

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Infeksi Saluran Kemih

#### 2.1.1. Definisi

Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan istilah umum yang dipakai dalam menunjukkan keberadaan mikroorganisme dalam urin. Adanya bakteri dalam urin disebut bakteriuria. Bakteriuria bermakna menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme murni lebih dari  $10^5$  *colony forming units* pada biakan urin. Bakteriuria bermakna tanpa disertai manifestasi klinis ISK disebut bakteriuria asimtomatik. Sebaliknya bakteriuria bermakna disertai manifestasi klinis disebut bakteriuria simptomatik. Infeksi saluran kemih dibagi berdasarkan lokasinya yaitu saluran kemih atas dan bawah.<sup>14</sup>

#### 2.1.2. Etiologi

Umumnya ISK disebabkan oleh mikroorganisme tunggal seperti:<sup>14</sup>

- *Escherichia coli* merupakan mikroorganisme yang paling sering diisolasi dari pasien ISK
- Mikroorganisme lain yang sering ditemukan adalah *Proteus spp*, *Klebsiella spp* dan *Staphylococcus* dengan koagulase negatif
- Infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas* jarang ditemukan kecuali pasca katerisasi

#### 2.1.3. Patogenesis Patogen Urin pada ISK

Patogenesis bakteriuria asimtomatik menjadi simptomatik dengan presentasi klinis tergantung patogenesis bakteri dan status kesehatan pasien<sup>14</sup>

1. Peranan patogenesis bakteri, meliputi peranan perlekatan bakteri pada mukosa dan peranan faktor virulensi lainnya seperti toksin *Escherichia coli* dan *fimbriae*.

2. Peranan status kesehatan pasien meliputi faktor predisposisi dan status imunologi dari pasien.

#### **2.1.4. Manifestasi Klinis ISK**

Manifestasi yang muncul antara lain demam ( $39,5^{\circ}$ - $40,5^{\circ}$ C), disertai gejala menggigil, sakit pinggang. Manifestasi ini sering didahului gejala-gejala ISK bawah (sistitis); ISK bawah (sistitis) antara lain sakit suprapubik, polaksiuria, nokturia, disuria, stranguria. Sedangkan pada sindrom uretra akut (SUA), manifestasinya sulit dibedakan dengan sistitis. Sering ditemukan pada perempuan usia 20-50 tahun.<sup>14</sup>

#### **2.1.5. Pemeriksaan Penunjang dan Diagnosis ISK**

Analisis urin rutin pemeriksaan mikroskopik urin segar, kultur urin serta jumlah bakteri/ml urin merupakan protokol standar untuk pendekatan diagnosis ISK.<sup>14</sup>

Pemeriksaan lainnya seperti pencitraan ginjal (*renal imaging*). Namun pemeriksaan ini tidak boleh rutin dan harus berdasarkan indikasi klinis kuat seperti USG, radiografi (fotopolos perut, pielografi IV, sistogram miksi) dan isotop *scanning*.<sup>14</sup>

#### **2.1.6. Tatalaksana**

##### **ISK bawah**

Prinsip manajemen meliputi asupan cairan yang banyak, antibiotik yang adekuat dan terapi simptomatik antara lain dengan antibiotik tunggal seperti ampisilin 300 mg, trimetropim 200 mg. Bila infeksi menetap disertai memperlihatkan kelainan urinalisis diperlukan terapi konvensional selama 5-10 hari. Pada SUA dengan jumlah bakteri  $10^3$ - $10^5$  diperlukan antibiotik yang adekuat. Untuk yang anaerob diberikan antibiotik yang sesuai seperti kuinolon.<sup>14</sup>

## **ISK atas**

Pada pielonefritis akut, umumnya pasien memerlukan rawat inap untuk menjaga status hidrasi dan untuk terapi antibiotik parenteral paling sedikit selama 48 jam.<sup>14</sup>

*The infection disease society of America* menganjurkan satu dari tiga alternatif terapi antibiotik IV sebagai terapi awal 72 jam sebelum diketahui mikroorganismenya sebagai penyebabnya seperti flourokuinolon, aminoglikosida dengan atau tanpa ampisilin dan sefalosporin spektrum luas.<sup>14</sup>

## **2.2. Bakteri**

### **2.2.1. Definisi**

Bakteri adalah salah satu golongan organisme prokariotik (tidak mempunyai selubung inti). Bakteri sebagai makhluk hidup tentu memiliki informasi genetik berupa DNA, tapi tidak terlokalisasi dalam tempat khusus (nukleus) dan tidak ada membran inti. DNA pada bakteri berbentuk sirkuler, panjang dan biasa disebut nukleoid. DNA bakteri tidak mempunyai intron dan hanya tersusun atas ekson saja. Bakteri juga memiliki DNA ekstrakromosomal yang tergabung menjadi plasmid yang berbentuk kecil dan sirkuler.<sup>15</sup>

