

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Infeksi Bakteri**

Terdapat berbagai macam mikroorganisme hidup di sekitar kita, dan tanpa kita ketahui, mikroorganisme seperti virus, bakteri, parasit, dan jamur juga dapat tumbuh dan berkembang biak di dalam tubuh kita dan mengakibatkan penyakit infeksi. Ketika kita terjangkit penyakit infeksi, terjadi interaksi antara mikroorganisme dengan tubuh kita sehingga terjadi kerusakan dan menimbulkan berbagai gejala klinis. Mikroorganisme yang menyebabkan penyakit pada manusia disebut sebagai mikroorganisme patogen, salah satunya bakteri patogen (Novard, et al., 2019).

Di negara berkembang seperti Indonesia, penyakit infeksi merupakan salah satu masalah utama di Indonesia. Penyakit infeksi yang sering di derita adalah penyakit diare, demam tifoid, demam berdarah, radang paru-paru. Penyakit-penyakit tersebut perlu didiagnosis secepatnya sebelum menjadi semakin parah. Anak lebih rentan untuk terjangkit penyakit infeksi karena anak belum mempunyai sistem imun yang baik (Ahmad, et al., 2015).

Pada penyakit infeksi akibat bakteri, obat yang digunakan untuk terapi adalah obat antibiotik. Pemberian antibiotik tidak bisa sembarangan dilakukan. Perlu dilakukan pemeriksaan mikrobiologis seperti isolasi organisme patogen dari spesimen tubuh yang steril dan uji sensitifitas antimikroba untuk menentukan antibiotik yang cocok. Penanganan infeksi kemudian dilakukan setelah didapatkan bakteri yang menginfeksi (Novard, et al., 2019).

#### **2.2 Antibiotik**

Obat yang paling banyak digunakan di dunia adalah antibiotik. Sebagian besar anggaran rumah sakit digunakan untuk membeli antibiotik. Pemberian antibiotik yang tepat indikasi, tepat penderita, tepat obat, tepat dosis dan waspada terhadap efek samping obat adalah pengertian dari penggunaan

antibiotik yang dalam arti konkritnya adalah pemberian resep yang tepat atau sesuai indikasi, penggunaan dosis yang tepat, lama pemberian obat yang tepat, interval pemberian obat yang tepat, aman pada pemberiannya dan terjangkau oleh penderita. Akibat yang dapat terjadi dari penggunaan antibiotik secara irasional adalah reaksi alergi, reaksi idiosinkrasi, reaksi toksik dan terjadi perubahan metabolisme biologis dan yang paling berbahaya adalah bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik yang dikonsumsi (Atmadinata, et al., 2011)

Cara pembuatan antibiotik adalah dengan membiakkan fungi dalam tangki besar dan diberikan zat-zat gizi khusus. Produksi antibiotikum dipercepat dengan mengaliri fungi dengan oksigen. Zat antibiotikum dimurnikan kemudian diolah agar bisa membunuh atau menghambat pertumbuhan kuman dengan toksisitas yang relatif kecil bagi manusia (Tjay & Rahardja, 2015).

Prinsip kerja dari antibiotik adalah dengan menghambat sintesa protein bakteri sehingga kuman mati atau tidak berkembang lagi. Selain itu beberapa antibiotika bekerja terhadap dinding sel (penisilin dan sefalosporin) atau membran sel (polimiksin, zat-zat polyen dan imidazole). Antibiotika tidak aktif terhadap kebanyakan virus kecil, mungkin karena virus tidak memiliki proses metabolisme sesungguhnya, melainkan tergantung seluruhnya dari metabolisme tuan-rumah (Tjay & Rahardja, 2015).

### 2.1.1 Penisilin

Penisilin adalah jenis antibiotik yang pertama kali ditemukan oleh seorang dokter bernama dr. Alexander Fleming. Penisilin diperoleh dari jamur *Penicillium chrysogenum*. Penisilin memiliki cincin  $\beta$ -laktam yang sangat penting untuk khasiatnya. Apabila cincin ini diurai oleh enzim beta-laktamase oleh bakteri, maka antibiotik tersebut akan menjadi inaktif (Tjay & Rahardja, 2015).

Penisilin adalah salah satu obat antibakteri yang paling penting dan berguna karena spektrum aktivitas mikrobanya sangat luas, dapat mencakup bakteri gram negative, gram positif, dan aerobik, meskipun penisilin memang lebih efektif untuk melawan bakteri tertentu. Penisilin dapat dibagi menjadi

empat kelompok yaitu, penisilin alami, penisilin tahan penisilinase, aminopenisilin, dan kelompok yang terakhir adalah penisilin spektrum luas (Lippincott, 2017).

