai dengan adanya peningkatan produksi IL-10 atau menurunnya IL-12 pada sel penyaji. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada individu yang secara genetic mempunyai penyakit atopi seperti: RA, asma dan dermatitis atopi Th2 lebih dominan dibandingkan Th1, dengan adanya produksi IL-4 dan IL-5 yang tinggi (Renz H et al, 2002 cit Wibowo P,2004).

Klasifikasi rinitis alergi berdasarkan rekomendasi dari WHO *Initiative ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)* tahun 2000, yaitu berdasarkan sifat berlangsungnya dibagi menjadi :

1. Intermitten (kadang-kadang): bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu.
2. Persisten/menetap bila gejala lebih dari 4 hari/minggu dan atau lebih dari 4 minggu.

Menurut ARIA bekerjasama dengan WHO 2001 mengusulkan klasifikasi baru, yang parameternya adalah persistensi dan derajat gangguan sebagai berikut.

Berdasarkan persistensi:

1. Rinitis alergi intermiten, bila gejala berlangsung kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu
2. Rinitis Alergi persisten, bila gejala berlangsung lebih dari 4 hari/minggu dan lebih dari 4 minggu

Berdasarkan derajat gangguan:

1. Ringan, bila tidak ditemukan satupun dari hal-hal berikut yaitu gangguan tidur, gangguan aktivitas sehari-hari, gangguan pekerjaan atau sekolah, gejala dirasa mengganggu.
2. Sedang berat, bila di dapatkan salah satu atau lebih hal sebagaimana disebut diatas

Diagnosis rinitis alergi biasanya ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis

Perlu ditanyakan gejala-gejala spesifik yang mengganggu pasien (hidung tersumbat, gatal-gatal pada hidung, rinore, bersin), pola gejala (hilang timbul, menetap) beserta onset dan keparahannya, identifikasi faktor predisposisi, respon terhadap pengobatan, kondisi lingkungan dan pekerjaan. Karena rinitis alergi seringkali berhubungan dengan konjungtivitis alergi, maka adanya gatal pada mata dan lakrimasi mendukung diagnosis rinitis alergi. Riwayat keluarga merupakan petunjuk yang cukup penting dalam menegakkan diagnosis pada anak (Tohar, 2007).

1. Pemeriksaan fisik

Pada muka biasanya didapatkan garis Dennie-Morgan dan *allergic shiner*, yaitu bayangan gelap di daerah bawah mata karena stasis vena sekunder akibat pbstruksi hidung. Selain itu, dapat ditemukan juga *allergic*

crease yaitu berupa garis melintang pada dorsum nasi bagian sepertiga bawah. Garis ini timbul akibat hidung yang sering digosok-gosok oleh punggung tangan (*allergic salute*). Pada pemeriksaan rinoskopi ditemukan mukosa hidung basah, berwarna pucat dengan konka edema dan sekret yang encer dan banyak. Perlu juga dilihat adanya kelainan septum atau polip hidung yang dapat memperberat gejala hidung tersumbat. Selain itu, dapat pula ditemukan konjungtivitis bilateral atau penyakit yang berhubungan lainnya seperti sinusitis dan otitis media (Plaut et al, 2005).

2. Pemeriksaan penunjang

Menurut Billy Anthony Tohar (2007), pemeriksaan sitologi hidung tidak memastikan diagnosis, tetapi berguna sebagai pemeriksaan pelengkap. Ditemukannya eosinofil dalam jumlah banyak (5 sel/lapang pandang) menunjukkan kemungkinan alergi. Hitung jenis eosinofil dalam darah tepi dapat normal atau meningkat. Pemeriksaan IgE total seringkali menunjukkan nilai normal, kecuali bila tanda alergi pada pasien lebih dari satu penyakit. Lebih bermakna adalah pemeriksaan IgE spesifik dengan cara RAST (*Radioimmuno Sorbent Test*) atau ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Test*). Uji kulit alergen penyebab dapat dicari secara *invivo*. Ada dua macam tes kulit yaitu tes kulit epidermal dan tes kulit intradermal. Tes epidermal berupa tes kulit gores (*scratch*) dengan menggunakan alat penggores dan tes kulit tusuk (*skin prick test*). Tes intradermal yaitu tes dengan pengenceran tunggal (*single dilution*) dan pengenceran ganda (*Skin Endpoint Titration – SET*). SET dilakukan untuk