### **2.2.2. Klasifikasi**

Bakteri dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara. Salah satu klasifikasi yang paling sering digunakan adalah dengan menggunakan pewarnaan Gram. Pewarnaan Gram adalah prosedur mikrobiologi dasar untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri. Pewarnaan Gram ditemukan oleh H.C.J. Gram, seorang histologis berkebangsaan Denmark, pada tahun 1884. Prosedur pewarnaan Gram dimulai dengan pemberian pewarna basa, kristal violet. Larutan iodine kemudian ditambahkan; semua bakteri akan terwarnai biru pada fase ini. Sediaan kemudian diberi alkohol. Sel Gram positif akan tetap mengikat senyawa kristal violet-iodine sehingga bewarna biru, sedangkan Gram negatif akan hilang warnanya oleh alkohol. Sebagai langkah terakhir, *counterstain* (misalnya safranin yang berwarna merah) ditambahkan sehingga sel Gram negatif yang tidak berwarna akan

mengambil warna kontras; sedangkan sel Gram positif terlihat dalam warna biru keunguan (violet).<sup>16</sup> Perbedaan ini terjadi karena perbedaan penyusunan peptidoglikan pada struktur dinding selnya. Berdasarkan pewarnaan Gram, bakteri digolongkan menjadi dua yaitu Gram positif dan negatif. Berikut akan dipaparkan mengenai bakteri Gram negatif.

### 2.2.3. Bakteri Gram Negatif

Golongan ini hanya memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis (5-10 nm)<sup>1</sup> dengan komposisi utama: lipoprotein, membran luar dan lipopolisakarida.<sup>3</sup> Membran luar pada Gram negatif juga memiliki sifat hidrofilik, namun komponen lipid pada dinding selnya justru memberikan sifat hidrofobik. Selain itu, terdapat saluran spesial terbuat dari protein yang disebut *Porins* yang berfungsi sebagai tempat masuknya komponen hidrofilik seperti gula dan asam amino yang penting untuk kebutuhan nutrisi bakteri.<sup>16</sup> Lipoprotein mengandung 57 asam amino yang merupakan ulangan sekuen 15 asam amino yang saling bertaut dengan ikatan peptida dengan residu asam diaminopimelic dari sisi tetrapeptida rantai peptidoglikan. Komponen lipidnya terdiri dari *diglyseride thioether* yang terikat pada sistein terminal. Lipoprotein merupakan komponen yang mendominasi dinding sel Gram negatif dan berfungsi sebagai penstabil membran luar dan tempat perlekatan pada lapisan peptidoglikan. Membran luarnya merupakan struktur *bilayer*; komposisi lembar dalamnya mirip dengan membran sitoplasma, hanya saja fosfolipid pada lapisan luarnya diganti dengan molekul lipopolisakarida (LPS).<sup>16</sup> Selain itu, terdapat ruang antara membran dalam dengan membran luarnya yang disebut ruang periplasma, terdiri dari lapisan murein dan larutan protein mirip gel (protein pengikat substrat tertentu, enzim hidrolitik, dan enzim detoksifikasi).<sup>15</sup>

LPS dari dinding sel Gram negatif terdiri dari lipid kompleks yang disebut lipid A, dimana melekat polisakarida yang terangkai dengan pusat dan ujung dari unit pengulangan, Inti polisakarida dan antigen O. LPS terikat pada membran luar dengan ikatan hidrofobik. LPS disintesis pada membran sitoplasma dan dibawa ke posisi akhir di sebelah luar.<sup>15</sup> Lipopolisakarida berfungsi sebagai antigen (Antigen

O pada rantai karbohidratnya) dan toxin (Endotoksin yang berasal dari komponen lipid A).<sup>15</sup>

#### 2.2.4. Pertumbuhan dan Reproduksi

Semua bakteri berkembang biak melalui pembelahan biner (aseksual) dimana dari satu sel membelah menjadi dua sel yang identik. Beberapa bakteri dapat membentuk struktur reproduktif yang lebih kompleks yang memfasilitasi penguraian dua sel yang baru terbentuk. Contoh bakteri yang seperti itu antara lain *fruiting body formation* oleh *Myxococcus* dan *erial hyphae formation* oleh *Streptomyces*.

Dalam laboratorium, bakteri dikembangkan melalui dua metode, solid dan liquid. Media pertumbuhan solid seperti piring agar digunakan untuk mengisolasi kultur murni dari bakteri yang diinginkan. Jika kita menginginkan biakan dalam jumlah yang besar, maka kita bisa menggunakan media liquid. Dalam media pertumbuhan ini, sel biakan dapat dengan mudah berkembang biak (membelah diri) dibandingkan dengan media solid, meskipun cukup sulit bagi kita jika kita ingin mengisolasi sel individu. Dalam kedua media tersebut, terdapat nutrisi bagi sel dalam jumlah yang terbatas sehingga dapat memudahkan kita dalam mempelajari siklus sel bakteri. Keterbatasan ini dapat diatasi dengan pemberian chemostat yang dapat mempertahankan kultur bakteri dibawah kondisi *steady-state* dengan cara memberikan nutrisi secara kontinu dan membuang hasil buangnya.