Mekanisme kerja penisilin adalah dengan menghambat sintesa protein pada dinding sel bakteri. Dinding sel bakteri terdiri dari peptidoglikan. Peptidoglikan adalah polimer dari polisakarida dan polipeptida yang saling berikatan silang. Penisilin bekerja dengan menghalangi sintesa polimer tersebut sehingga apabila polimer tidak terbentuk maka dinding sel akan rapuh dan hancur (Tjay & Rahardja, 2015).

Penisilin didistribusikan secara luas ke sebagian besar area tubuh, termasuk paru-paru, hati, ginjal, otot, tulang, dan plasenta. Konsentrasi tinggi juga muncul dalam urin, sehingga penisilin berguna untuk mengobati ISK. Setelah pemberian oral, penisilin diserap terutama di duodenum dan jejunum atas dari usus kecil. Penisilin dimetabolisme sampai batas tertentu di hati menjadi metabolit tidak aktif. Kebanyakan penisilin diekskresikan 60% tanpa perubahan oleh ginjal (Lippincott, 2017).

### 2.1.2 Ampisilin

Ampisilin adalah antibiotik yang tahan asam dan memiliki spektrum yang luas, ampisilin dapat digunakan untuk melawan bakteri gram negative yang hanya peka terhadap penisilin-G dengan dosis yang sangat tinggi. Prinsip kerja ampisilin sama seperti penisilin. Sebenarnya, terdapat membran fosfolipid di bagian luar bakteri gram negatif sehingga obat tidak bisa mencapai dinding sel. Tetapi ampisilin dan amoksisilin dapat melewati pori-pori membran untuk mencapai dinding sel. Meskipun begitu, apabila bakteri tersebut dapat memproduksi penisilinase, maka ampisilin serta amoksisilin tidak akan bekerja secara efektif terhadap kuman tersebut. Ampisilin efektif untuk melawan *E. coli*, *H. influenza*, *Salmonella* dan beberapa bakteri proteus lain. Sama seperti penisilin-G, ampisilin tidak efektif untuk melawan bakteri *Pseudomonas*, *Klebsiella* dan *Enterococci* (Tjay & Rahardja, 2015).

Dosis yang dapat diberikan untuk orang dewasa adalah 250 mg, 500 mg, dan 1 g dan diberikan setiap 4-6 jam sekali melalui suntikan intravena. Dosis yang diberikan kepada anak-anak adalah 150-250 mg/kg perhari melalui suntikan intravena (Grayson, et al., 2017). Ampisilin sering digunakan untuk terapi penyakit infeksi bakteri seperti bronchitis kronis, infeksi pada saluran cerna, ISK, infeksi pada telinga, *gonore*, infeksi kulit dan jaringan bagian lunak seperti otot (Tjay & Rahardja, 2015).

Resorpsi ampisilin dalam usus terjadi sekitar 30-40% karena terhambat oleh makanan, waktu paruhnya adalah 1-2 jam. Ampisilin lebih mudah didifusikan dalam jaringan daripada penisilin-G dan penisilin-V. Dalam dosis tinggi, ampisilin efektif digunakan untuk perawatan *meningitis*. Ampisilin diekskresikan melalui ginjal dalam keadaan utuh sebesar 30-45%, sisanya menjadi metabolit dan sebagian kecil diekskresikan oleh empedu (Tjay & Rahardja, 2015).

### 2.1.3 Sefalosporin

Sefalosporin dikelompokkan menjadi beberapa generasi menurut keefektifannya terhadap organisme yang berbeda, karakteristiknya, dan perkembangannya, yaitu sefalosporin generasi pertama termasuk cefadroxil, cefazolin sodium, cephradine, dan cephalexin hydrochloride monohydrate (Keflex) kemudian sefalosporin generasi kedua termasuk cefaclor, cefotetan, cefoxitin, cefuroxime axetil, dan cefuroxime sodium. Sefalosporin generasi ketiga termasuk cefdinir, cefditoren, cefixime, cefotaxime sodium, cefpodoxime proxetil, ceftazidime, ceftizoxime sodium, dan ceftriaxime sodium. Sefalosporin generasi keempat termasuk cefepime hydrochloride dan sefalosporin generasi kelima termasuk seftarolin fosamil (Lippincott, 2017).

