

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Saluran Kemih (ISK)

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi terbesar kedua setelah saluran pernapasan dan dapat menyebabkan sepsis (WHO, 2013). ISK adalah keadaan yang menunjukkan keberadaan mikroorganisme pada saluran kemih yang ditandai dengan adanya kolonisasi bakteri di dalam saluran kemih (bakteriuria). Bakteriuria merupakan indikator utama infeksi saluran kemih.

Infeksi saluran kemih terjadi akibat mikroorganisme masuk ke dalam saluran kemih dan berkembang biak di urin melalui berbagai cara yaitu : ascending, hematogen, limfogen, dan langsung dari organ yang sebelumnya telah terinfeksi mikroorganisme. Infeksi saluran kemih umumnya disebabkan oleh bakteri yang berasal dari flora normal usus yang hidup di dalam introitus vagina, prepusium penis, kulit perineum dan sekitar anus. Sebagian besar mikroorganisme masuk ke dalam saluran kemih secara ascending melalui uretra – vas deferens – testis (pada pria) – dan sampai ke ginjal. (Purnomo, 2012).

Menurut Purnomo (2012), infeksi saluran kemih diklasifikasikan menjadi dua macam yaitu ISK *uncomplicated* (sederhana) dan ISK *complicated* (rumit). ISK *uncomplicated* adalah infeksi saluran kemih pada pasien tanpa disertai kelainan anatomi maupun kelainan struktur saluran kemih, sedangkan ISK *complicated* adalah infeksi saluran kemih dimana penderita mengalami kelainan anatomi atau struktur saluran kemih, atau adanya penyakit sistemik. Kelainan ini akan menyulitkan pemberantasan mikroorganisme oleh antibiotik.

Epidemiologi ISK dibagi menjadi 2 kategori yaitu infeksi yang berhubungan dengan kateter (infeksi nosokomial) dan infeksi yang tidak berhubungan dengan kateter (*acquired infection*). Bakteri penyebab ISK menginfeksi baik pria maupun wanita dari berbagai usia. Wanita usia di bawah satu tahun dan lebih dari 65 tahun berisiko tinggi mengalami ISK.

Faktor Risiko ISK oleh MDRO

Penggunaan antibiotik secara terus menerus dapat menimbulkan resistensi sehingga bakteri akan kebal terhadap beberapa obat atau yang disebut dengan *Multi Drug Resistance Organism*. Bakteri MDRO yang ada didalam saluran kemih membawa beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap ISK. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap timbulnya ISK oleh MDRO (*Multi Drug Resistance Organism*) yaitu :

a. Usia

Prevalensi ISK meningkat secara signifikan pada manusia. Bakteriuria meningkat dari 5-10% pada usia 70 tahun menjadi 20% pada usia 80 tahun. Pada usia tua seseorang akan mengalami penurunan sistem imun, hal ini dapat memudahkan timbulnya ISK (Djunaidi, 2000)

b. Diabetes Melitus

Insidensi pyelonefritis akut empat sampai lima kali lebih tinggi pada seseorang penderita diabetes daripada yang bukan penderita. Hal itu dapat terjadi karena disfungsi vesica urinaria sehingga memudahkan distensi kandung kemih serta penurunan kontraktilitas destrusor dan hal ini meningkatkan residu urin maka mudah terjadi infeksi (Djunaidi, 2000)

c. Kateter

Sebagian besar ISK terjadi setelah pemasangan kateter atau instrumentasi urin lainnya. Pada pasien yang terpasang kateter, bakteri dapat memasuki kandung kemih. Pada katerisasi, bakteri yang paling sering ditemukan adalah *Escherichia Coli*.

d. Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang terlalu banyak dan tidak rasional dapat menimbulkan resistensi. Hal ini terjadi terutama pada pasien yang mendapat terapi antibiotik selama 90 hari sebelumnya.

e. Perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU)