Pertumbuhan bakteri yang terkontrol akan melewati tiga fase yang berbeda. Biasanya semua kultur bakteri dimulai dari penyediaan kumpulan bakteri yang akan dikembangkan lalu diencerkan dalam media segar. Selanjutnya, masuklah koloni tersebut ke dalam fase pertama, yaitu lag phase. Lag phase adalah fase pertumbuhan lambat. Hal ini disebabkan oleh kebutuhan bakteri untuk beradaptasi dengan lingkungannya demi mencapai fase pertumbuhan cepat. Lag phase memiliki tingkat biosintetik tinggi dimana enzim yang dibutuhkan untuk mencerna berbagai macam substrat dihasilkan dalam jumlah yang banyak. Fase kedua adalah log phase (Fase logaritmik), dikenal juga dengan fase eksponensial.

Fase ini ditandai dengan pertumbuhan yang sangat cepat secara eksponensial. Tingkat dimana sel berkembang biak pada fase ini disebut sebagai *growth rate* (*k*). Waktu yang dibutuhkan sel untuk membelah diri menjadi dua bagian dalam fase ini disebut sebagai *generation time* (*g*). Selama log phase, nutrisi dicerna pada kecepatan maksimal sampai semuanya habis. Lalu, masuklah koloni tersebut ke dalam fase ketiga, fase stasioner. Fase ini ditandai dengan habisnya nutrisi yang tersedia. Sel mulai menghentikan aktivitas metaboliknya serta menghancurkan protein nonesensial yang mereka miliki. Fase stasioner merupakan masa transisi dari perkembangan yang sangat cepat menuju masa dormansi. Fase terakhir yang dilewati bakteri adalah fase penurunan. Setelah periode waktu pada fase stasioner yang bervariasi pada tiap organisme dan kondisi kultur, kecepatan kematian meningkat sampai mencapai tingkat yang tetap. Sering kali setelah mayoritas sel mati, kecepatan kematian menurun drastis, sehingga sejumlah kecil sel yang hidup akan bertahan selama beberapa bulan atau tahun.<sup>15</sup>

## **2.3. Bakteri yang Menyebabkan ISK**

### **2.3.1. *Enterobacteriaceae***

*Enterobacteriaceae* adalah bakteri yang hidup di usus besar manusia dan hewan, tanah, air dan dapat pula ditemukan pada komposisi material. Sebagian bakteri enterik ini tidak menimbulkan penyakit pada *host* bila bakteri tetap berada di dalam usus besar, tetapi pada keadaan-keadaan dimana terjadi perubahan pada *host* atau bila ada kesempatan memasuki bagian tubuh yang lain, banyak diantara bakteri ini mampu menimbulkan penyakit pada tiap jaringan tubuh manusia. Organisme-organisme di dalam famili ini pada kenyataannya mempunyai peranan penting di dalam infeksi nosokomial misalnya sebagai penyebab infeksi saluran kemih, infeksi pada luka, dan infeksi lainnya.<sup>17</sup>

#### **2.3.1.1. Morfologi**

*Enterobacteriaceae* adalah bakteri berbentuk batang pendek dengan ukuran 0,5  $\mu\text{m}$  x 3,0  $\mu\text{m}$  Gram negatif, tidak berspora, gerak positif dengan flagel peritrikk

(*Salmonella*, *Proteus*, *Escherichia*) atau gerak negatif (*Shigella*, *Klebsiella*), mempunyai kapsul/selubung yang jelas seperti pada *Klebsiella* atau hanya berupa selubung tipis pada *Escherichia* atau tidak berkapsul sama sekali. Sebagian besar spesies mempunyai fili atau fimbriae yang berfungsi sebagai alat perlekatan dengan bakteri lain.<sup>17</sup>

### 2.3.1.2. Biakan dan Cara Pertumbuhan

Sifat biakan bakteri enterik adalah sebagai berikut :

Koloni bakteri biasanya basah, halus, keabu-abuan, permukaannya licin. Hemolisis yaitu bila ada tipe beta. Pada perbenihan cair tumbuh secara difus.

Macam-macam perbenihan yang dipakai untuk isolasi bakteri enterik adalah :

#### 1. Diferensial

Agar Mc.Conkey, agar *Eosin Methylene Blue*, agar *Desoxycholate*. Pada perbenihan ini hampir semua jenis bakteri tumbuh.

#### 2. Selektif

Agar *Salmonella-Shigella*, agar *Desoxycholate citrat*. Perbenihan ini khusus untuk mengisolasi bakteri usus patogen.