Penisilin dan sefalosporin memiliki struktur kimiawi yang mirip, yaitu sama-sama memiliki cincin  $\beta$ -laktam sehingga seseorang yang mengalami reaksi terhadap penisilin juga berisiko mengalami reaksi sefalosporin (Lippincott, 2017).

Umumnya sefalosporin diberikan secara parenteral karena tidak diserap dari saluran pencernaan. Beberapa sefalosporin diabsorpsi dari saluran

pencernaan dan dapat diberikan secara oral, tetapi makanan biasanya menurunkan laju absorpsinya, meskipun bukan jumlah yang diserap. Setelah absorpsi, sefalosporin didistribusikan secara luas, meskipun sebagian besar tidak terdistribusi di sistem saraf pusat. Banyak sefalosporin tidak dimetabolisme sama sekali. Untuk sebagian kecil, seftriakson dimetabolisme di usus menjadi metabolit tidak aktif, yang diekskresikan melalui sistem bilier. Semua sefalosporin diekskresikan terutama tidak berubah oleh ginjal kecuali cefoperazone dan seftriakson, yang diekskresikan dalam tinja melalui empedu. Seperti penisilin, mekanisme kerja sefalosporin adalah dengan menghambat sintesis dinding sel dengan mengikat enzim PBP bakteri yang terletak di membran sel. Setelah obat merusak dinding sel dengan mengikat PBP, mekanisme pertahanan alami tubuh akan menghancurkan bakteri (Lippincott, 2017).

#### 2.1.4 Seftriakson

Seftriakson adalah 2-aminothiazolyl methoxyimino yaitu turunan sefalosporin generasi ketiga. Seperti antibiotik  $\beta$ -laktam lainnya, aktivitas antibakteri seftriakson adalah dengan penghambatan sintesis dinding sel bakteri. Seftriakson sangat baik untuk melawan banyak bakteri gram-negatif dan cukup baik untuk melawan bakteri gram-positif tetapi seftriakson tidak efektif untuk digunakan pada *Pseudomonas aeruginosa* and enterococci. Dosis yang diberikan untuk orang dewasa umumnya sebanyak 1-2 g per hari melalui suntikan intravena. Untuk dosis yang diberikan kepada anak-anak adalah sebanyak 50-100 mg/kg berat badan tubuh, disuntikkan sebanyak 1 kali sehari (Grayson, 2017).

Mekanisme seftriakson untuk melawan bakteri mirip seperti sefalosporin pada umumnya, yaitu dengan menghambat sintesis dinding bakteri yang secara aktif membelah sel dengan mengikat satu PBP atau lebih. Dinding sel yang terbentuk dengan tidak sempurna akan rusak dan menyebabkan ketidakstabilan osmotik sel bakteri (Grayson, 2017).

Kasus pertama anemia hemolitik imun yang diinduksi seftriakson (IHA) dijelaskan pada tahun 1991. Sebelum ini, beberapa antibodi

sefalosporin yang dilaporkan terkait dengan DIIHA telah menunjukkan karakteristik yang mirip dengan antibodi penisilin seperti terjadinya hemolisis ekstrasvaskular. Sejak kasus pertama yang dilaporkan ini, setidaknya ada 27 laporan kasus tunggal DIIHA karena seftriakson dengan bukti serologis untuk mendukung diagnosis. Pada tahun 2012, Arndt et al. mereview literatur dan melaporkan karakteristik 25 kasus IHA yang diinduksi seftriakson; mereka mencatat bahwa seftriakson adalah penyebab paling umum kedua dari DIIHA yang terkait dengan sampel yang diserahkan ke laboratorium mereka untuk penyelidikan DIHA. Mereka melaporkan 68% dari pasien ini adalah anak-anak; 36% mengalami hemolisis yang fatal; gambaran serologi dan klinis menunjukkan hemolisis intravaskular akut pada sebagian besar kasus (Garraty, 2012).

### ***2.3 Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia (DIIHA)***

Obat-obatan dapat menyebabkan anemia hemolitik (HA) melalui mekanisme imun atau mekanisme nonimun. Jumlah obat yang diduga menyebabkan DIIHA terus meningkat setiap dekade sejak adanya laporan pertama DIIHA pada awal 1950-an. Pada tahun 1980, hanya 33 obat yang diketahui menyebabkan DIIHA; pada tahun 2004, ada laporan sekitar 100 obat yang menyebabkan DIIHA dan pada tahun 2012, dilaporkan bahwa seftriakson adalah penyebab DIIHA terbanyak kedua (Garraty, 2012).