National Nosocomial Infections Surveillance System dilakukan pada pasien ICU, dari studi tersebut didapatkan kesimpulan bahwa ISK merupakan infeksi terbanyak pada pasien kritis di ICU. Disebutkan bahwa penyebabnya adalah penggunaan antibiotik yang tinggi pada satu pasien sehingga menimbulkan peningkatan resistensi terhadap antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak benar akan menimbulkan resistensi, antibiotik akan membunuh bakteri yang peka sehingga bakteri yang resisten akan berkembang. Faktor lain yang menyebabkan tingginya resistensi di ICU adalah penyakit serius yang diderita, penggunaan alat kesehatan yang invasif dalam waktu lama, dan waktu tinggal di rumah sakit yang lama (Djunaidi, 2000)

f. Perawatan kesehatan jangka panjang

Infeksi yang paling banyak terjadi pada pasien perawatan jangka panjang adalah infeksi saluran pernapasan dan ISK, khususnya infeksi oleh *Extended Spectrum Beta Lactamase Producers* (ESBL) yaitu *Escherichia Coli*. Kejadian resistensi pada pasien ini dikarenakan populasi pasien yang sangat rentan terhadap

infeksi dan penurunan fungsional sistem imun sehingga pasien mudah terserang infeksi.

g. Keganasan hematologi

Pasien dengan keganasan hematologi misalnya leukemia akut dan netropenia mempunyai risiko tinggi untuk terkena infeksi. Bakteri yang menyebabkan infeksi pada pasien neutropenia dan kanker bisa merupakan bakteri Gram negatif (*E. coli*, *P. Aeruginosa*, *Klebsiella*) dan bakteri Gram positif (*S. aureus* dan *Enterococcus*). Netrofil memegang peranan penting dalam melawan bakteri, sehingga penurunan neutrofil dapat menimbulkan peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik.

h. Pasien hemodialisa

Pasien yang menjalani hemodialisa akan lebih rentan terpapar MDRO, maka meningkatkan risiko terjadinya ISK. Peningkatan kerentanan itu disebabkan oleh diasilat yang terkontaminasi, transien bakteremia yang disebabkan karena terdapat akses ke pembuluh darah dan kelebihan Fe. Kateter dialisis melukai lapisan kulit normal sehingga membentuk jalan masuk bakteri ke dalam pembuluh darah. Hal tersebut dapat menimbulkan penurunan aktivitas pembunuhan bakteri secara nyata jika kemudian terinfeksi bakteri.

i. Ulkus diabetes melitus (Ulkus DM)

Infeksi MDRO pada ulkus diabetes melitus sangat lazim ditemukan, hal ini berhubungan dengan kontrol level glukosa yang inadekuat. Bakteri gram negatif yang sering ditemukan adalah *Proteus* sedangkan bakteri gram positif yang sering ditemukan adalah *Staphylococcus*. Penderita diabetes melitus yang mengalami ulkus pada kaki sangat rentan terhadap infeksi, dan akan menyebar

secara cepat sehingga menimbulkan kerusakan jaringan yang luar biasa. Durasi infeksi lebih dari satu bulan, penggunaan antibiotik sebelumnya, dan ukuran ulkus lebih dari 4 cm lebih memungkinkan terkena MDRO.

B. Bakteri Penyebab ISK

ISK merupakan keadaan yang menunjukkan keberadaan mikroorganisme pada saluran kemih yang ditandai dengan adanya kolonisasi bakteri di dalam saluran kemih. Beberapa bakteri penyebab ISK tersebut adalah sebagai berikut :

1. Escherichia coli

Bakteri *Escherichia coli* (*E. coli*) merupakan mikrobia yang berperan penting dalam dunia mikrobiologi karena sering dijadikan model dalam mempelajari prinsip dari sistem biologi. Bakteri *E. coli* adalah anggota *family Enterobacteriaceae* yang termasuk dalam genus *Escherichia*. Bakteri ini memiliki bentuk batang, bersifat Gram negatif, anaerob fakultatif, tidak menghasilkan spora, bersifat motil dan mampu memfermentasi berbagai macam karbohidrat dengan produksi asam dan gas.

E. coli merupakan bakteri “*Enterics*” yang berada di usus manusia dan banyak hewan mamalia (Lebofe & Pierece, 2011). Jadi bakteri ini merupakan flora normal usus manusia. Akan tetapi, bakteri ini juga bisa menjadi patogen jika jumlahnya meningkat dan berada di luar habitatnya sehingga bakteri ini disebut juga oportunistis. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Afrilia (2014) menunjukkan hasil 9% sampel urin 20 penderita ISK disebabkan oleh *Escherichia coli*.