#### 3. Persemaian

Kaldu GN, kaldu selenit, kaldu tetrathionat. Bakteri usus patogen tumbuh lebih subur.

Ciri pertumbuhan : Pada pola peragian karbohidrat dan aktivitas dekarboksilase asam amino, serta enzim lain biasanya digunakan dalam pembedaan biokimia. Beberapa tes misalnya pembentukan indol dari Triptofan, biasanya digunakan untuk pengenalan cepat, sementara yang lain misalnya reaksi Voges-Proskauer (Pembentukan asetil-metilkarbinol dari dekstrosa) biasanya lebih jarang digunakan.<sup>17</sup>

### 2.3.1.3. Daya Tahan Bakteri

Bakteri enterik tidak membentuk spora, mudah dimatikan dengan desinfektan konsentrasi rendah. Zat-zat seperti fenol, formaldehid,  $\beta$ -glutaraldehid, komponen halogen bersifat bakterisid.

Pemberian klor pada air dapat mencegah penyebaran bakteri enterik, khususnya bakteri penyebab penyakit tifus, dan penyakit usus lain. Bakteri enterik toleran terhadap garam empedu dan zat warna bakteriostatik, sehingga zat-zat ini dipakai dalam perbenihan untuk isolasi primer. Toleran terhadap dingin, hidup berbulan-bulan di dalam es. Peka terhadap kekeringan, menyukai suasana yang cukup lembab, mati pada pasteurisasi.<sup>17</sup>

#### **2.3.1.4. Struktur Antigen**

Karakterisasi antigen berperan penting di dalam epidemiologi dan klasifikasi, khususnya pada genus tertentu seperti pada *Salmonella-Shigella*. Komponen utama sel bakteri adalah; antigen somatik (O), antigen flagel (H), dan antigen kapsul (K).<sup>17</sup>

#### **2.3.1.5. Kolkisin (bakteriosin)**

Banyak organisme Gram negatif menghasilkan bakteriosin. Zat-zat bakterisidal ini dihasilkan oleh strain bakteri tertentu yang aktif terhadap strain bakteri lain dari spesies yang sama atau spesies yang serumpun. Pembentukannya dikendalikan oleh plasmid. Kolkisin dihasilkan oleh *E. coli*, mersasin oleh *Serratia*, dan piosin oleh *Pseudomonas*. Strain yang menghasilkan bakteriosin resisten terhadap bakteriosinnya sendiri, karena itu bakteriosin dapat digunakan untuk menentukan tipe organisme.<sup>17</sup>

#### **2.3.1.6 Toksin dan Enzim**

Sebagian besar bakteri Gram negatif memiliki lipopolisakarida kompleks pada dinding selnya. Zat ini suatu endotoksin, mempunyai efek patofisiologis. Banyak bakteri Gram negatif menghasilkan eksotoksin yang penting dalam klinik.<sup>17</sup>



### **1. *Escherichia coli***

Bakteri ini berbentuk batang pendek, gemuk, berukuran 2,4  $\mu\text{m}$  x 0,4  $\mu\text{m}$  sampai 0,7  $\mu\text{m}$  Gram negatif, tak bersimpai, bergerak aktif dan tidak berspora.<sup>17</sup>

#### **Patogenesis**

*E. coli* adalah penyebab yang paling umum dari infeksi saluran kemih dan merupakan penyebab infeksi saluran kemih pertama pada kira-kira 90% wanita muda. Gejala dan tanda-tandanya antara lain sering kencing, disuria, hematuria, dan piuria. Nyeri pinggang berhubungan dengan infeksi saluran kemih bagian atas. Tak satupun dari gejala atau tanda-tanda ini bersifat khusus untuk bakteri *E. coli*. Infeksi saluran kemih dapat mengakibatkan bakteremia dengan tanda-tanda khusus sepsis.<sup>17</sup>

*E. coli* yang nefropatogenik secara khas menghasilkan hemolisin. Kebanyakan infeksi disebabkan oleh *E. coli* dengan sejumlah kecil tipe antigen O. Antigen K tampaknya penting dalam patogenesis infeksi saluran atas. Pielonefritis berhubungan dengan jenis *philus* khusus, *philus* P yang mengikat zat golongan darah P.

Infeksi saluran kemih misalnya sistitis, pielitis dan pielonefritis. Infeksi dapat terjadi akibat sumbatan saluran kemih karena adanya pembesaran prostat, batu dan kehamilan.

*E. coli* yang biasa menyebabkan infeksi saluran kemih ialah jenis 01, 2, 4, 6, dan 7. Jenis-jenis pembawa antigen K dapat menyebabkan timbulnya pielonefritis.<sup>17</sup>

### **2. *Klebsiella pneumoniae***

*Klebsiella pneumoniae* kadang-kadang menyebabkan infeksi saluran kemih dan bakteremia dengan lesi fokal pada pasien yang lemah.