alergen inhalan dengan menyuntikan alergen dalam berbagai konsentrasi. Selain dapat mengetahui alergen penyebab, juga dapat menentukan derajat alergi serta dosis inisial untuk imunoterapi. Selain itu, dapat pula dilakukan tes provokasi hidung dengan memberikan alergen langsung ke mukosa hidung. Untuk alergi makanan dapat pula dilakukan diet eliminasi dan provokasi atau *Intracutaneous Provocative Food Test (IPET)*.

Pada penderita rinitis alergi, obstruksi parsial hidung yang menetap dapat menimbulkan komplikasi yang tidak menyenangkan, seperti bernapas melalui mulut, dengan akibat pasien mengeluh karena mendengkur dan rasa kering pada orofaring. Sering timbul lingkaran gelap dan jaringan berlebihan dibawah mata. Mukosa yang bengkak mudah terinfeksi bakteri dan sering dijumpai obstruksi sinus paranasal, mengakibatkan sinusitis rekuren atau kronik. Pengeluaran secret dari fokus-fokus infeksi dalam hidung mempermudah timbulnya sakit tenggorok dan bronkus menjadi kotor sehingga timbul infeksi (Price S et al, 2006)

C. Antibiotik

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman sedangkan toksisitasnya bagi manusia relative kecil (Tjay dan Rahardja,2002 cit Ismayati SN,2010).

Antibiotik yang ideal sebagai obat harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut :

1. Mempunyai kemampuan untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang luas (broad spectrum antibiotik)

2. Tidak menimbulkan terjadinya resisten dan mikroorganisme patogen.
3. Tidak menimbulkan pengaruh efek samping (side effect) yang buruk pada host, seperti : reaksi alergi, kerusakan syaraf, iritasi lambung, dan sebagainya.
4. Tidak mengganggu keseimbangan flora normal dari host seperti flora usus atau flora kulit (Entjang,2003 cit Ismayati SN,2010)

1. Amoksisilin

Pemilihan amoksisilin karena antibiotika yang mempunyai spectrum luas. Obat ini bekerja dengan baik terhadap bakteri gram negative dan gram positif. Pada pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus*, *H. influenzae* serta *staphylococcus* pemberian amoksisilin dilaporkan cukup efektif untuk mengatasinya. Bakteri yang paling banyak diisolasi pada penderita ISPA. Selain itu amoksisilin juga diserap lebih banyak pada saluran cerna (Bangun SB, 1998).

Amoksisilin merupakan salah satu obat golongan penisilin yang mempunyai spektrum luas. Amoksisilin memiliki aktivitas yang sama dengan ampisilin tetapi lebih mudah diserap oleh usus. Obat ini diberikan secara oral untuk infeksi saluran kemih oleh bakteri koliformis gram-negatif atau infeksi bakteri campuran sekunder pada saluran pernapasan. Obat golongan penisilin diketahui berasal dari jamur genus *Penicillium* (misalnya, *Penicillium notatum*) dan diperoleh dengan cara ekstraksi biakan cair yang tumbuh dalam perbenihan khusus (Katzung BG, 2007; Neal MJ, 2006).

Menurut Jawetz et al tahun 2008, Penisilin yang penting untuk klinik terbagi dalam empat kelompok utama yaitu: 1) Memiliki daya kerja tertinggi terhadap bakteri gram-positif, spiroketa, dan beberapa jenis lainnya tetapi peka terhadap hidrolisis oleh β -laktamase dan labil asam (misalnya penisilin G). 2) Relatif resisten terhadap β -laktamase tetapi daya kerja terhadap bakteri gram-positif lebih rendah dan tidak aktif terhadap bakteri gram-negatif (misalnya nafsilin). 3) Relatif berdaya kerja tinggi terhadap bakteri gram-positif dan gram-negatif tetapi dirusak oleh β -laktamase (misalnya ampisilin, amoksisilin, piperasilin). 4) Relatif stabil terhadap asam lambung dan cocok untuk pemberian melalui oral (misalnya penisilin V, kloksasilin, amoksisilin).