Antibodi yang terkait dengan DIIHA terdiri dari dua jenis utama yaitu antibodi yang tidak tergantung obat dan antibodi yang tergantung pada obat. Pada antibodi yang tergantung obat, antibodi ini adalah bentuk antibodi yang lebih umum yang menyebabkan DIIHA. Mereka hanya bereaksi jika ada obat. Antibodi penyebab DIIHA dapat diklasifikasikan menjadi dua subtipe utama, yang pertama adalah antibodi yang dapat dideteksi ketika sel darah merah yang dilapisi dengan obat, dan yang kedua adalah antibodi yang dapat dideteksi meskipun tidak terdapat obat yang berikatan dengan sel darah merah (Garraty, 2012).

Pada golongan obat penisilin dan sefalosporin, DIIHA yang terjadi adalah yang menghasilkan antibodi yang tergantung obat tetapi dengan mekanisme yang berbeda. Pada golongan penisilin, terdapat hapten yang disebut *benzylpenicilloyl* (BPO), BPO akan berikatan dengan permukaan sel darah merah secara kovalen, sel darah merah ini akan dianggap asing oleh imun tubuh sehingga antibodi IgG akan menempel pada hapten dan permukaan sel darah merah. Kompleks tersebut kemudian menuju limpa dimana reseptor Fc makrofag akan mengenali antibodi IgG dan akan memfagosit sel darah merah tersebut sehingga terjadilah hemolisis ekstravaskuler. Pada golongan sefalosporin, mekanisme yang terjadi mirip seperti penisilin, tetapi obat tidak selalu berikatan dengan permukaan sel darah merah dan obat akan membentuk neoantigen. Antibodi dapat bereaksi dengan obat atau obat yang berikatan dengan sel darah merah dan terjadi serangan mendadak yang mengakibatkan hemolisis intravaskuler. Terjadinya hemolisis mengakibatkan menurunnya jumlah eritrosit dalam darah (Pierce, et al., 2011). Reaksi DIIHA ini termasuk pada reaksi hipersensitivitas tipe 2 atau bisa disebut reaksi sitotoksik.

Hipersensitivitas tipe II disebabkan oleh IgG yang bereaksi dengan antigen yang ada di permukaan sel. Ig terikat kemudian berinteraksi dengan komplemen atau dengan reseptor Fc pada makrofag. Mekanisme bawaan ini kemudian merusak sel target menggunakan proses yang mungkin memakan waktu beberapa jam, seperti dalam kasus hemolisis yang diinduksi obat (Helbert, 2016)

## 2.4 Eritrosit

Dalam darah, sel yang memiliki jumlah paling banyak adalah sel darah merah. Sel darah merah yang matur memiliki bentuk bikonkaf dengan tebal 1,5-2,5 mikron. Volume normal sel darah merah dalam darah adalah 80-96 femoliter (1fL = 10<sup>-15</sup> liter) dan berdiameter sekitar 7-8 mikron. Untuk mengukur diameter sel darah merah dapat dilakukan dengan membandingkan sel darah merah dengan inti limfosit kecil yang berdekatan.

Setiap hari sumsum tulang manusia membuat sekitar  $10^{10}$  sel darah baru, sebagian besar dari mereka adalah eritrosit matur, dalam proses yang disebut eritropoiesis. Sel induk hematopoietik (HSC) langka memasuki siklus sel dan berkomitmen pada garis keturunan myeloid. Hierarki nenek moyang dengan potensi eritroid (CFU - GEMM, MEP, BFU - E, dan CFU - E) kemudian secara progresif diperkuat jumlahnya dan memasuki siklus sel lebih aktif untuk menghasilkan sel darah merah yang matang. Fungsi utama sel darah merah adalah membawa oksigen ke jaringan dan mengembalikan karbon dioksida dari jaringan ke paru-paru. Hemoglobin adalah penyusun protein penting dari sel darah merah yang bertanggung jawab untuk pertukaran gas ini (Hoffbrand, et al., 2018).

Normalnya, eritrosit memiliki umur sepanjang 120 hari hingga akhirnya dipecah dalam limpa untuk digantikan eritrosit baru. Tetapi, apabila terjadi kelainan dalam darah, eritrosit dapat dipecah lebih cepat sebelum mencapai umur 120 hari. Salah satu kondisi yang dapat menyebabkan eritrosit dipecah lebih cepat adalah DIIHA yang mengakibatkan eritrosit difagositosis oleh makrofag karena dianggap sebagai benda asing sehingga jumlah eritrosit dalam darah menurun dan mengakibatkan anemia.