Ditemukan pada selaput lendir saluran napas bagian atas, usus dan saluran kemih dan alat kelamin. Tidak bergerak, bersimpai, tumbuh pada perbenihan biasa dengan membuat koloni berlendir yang besar yang daya lekatnya berlainan.<sup>17</sup>

### **3. *Enterobacter aerogenes***

Organisme ini mempunyai kapsul yang kecil, dapat hidup bebas seperti dalam saluran usus, serta menyebabkan saluran kemih dan sepsis. Infeksi saluran kemih terjadi melalui infeksi nosokomial.<sup>17</sup>

### **4. *Proteus mirabilis***

Bakteri ini adalah bakteri patogen oportunistis. Dapat menyebabkan infeksi saluran kemih atau kelainan bernanah seperti abses, infeksi luka, infeksi telinga atau saluran napas. Spesies *Proteus* dapat menyebabkan infeksi pada manusia hanya bila bakteri itu meninggalkan saluran usus. Spesies ini ditemukan pada infeksi saluran kemih dan menyebabkan bakteremia, pneumonia dan lesi fokal pada penderita yang lemah atau pada penderita yang menerima infus intravena. *Proteus mirabilis* menyebabkan infeksi saluran kemih dan kadang-kadang infeksi lainnya. Karena itu, pada infeksi saluran kemih oleh *Proteus*, urine bersifat basa, sehingga memudahkan pembentukan batu dan praktis tidak mungkin mengasamkannya. Pergerakan cepat oleh *Proteus* mungkin ikut berperan dalam invasinya terhadap saluran kemih. Spesies *Proteus* menghasilkan urease mengakibatkan hidrolisis urea yang cepat dengan pembebasan amonia.<sup>17</sup>

#### **2.3.2. *Pseudomonas aeruginosa***

Bakteri ini sering dihubungkan dengan penyakit pada manusia organisme ini dapat merupakan penyebab 10-20% infeksi nosokomial. Sering diisolasi dari penderita yang neoplastik, luka dan luka bakar yang berat. Bakteri ini juga dapat menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan bagian bawah, saluran kemih, mata dan lain-lainnya.<sup>17</sup>

##### **2.3.2.1. Morfologi**

Batang Gram negatif, 0,5-1,0 x 3,0-4,0  $\mu\text{m}$ . Umumnya mempunyai flagel polar, tetapi kadang-kadang 2-3 flagel. Bila tumbuh pada perbenihan tanpa sukrosa terdapat lapisan lendir polisakarida ekstraseluler. Struktur dinding gel sama dengan famili *Enterobacteriaceae*. Galur yang diisolasi dari bahan klinik sering mempunyai pili untuk perlekatan pada permukaan gel dan memegang peranan penting dalam resistensi terhadap fagositosis.<sup>17</sup>

### 2.3.2.2. Pertumbuhan

*Pseudomonas aeruginosa* tumbuh baik pada suhu 37-42°C ; pertumbuhannya pada suhu 42°C membantu membedakan spesies ini dari spesies *Pseudomonas* lain. Bakteri ini oksidase positif dan tidak meragi karbohidrat, tetapi banyak galur mengoksidasi glukosa. Pengenalan biasanya berdasarkan morfologi koloni, sifat oksidase positif, adanya daya pigmen yang khas dan pertumbuhannya pada suhu 42°C. Untuk membedakan *Pseudomonas aeruginosa* dengan yang lain berdasarkan aktivitas biokimiawi, dibutuhkan pengujian dengan berbagai substrat.<sup>17</sup>

### 2.3.2.3. Struktur antigen dan toksin

Pili (fimbriae) menjulur dari permukaan gel dan membantu pelekatan pada gel epitel inang. Simpai polisakarida membentuk koloni mukoid yang terlihat pada biakan dari penderita penyakit fibrosis kistik. *Pseudomonas aeruginosa* dapat ditentukan tipenya berdasarkan tipe lipopolisakarida dan kepekaannya terhadap piosin (bakteriosin). Kebanyakan isolat *Pseudomonas aeruginosa* dari infeksi klinis menghasilkan enzim ekstrasel, termasuk elastase, protease dan dua hemolisin yaitu suatu fosfolipase C yang tidak tahan panas dan suatu glikolipid yang tahan panas.<sup>17</sup>

Banyak galur *Pseudomonas aeruginosa* yang menghasilkan eksotoksin A, yang menyebabkan nekrosis jaringan dan dapat mematikan hewan bila disuntikkan dalam bentuk murni. Toksin ini menghambat sintesis protein dengan cara kerja yang sama dengan cara kerja toksin difteria, meskipun struktur kedua toksin itu tidak sama. Antitoksin terhadap eksotoksin A ditemukan dalam beberapa serum

manusia, termasuk serum penderita yang telah sembuh dari infeksi *Pseudomonas aeruginosa* yang berat.<sup>17</sup>