2. *Enterobacter*

Genus *Enterobacter* merupakan anggota family *Enterobacteriaceae*. Saat ini terdapat 15 spesies anggota genus *Enterobacter* yaitu *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. gergoviae*, *E. sakazakii*, *E. cowanii*, *E. hormaechei*, *E. taylorae*, *E. asburiae*, *E. intermedius*, *E. amnigenus*, *E. dissolvens*, *E. kobei*, *E. pyrinus*, dan *E. nimipressuaralis*. Akan tetapi 7 spesies terakhir yang infeksiya kepada manusia belum diketahui sedangkan 8 diantaranya sudah diketahui. (Goldman & Green, 2009).

Genus *Enterobacter* memiliki bentuk batang, Gram negatif, motil dengan flagel peritrik, fakultatif anaerob, mampu memfermentasi glukosa dengan produksi asam dan gas. Spesies anggota genus *Enterobacter* banyak ditemukan di lingkungan termasuk air, limbah, sayuran dan tanah dan merupakan bakteri patogen nosokomial yang lebih tahan terhadap desinfektan dan antimikroba dibanding dengan anggota lain dari *Enterobacteria*.

3. *Citrobacter*

Genus *Citrobacter* merupakan anggota family *Enterobacteriaceae*. Saat ini ada 11 spesies anggota genus *Citrobacter* yang diketahui, yaitu : *C. koseri*, *C. freundii*, *C. amalonaticus*, *C. farmeri*, *C. youngae*, *C. braakti*, *C. gillanii*, *C. muralinae*, *C. werkmanii*, *C. sedlakii*, dan *C. rodentium* (O'Hara *et al.*, 1995). Anggota genus *Citrobacter* memiliki bentuk batang Gram negatif, motil dengan flagel peritrik, laktosa fermenter cepat, tapi beberapa isolat *C. freundii* merupakan laktosa fermenter lambat, mampu mereduksi sulfur (Hart, 2006). Anggota genus *Citrobacter* merupakan flora normal usus manusia dan hewan lainnya dan tersebar luas di lingkungan (Hart, 2006). Meskipun merupakan flora normal, tetapi juga merupakan patogen oportunistik sehingga ketika jumlahnya banyak atau berada di luar habitatnya akan menyebabkan penyakit.

4. *Klebsiella*

Genus *Klebsiella* merupakan anggota *family Enterobacteriaceae* yang berbentuk batang gram negatif, berkapsul, non motil, tidak berspora dan fakultatif anaerob (Lebofe & Pierce, 2011). Anggota genus *Klebsiella* juga memfermentasi berbagai macam gula, kebanyakan strain mampu menghidrolisis urea secara lambat dan mampu menggunakan sitrat sebagai sumber karbon (Hart, 2006).

Koloni *Klebsiella* ketika dikultur pada media MC akan menghasilkan koloni dengan ukuran yang besar, mukoid (berlendir) dan berwarna merah (Koneman et al., 1992). Hal ini mengindikasikan bahwa genus *Klebsiella* mampu memfermentasi laktosa. Bakteri *Klebsiella* merupakan bakteri berkapsul. Kapsul merupakan lapisan lendir yang terdiri dari polisakarida, polipeptida dan glikoprotein yang berada disekitar sel dan berfungsi melindungi sel dari aktifitas fagositosis dari inang (Harley & Prescott, 2002).

5. *Proteus*

Genus *Proteus* merupakan anggota *family Enterobacteriaceae*. Saat ini ada 4 spesies anggota genus *Proteus* yaitu: *P. mirabilis*, *P. myxofaciens*, *P. penneri*, dan *P. vulgaris* (Hawkey, 2006). *Proteus* memiliki bentuk batang lurus, gram negatif, motil dengan flagel peritrik, anaerob fakultatif, oksidase negatif, MR positif, mampu menghidrolisis urea. Anggota genus *Proteus* memiliki kemampuan secara berkala melakukan migrasi pada medium agar, proses migrasi ini merupakan karakteristik dari *Proteus* yang disebut *swarming motility* (Leboffe & Pierce, 2011).

Infeksi yang paling umum disebabkan oleh genus *Proteus* adalah infeksi saluran kemih. Spesies anggota genus *Proteus* yang sering menyebabkan infeksi saluran kemih adalah *P. mirabilis* (de Champ, 2000). *P. mirabilis* merupakan patogen nosokomial yang sering menyebabkan infeksi saluran kemih, dengan kemampuannya menghasilkan urease yang akan memecah urea dan akan menyebabkan lingkungan menjadi alkali sehingga akan memicu terjadinya batu ginjal (Leboffe & Pierce, 2011).