Langkah pertama daya kerja penisilin adalah mengikat obat pada reseptor sel. Reseptor ini adalah protein pengikat penisilin (PBP) dan beberapa diantaranya merupakan enzim dalam reaksi transpeptidasi. Pada tiap sel dapat ditemukan tiga sampai enam (atau lebih) PBP. Setelah molekul penisilin melekat pada reseptor, sintesis peptidoglikan dihambat sehingga transpeptidasi akhir tertahan. Tahap akhir peristiwa bakterisidal adalah penyingkiran atau penginaktifan suatu penghambat enzim autolisis pada dinding sel. Ini mengaktifkan enzim autolisis dan mengakibatkan lisis sel. Organisme yang kekurangan fungsi autolisin hanya dihambat tetapi tidak dimatikan oleh obat β -laktam (Katzung BG, 2007).

Menurut Jawetz et al tahun 2008, resistensi terhadap penisilin terbagi dalam beberapa kategori: 1) Pembuatan β -laktamase oleh *Staphylococcus*, bakteri gram-negatif, *Haemophilus*, gonokokus, dan lain-lain. 2) Kekurangan reseptor penisilin (PBP) atau reseptor yang tidak terjangkau karena penghambatan

permeabilitas selaput luar. Ini sering dalam penguasaan kromosom. 3) Kegagalan mengaktifkan enzim autolisis pada dinding sel yang dapat menghasilkan hambatan tanpa mematikan bakteri (misalnya toleransi pada beberapa *Staphylococcus*). 4) Kegagalan membentuk peptidoglikan.

2. Siprofloksasin

Siprofloksasin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1987 dan memiliki spectrum lebih luas terhadap bakteri gram negatif, namun aktivitas terhadap gram positif lemah. Siprofloksasin bersifat bakterisid, terutama aktif terhadap bakteri gram negatif dan memiliki aktivitas lemah terhadap gram positif. Flurokuinolon merupakan antimikroba yang unik karena secara langsung menghambat sintesis DNA. Pada semua spesies, mekanisme resistensi flurokuinolon mencakup satu atau dua dari tiga kategori utama yaitu perubahan dalam target obat dan perubahan dalam penetrasi obat yang mencapai target. Enzim yang dapat mendegradasi atau memodifikasi kuinolon tidak ditemukan. (Sastroasmoro S dkk, 2005).

Siprofloksain merupakan obat golongan kuinolon yang bekerja dengan menghambat *DNA girase* dalam sintesis DNA bakteri. Obat ini aktif terhadap banyak bakteri gram-positif dan gram-negatif. Siprofloksasin juga merupakan salah satu derivat baru yang berflour yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih besar dan toksisitasnya rendah dan secara klinik obat ini mencapai kadar yang bermanfaat dalam darah dan jaringan (Jawetz et al, 2008).

Obat golongan kuinolon menghambat banyak jenis bakteri gram-negatif termasuk Enterobacteriaceae, Neiseria, Klamidia dan lain-lain pada konsentrasi kira-kira 0,1-5 µg/mL. Selama pengobatan dengan obat golongan kuinolon, munculnya organisme yang resisten yaitu Pseudomonas, Staphylococcus, dan patogen lain yang telah ditemui. Resistensi kromosom timbul akibat mutasi dan perubahan pada subunit A enzim sasaran, girase DNA ataupun perubahan permeabilitas selaput luar sehingga terjadi penurunan akumulasi obat pada bakteri (Katzung BG, 2007).

D. Sensitifitas dan Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Organisme dapat dikatakan sensitif terhadap antibiotik tertentu apabila dalam uji sensitivitas dengan metode cakram diameter zona hambatnya melebihi batas atas breakpoints antibiotik tersebut. Organisme dikatakan resisten terhadap antibiotik tertentu apabila dalam uji sensitivitas dengan menggunakan metode cakram diameter zona hambatnya kurang dari batas bawah breakpoints antibiotik tersebut. Sedangkan, organisme dikatakan intermediet terhadap antibiotik tertentu apabila dalam uji sensitivitas dengan menggunakan metode cakram diameter zona hambatnya berada diantara kisaran breakpoints antibiotik tersebut. (Setianingrum F, 2009)