#### **2.3.2.4. Patogenesis**

*Pseudomonas aeruginosa* bersifat patogen bila masuk ke daerah yang fungsi pertahanannya abnormal, misalnya bila selaput mukosa dan kulit "robek" karena kerusakan kulit langsung; pada pemakaian kateter intravena atau kateter air kemih; atau bila terdapat netropenia, misalnya pada kemoterapi kanker. Bakteri melekat dan mengkoloni selaput mukosa atau kulit dan menginvasi secara lokal dan menimbulkan penyakit sistemik. Proses ini dibantu oleh pili, enzim dan tosin. Lipopolisakarida berperan langsung yang menyebabkan demam, syok, oliguria, leukositosis, dan leukopenia, *disseminated intravascular coagulation* dan *respiratory distress syndrome*.<sup>17</sup>

#### **2.3.2.5. Gambaran Klinis**

*Pseudomonas aeruginosa* menimbulkan infeksi pada saluran kemih bila masuk bersama kateter dan instrumen lain atau dalam larutan untuk irigasi *P. aeruginosa* dapat dilihat pada bahan pewarnaan Gram.<sup>17</sup>

#### **2.3.2.6. Uji Diagnosis Laboratorium**

Untuk infeksi saluran kemih bahan dapat diambil dari urin. Sediaan apus terlihat batang Gram negatif. Biakan ditanam pada lempeng agar darah dan perbenihan diferensial yang biasa digunakan untuk menumbuhkan batang Gram negatif enterik.<sup>17</sup>

#### **2.3.2.7. Pengobatan**

Infeksi *Pseudomonas aeruginosa* yang penting dalam klinik tidak boleh diobati dengan terapi obat tunggal, karena keberhasilan terapi semacam itu rendah dan bakteri dapat dengan cepat menjadi resisten. Penisilin yang bekerja aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* adalah tikarsilin-mezlosilin dan piperasilin digunakan dalam kombinasi dengan aminoglikosida, biasanya gentamisin, tobramisin dan

amikasin. Obat lain yang aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* antara lain aztreonam, imipenem, kuinolon baru, termasuk siprofloksasin aktif melawan *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>17</sup>

#### **2.3.2.8. Epidemiologi dan Pengendalian**

*Pseudomonas aeruginosa* terutama merupakan patogen nosokomial dan metode untuk mengendalikan infeksi ini mirip dengan patogen untuk infeksi nosokomial yang lain. Karena *Pseudomonas* dapat tumbuh subur dalam lingkungan yang basah, perhatian yang khusus harus ditujukan pada bak cuci, bak air, pancoran, bak air panas dan daerah basah yang lain.

Untuk tujuan epidemiologi, strain dapat ditentukan tipenya berdasarkan kepekaan terhadap piosin dan imuno tipe lipopolisakarida.<sup>17</sup>

#### **2.4. Antibiotik**

Kemoterapi antimikroba dimulai pada tahun 1935, yaitu dengan penemuan sulfonamide. Pada tahun 1940, diketahui bahwa penisilin, yang ditemukan pada tahun 1929, dapat menjadi substansi terapeutik yang efektif. Selama 25 tahun kemudian, penelitian agen kemoterapi berkisar seputar substansi yang berasal dari mikroba yang dinamakan antibiotik. Antimikroba secara umum digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri.<sup>15</sup>

Antimikroba yang efektif secara klinis adalah yang menunjukkan toksisitas selektif.<sup>17</sup> Beberapa agen antimikroba, seperti penisilin, aminoglikosida, termasuk kuinolon<sup>18</sup> dapat membunuh mikroorganisme yang peka terhadapnya tanpa bantuan dari imunitas humoral atau selular. Dalam kasus bakteri, proses tersebut dinamakan aktivitas bakterisidal. Sedangkan agen lain, seperti sulfonamide dan tetrasiklin, secara reversibel menghambat proses metabolisme penting bakteri dan proses pembunuhan organisme yang menginfeksi inang bergantung pada pertahanan tubuh inang sendiri, yang dalam kasus bakteri disebut aktivitas bakteriostatik.<sup>19</sup>

Ukuran mendasar dari aktivitas *in vitro* dari agen antimikroba dalam melawan sebuah organisme adalah *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan *minimum lethal concentration* (MLC). MIC adalah jumlah paling sedikit untuk dapat mencegah pertumbuhan organisme pada kondisi standar. Sedangkan MLC adalah jumlah paling sedikit untuk membunuh inoculum yang telah ditetapkan terlebih dahulu persinya (biasanya 99,9%) dalam waktu yang diberikan.<sup>19</sup>

Secara umum, mekanisme kerja antimikroba dikelompokkan dalam lima kelompok utama:<sup>20</sup>