C. Resistensi Bakteri

Sejak awal penemuannya oleh Alexander Fleming pada tahun 1928, antibiotika telah memberikan kontribusi yang efektif dan positif terhadap kontrol infeksi bakteri pada manusia dan hewan. Namun, sejalan dengan perkembangan dan penggunaannya tersebut, banyak bukti atau laporan yang menyatakan bahwa bakteri-bakteri patogen menjadi resisten terhadap antibiotik. Resistensi ini menjadi masalah kesehatan utama. Penggunaan antibiotika ini (pada manusia dan hewan) akan menghantarkan munculnya mikroorganisme resisten, tidak hanya mikroba sebagai target antibiotik tersebut, tetapi juga mikroorganisme lain yang memiliki habitat yang sama dengan mikroorganisme target (Naim, 2008).

Terdapat beberapa mekanisme yang dilakukan mikroorganisme untuk dapat memunculkan resistensi terhadap obat. Mekanisme tersebut antara lain :

- a) Mikroorganisme memproduksi enzim yang dapat menghancurkan obat yang aktif. Misalnya : *Staphylococcus* resisten terhadap penicillin G, memproduksi beta lactamase yang menghancurkan obat.

- b) Mikroorganisme merubah permeabilitas mereka terhadap obat. Tetrasiklin terakumulasi dalam bakteri yang peka, namun tidak pada bakteri yang resisten. Resistensi terhadap polimiksin berhubungan terhadap perubahan permeabilitas alami terhadap obat.
- c) Mikroorganisme menghasilkan perubahan target struktural dari obat.
- d) Mikroorganisme menghasilkan perubahan jalur metabolik yang memotong reaksi yang dihambat oleh obat.
- e) Mikroorganisme menghasilkan perubahan enzim yang masih dapat melakukan fungsi metaboliknya tapi lebih sedikit terkena pengaruh obat daripada enzim pada organisme yang peka.

1. Multi-drug Resistance Organism (MDRO)

MDRO adalah bakteri yang resisten terhadap tiga atau lebih kelas antimikroba yang berbeda. MDRO dapat menyebabkan kesulitan terapi serta menimbulkan infeksi lokal dan sistemik yang serius dan melemahkan bahkan mengancam jiwa. MDRO yang paling umum tersebut dibawah ini.

1. *Methicillin Resistant S.aureus* (MRSA)

MRSA adalah satu jenis *Staphylococcus* yang resisten terhadap semua antibiotik beta laktam, termasuk penisilin, cephalosporin, dan chepamicin. MRSA juga resisten terhadap penisillin semisintetik seperti methicillin, oxacillin, atau nafcillin.

2. *Vancomycin Resistant Enterococcus* (VRE)

Enterococcus adalah bakteri yang biasanya terdapat pada traktus gastrointestinal dan saluran kemih pada wanita. *Enterococcus* dapat menyebabkan infeksi pada luka, aliran darah dan traktus urinarius. Saat *Enterococcus* menimbulkan infeksi,

maka infeksi diobati dengan vancomycin. Belakangan ini menjadi resisten pada vancomycin sehingga menimbulkan peningkatan VRE. Dua organisme yang paling banyak menimbulkan VRE adalah *Enterococcus faecalis* dan *Enterococcus faecium*.

3. *Extended Spectrum Beta Lactamase Producers* (ESBL)

Organisme ini memiliki kemampuan memproduksi enzim *extended spectrum beta lactamase* yang membuatnya sangat resisten terhadap agen *extended spectrum beta lactamase* seperti penicillin, cephalosporin, dan monobactam. *Klebsiella* spp., *E.coli*, *P. aeruginosa* dan *enterobacteriaceae* termasuk dalam kelompok ini.

4. *Acinetobacter baumannii*

Merupakan basil Gram negatif yang ditemukan di tanah, air dan manusia. *A. baumannii* memiliki kemampuan untuk bertransmisi antar manusia serta menimbulkan wabah jangka panjang. *A. baumannii* resisten terhadap beberapa kelas antibiotik seperti antipseudomonal cephalosporin (ceftazidim dan cefepim), antipseudomonal carbapenem (imipenem atau meropenem), ampicillin, fluorokuinolon (ciprofloxacin atau levofloxacin) dan aminoglikosida (gentamicin dan amikacin).