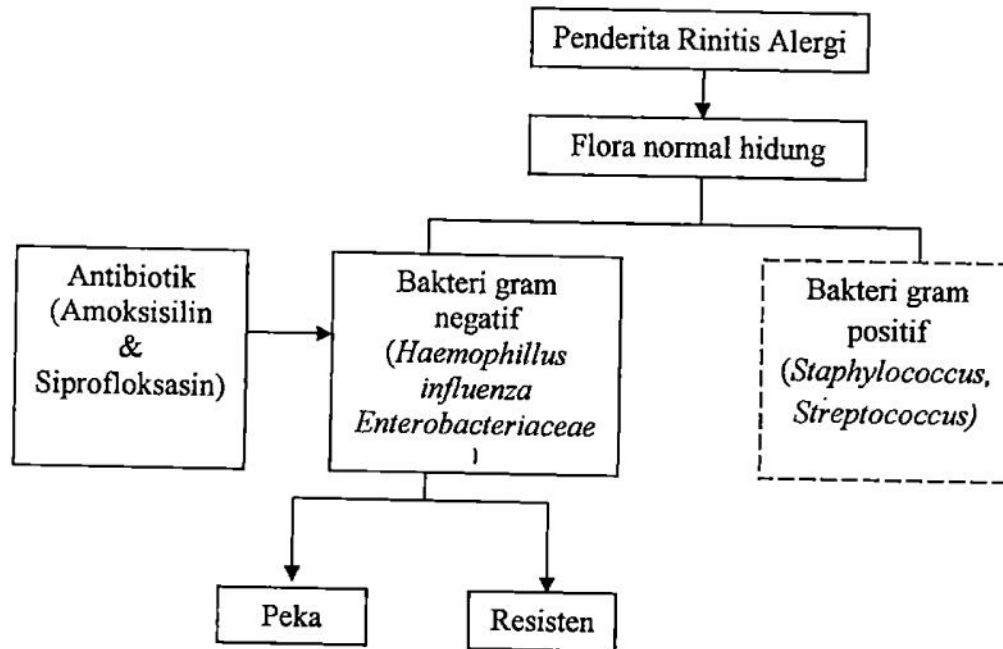
Meningkatnya frekuensi resistensi antiobiotik diakibatkan adanya penetrasi agen antimikroba dibatasi dan tingkat konsentrasi terapeutik sehingga sulit untuk dicapai. Informasi yang akurat tentang epidemiologi local dan pola

resistensi antimikroba patogen sangat penting untuk memilih terapi antibiotik yang efektif. (Kousalya et al, 2010)

Resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi melalui 3 mekanisme. Pertama, gagalnya antibiotik mencapai target dapat disebabkan oleh mutasi kanal protein yang disebut porin. Molekul polar kecil, termasuk antibiotik. Masuk ke dalam sel melalui kanal protein yang disebut porin. Jika porin mengalami mutasi sehingga fungsinya atau bentuknya terganggu akan mengakibatkan perlambatan masuknya obat ke dalam sel atau bahkan mencegah masuknya obat sehingga akan mengurangi konsentrasi obat pada target organ. Selain itu bakteri juga memiliki pompa efluks yang dapat memindahkan obat keluar sel (Prasetyo T, 2009).

Inaktivasi obat merupakan mekanisme umum kedua pada resistensi obat. Resistensi bakteri terhadap aminoglikosida dan betalaktam umumnya disebabkan produksi enzim inaktivator atau laktamase. Variasi dari mekanisme ini adalah gagalnya sel bakteri mengaktivasi *prodrug*. Mekanisme resistensi obat yang ketiga adalah perubahan target organ. Hal ini disebabkan oleh mutasi (contoh: resistensi pada fluorokuinolon) atau modifikasi target (contoh: proteksi ribosom pada makrolid dan tetrasiklin) (Prasetyo T, 2009).

E. Kerangka Konsep



F. Hipotesis

1. Bakteri gram negatif isolat usap hidung pada penderita Rinitis Alergi masih peka terhadap antibiotik Amoksisilin.
2. Bakteri gram negatif isolat usap hidung pada penderita Rinitis Alergi masih peka terhadap antibiotik Siprofloksasin.