## **2.5 Pentingnya Jumlah Eritrosit pada Terapi Antibiotik**

Indonesia sebagai negara beriklim tropis menjadi rumah bagi segala macam bakteri yang seringkali dapat menyebabkan penyakit infeksi. Terapi untuk penyakit infeksi bakteri adalah antibiotik. Terdapat berbagai macam golongan antibiotik dengan fungsi yang berbeda yang dapat diberikan sesuai dengan kebutuhan pasien. Meskipun penggunaan antibiotik dipantau dengan ketat oleh para dokter, pada dasarnya obat adalah racun sehingga tetap berisiko untuk memberikan efek samping pada penggunaannya.

Salah satu efek samping dari mengonsumsi antibiotik adalah munculnya kelainan pada sel darah kita. Kelainan tersebut sering disebut sebagai *Drug-Induced Hemolytic Anemia* atau anemia hemolitik imun yang diinduksi obat (DIIHA). Anemia hemolitik imun yang diinduksi obat (DIIHA) adalah

penyakit yang jarang terjadi yang sering disalahartikan sebagai anemia hemolitik autoimun hangat (WAIHA). Memberikan diagnosis dan bimbingan kepada tim rawat inap sangat penting karena kegagalan mengenali DIIHA dapat mengakibatkan kematian. (Pierce, et al., 2011).

Jumlah obat yang menyebabkan DIIHA telah meningkat dari 30 pada tahun 1980 menjadi 130 pada tahun 2011. Angka-angka ini berkaitan dengan banyak faktor, misalnya, jumlah pasien yang menerima obat, keparahan HA (hanya HA parah yang cenderung dilaporkan), kesadaran dokter bahwa obat tertentu dapat menyebabkan IHA, dan penerapan pengujian laboratorium yang benar untuk mendukung diagnosis. Perlu diketahui bahwa banyak obat yang terus dijual di pasaran meskipun mengakibatkan DIIHA yang menginduksi autoantibodi sel darah merah hingga 20% penerima (metildopa) dan kadang-kadang intravaskular akut, bahkan hemolisis fatal pada pengguna cefotetan dan seftriakson (terutama pada anak-anak) (Garraty, 2012). Empat puluh tahun yang lalu, metildopa dan penisilin intravena dosis tinggi paling sering dikaitkan dengan anemia hemolitik. Saat ini, sefalosporin generasi kedua dan ketiga terlibat dalam sebagian besar kasus DIIHA (Pierce, et al., 2011).

Pemeriksaan darah rutin untuk mengetahui hitung jumlah eritrosit sangat penting dilakukan pada pasien yang menerima terapi antibiotik, hal ini dikarenakan jika terjadi peningkatan atau penurunan pada jumlah eritrosit dapat berakibat fatal apabila terlambat ditangani. Penurunan jumlah eritrosit dapat mencerminkan menurunnya kondisi pasien. Eritrosit dapat menurun karena antigen dalam obat akan berikatan dengan sel darah merah. Sel darah merah yang berikatan dengan antigen ini dianggap asing oleh tubuh sehingga memicu respon imun agar antibodi mengikat sel darah merah tersebut dan merusaknya baik dengan bantuan makrofag pada limpa atau dengan bantuan komplemen.

Sel darah memiliki peran penting dalam tubuh. Eritrosit berperan untuk membawa oksigen ke seluruh jaringan tubuh, antibody berfungsi untuk mempertahankan tubuh kita dari antigen yang dapat merusak tubuh, makrofag

berfungsi untuk memfagosit kuman yang masuk dalam tubuh dan juga memfagosit sel yang rusak. Apabila imunitas tubuh menyerang eritrosit yang sehat artinya telah terjadi kelainan dalam tubuh dan perlu ditangani dengan cepat sebelum terjadi hal yang dapat berakibat fatal.

Manfaat yang dapat didapat dari penelitian ini adalah membantu dokter menyadari bahwa terkadang pasien tidak memiliki *Auto Immune Hemolytic Anemia* (AIHA) dan tidak memerlukan perawatan yang mereka terima seperti pemberian steroid. Pada pasien yang memakai piperasilin dan / atau cefotetan, terkadang dapat ditunjukkan bahwa anemia hemolitik yang diderita pasien bukan autoimun tetapi karena antibodi obat. Menghentikan obat menyebabkan hemolitik anemia akan menyelesaikan masalah dengan cepat dan hilangnya reaksi serologis dengan sel darah merah yang tidak diobati (misalnya, crossmatch yang tidak kompatibel dalam pengujian pretransfusi), yang sering menyebabkan diagnosis yang salah (Garraty, 2012).