5. *Clostridium difficile* (C-diff)

Clostridium difficile adalah penyebab terbanyak diare karena infeksi yang terkait dengan rumah sakit. C-diff adalah organisme pembentuk spora yang mudah menyebar di lingkungan. Pengguna desinfektan pada rumah sakit akan mematikan organisme vegetatif tapi tidak sporanya. Bakteri ini biasanya ditemukan di traktus gastrointestinal.

6. *K.pneumonia carbapenemase*

Bakteri ini memproduksi carbapenemase, yaitu suatu enzim beta laktamase yang memediasi resistensi terhadap cephalosporin spektrum luas dan juga antibiotik jenis carbapenem (imipenem, ertapenem, meropenem). Kolonisasi bakteri ini dapat terjadi pada luka, kulit yang sehat, usus, dan trakrus respiratorius pasien dan pekerja kesehatan.

D. Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian terhadap aktivitas antibakteri dapat dilakukan dengan dua metode pokok yaitu dilusi dan difusi. Penting sekali menggunakan metode standar untuk mengendalikan semua faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikrobia.

1. Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri uji dan diinkubasi. Tahap akhir dari metode dilusi antimikroba dilarutkan dengan kadar yang menghambat atau mematikan. Uji kepekaan dengan cara dilusi agar memiliki kelemahan yaitu membutuhkan waktu yang lama dan penggunaannya dibatasi pada penggunaan tertentu saja. Uji kepekaan dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis dan jarang dipakai, namun kini ada cara yang lebih sederhana dan banyak dipakai, yaitu menggunakan *microdilution plate*. Keuntungan uji mikrodilusi cair adalah uji ini memberi hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antimikroba yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri (Jawetz *et al*, 2005).

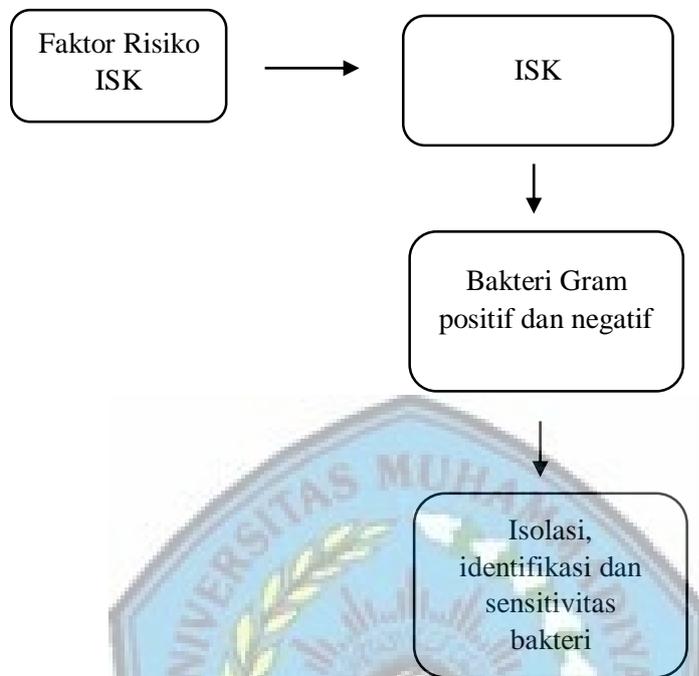
2. Metode Difusi

Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar. Cakram kertas berisi sejumlah tertentu obat ditempatkan pada permukaan medium padat yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji pada permukaannya. Setelah inkubasi, diameter zona hambatan sekitar cakram digunakan untuk mengukur kekuatan hambatan obat terhadap bakteri uji. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan bakteri (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekular dan stabilitas obat). Meskipun demikian, standarisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik (Jawetz *et al*, 2005).



E. Kerangka Teori

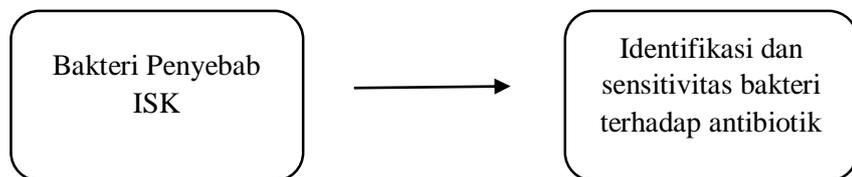
Kerangka teori penelitian seperti Gambar 1.



Gambar 1. Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian seperti Gambar 2.



Gambar 2. Kerangka Konsep