1. Antimikroba yang menghambat metabolisme sel mikroba
2. Antimikroba yang menghambat sintesis dinding sel
3. Antimikroba yang mengganggu keutuhan sel mikroba
4. Antimikroba yang menghambat sintesis protein sel mikroba
5. Antimikroba yang menghambat sintesis asam nukleat sel mikroba

#### **2.4.1. Kuinolon**

Dalam garis besarnya golongan kuinolon dapat dibagi menjadi dua kelompok<sup>21</sup>:

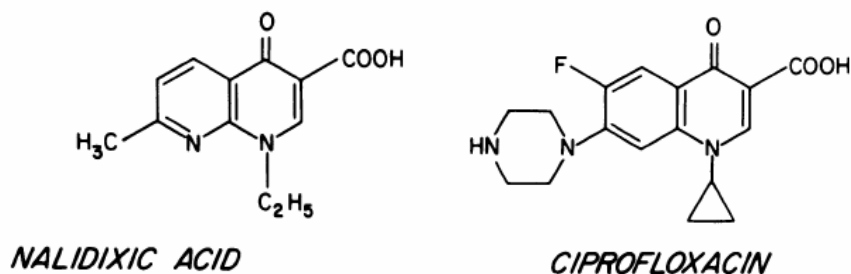
1. Kuinolon

Kelompok ini tidak mempunyai manfaat klinik untuk pengobatan infeksi sistemik karena kadarnya dalam darah terlalu rendah. Selain itu, daya antibakterinya agak lemah dan resistensi juga cepat timbul. Indikasi kliniknya terbatas sebagai antiseptik saluran kemih. Yang termasuk kelompok ini ialah asam nalidiksat dan asam pipemidat.

2. Fluorokuinolon

Kelompok ini disebut demikian karena adanya atom fluor pada posisi 6 dalam struktur molekulnya, seperti yang tampak pada Gambar 2.1. Daya antibakteri fluorokuinolon jauh lebih kuat dibandingkan kelompok kuinolon lama. Selain itu kelompok obat ini diserap dengan baik pada pemberian oral, dan beberapa derivatnya juga tersedia dalam bentuk parenteral sehingga dapat digunakan untuk penanggulangan infeksi berat khususnya yang disebabkan oleh kuman Gram negatif. Daya antibakterinya

terhadap kuman Gram positif relatif lemah. Yang termasuk golongan ini ialah siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, levofloksasin, fleroksasin, dll.



Gambar 2.1. Perbedaan Struktur Molekul antara Kuinolon (Nalidixic Acid) dan Fluorokuinolon (Ciprofloxacin)

Dalam beberapa tahun terakhir telah ditemukan fluorokuinolon baru yang mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman Gram positif (antara lain *S. pneumoniae* dan *S. aureus*) serta kuman atipik penyebab infeksi saluran napas bagian bawah (misalnya *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*). Daya anti bakterinya terhadap kuman Gram negatif sepadan dengan fluorokuinolon generasi terdahulu. Yang termasuk golongan kuinolon baru ini ialah moksifloksasin, gatifloksasin, dan gemifloksasin. Keuntungan ketiga obat ini ialah tersedia dalam bentuk parenteral untuk penyakit berat dan juga dalam bentuk oral sehingga peralihan obat parenteral ke oral dapat dilaksanakan dengan mudah. Hal ini menurunkan biaya rawat inap. Beberapa contoh fluorokuinolon antara lain:

**1. Siprofloksasin:** Obat ini mempunyai spektrum antibakteri yang sama seperti norfloksasin. Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang paling banyak digunakan karena availabilitasnya yang baik dalam bentuk oral dan intravena. Siprofloksasin diabsorpsi dengan baik melalui dosis oral dan cepat diekskresikan dari tubuh dalam kondisi

normal.<sup>22-24</sup> Siprofloksasin berguna dalam pengobatan infeksi *Pseudomonas* pada fibrosis kistik. Kadar serum yang dicapai efektif terhadap banyak infeksi sistem, kecuali infeksi berat yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap methicilin (MRSA), *Enterococcus* dan *Pneumococcus*. Siprofloksasin terutama berguna dalam mengobati infeksi-infeksi yang disebabkan oleh bermacam-macam *Enterobacteriaceae* dan basil Gram negatif lainnya. Siprofloksasin merupakan suatu alternatif terhadap obat-obat yang lebih toksik seperti aminoglikosid. Siprofloksasin bisa bekerja sinergistik bersama obat-obat beta-laktam.<sup>21</sup>

**2. Ofloksasin:** Seperti norfloksasin, ofloksasin terutama digunakan dalam pengobatan prostatitis yang disebabkan oleh *E. coli* dan penyakit-penyakit hubungan seksual kecuali sifilis. Ofloksasin bisa digunakan sebagai terapi alternatif pada penderita gonorea. Ofloksasin mempunyai beberapa manfaat dalam pengobatan infeksi kulit dan saluran napas bawah.<sup>21</sup>

**3. Gatifloksasin dan Moksifloksasin:** Kedua obat ini mempunyai daya anti bakteri yang baik terhadap bakteri Gram positif, Gram negatif, serta kuman-kuman atipik (*mycoplasma, chlamydia, dll*).<sup>21</sup>

#### **2.4.1.1. Mekanisme Kerja**

Antibiotik fluorokuinolon memasuki sel dengan cara difusi pasif melalui kanal protein terisi air (porins) pada membran luar bakteri. Secara intraselular, secara unik obat-obat ini menghambat replikasi DNA bakteri dengan cara mengganggu kerja DNA girase.<sup>21</sup> Pengikatan kuinolon pada enzim dan DNA untuk membentuk suatu kompleks menghambat langkah penggabungan kembali dan dapat menyebabkan kematian sel dengan menimbulkan keretakan DNA. Karena DNA girase adalah suatu target tersendiri untuk terapi antimikroba maka resistensi silang dengan antibiotik lain yang sering dipakai adalah jarang tetapi resistensi ini meningkat pada organisme yang resisten terhadap banyak obat.

Semua fluorokuinolon bersifat bakterisidal. Secara umum, efektif terhadap organisme-organisme Gram negatif seperti *Enterobacteriaceae, Pseudomonas,*



*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, *Chlamydia* dan *Mycobacterium* kecuali kompleks *M. avium* intrasel. Semua efektif dalam pengobatan gonore tetapi tidak efektif terhadap sifilis. Walaupun aktif terhadap beberapa organisme Gram positif, fluorokuinolon tidak boleh dipakai dalam pengobatan infeksi *Pneumococcus* atau *Enterococcus*. Aktivitas fluorokuinolon terhadap kuman-kuman anaerob buruk jika digunakan secara profilaksis sebelum operasi transuretral, fluorokuinolon menurunkan insidens infeksi saluran kemih postoperatif. Fluorokuinolon menjadi lebih sering digunakan sebagai terapi empiris infeksi saluran kemih setelah ditemukan peningkatan resistensi terhadap berbagai antibiotik lini pertama.<sup>6-8</sup>

#### **2.4.1.2. Mekanisme Resistensi<sup>13</sup>**

Resistensi terhadap fluorokuinolon telah tampak meningkat sejak penggunaannya sebagai terapi ISK. Banyak penelitian di luar negeri melaporkan peningkatan yang jelas mengenai resistensi fluorokuinolon. Sebagai contoh, di China, dari tahun 1998 sampai 2002, angka kejadian resistensi terhadap siprofloksasin meningkat secara terus menerus mulai dari 46,6% hingga 59,4%.<sup>9</sup> Di Spanyol sebesar 14,7%,<sup>10</sup> dan di Bangladesh sebesar 26%.<sup>11</sup>

Fluorokuinolon (dan kuinolon pertama) merupakan antimikroba yang secara langsung dapat menghambat sintesis DNA. Proses hambatan ini tampaknya terjadi oleh karena interaksi antara obat dengan kompleks yang terdiri dari DNA dan salah satu dari kedua enzim target, yaitu DNA girase dan topoisomerase IV.

Pada semua spesies, mekanisme resistensi fluorokuinolon meliputi satu atau dua dari tiga kategori utama, yaitu: perubahan dalam target obat dan perubahan dalam penetrasi obat untuk mencapai target. Belum pernah ditemukan adanya enzim yang dapat mendegradasi atau memodifikasi kuinolon. Berikut mekanisme terjadinya resistensi terhadap fluorokuinolon:

##### **A. Perubahan pada Enzim Target**

Kebanyakan studi mempelajari perubahan pada enzim target, yang secara umum terletak pada domain spesifik dari setiap tipe subunit. Perubahan ini terjadi akibat mutasi spontan dari gen yang mengkode subunit enzim sehingga dapat terjadi dalam jumlah kecil (1 dalam  $10^6$  sampai 1 dalam  $10^9$  sel) di populasi bakteri yang besar. Dengan subunit GyrA dan ParC dari bakteri resisten, perubahan asam amino secara umum terlokalisasi pada regio amino terminal yang mengandung tempat aktif, yaitu tirosin yang terkait pada rantai DNA yang putus sewaktu enzim bekerja.

**Perbedaan pada Target dan Resistensi Fluorokuinolon.** Interaksi fluorokuinolon dengan kompleks baik DNA girase atau topoisomerase IV dengan DNA dapat menghambat sintesis DNA dan berakibat pada kematian sel. Potensi antibakteri dari kuinolon didefinisikan sebagai potensi dalam berikatan dengan dua target enzim. Banyak fluorokuinolon memiliki potensi berbeda dalam mengikat DNA girase (topoisomerase II) dan topoisomerase IV. Topoisomerase II berfungsi menimbulkan relaksasi pada DNA yang mengalami *positive supercoiling* (pilinan positif yang berlebihan) pada waktu transkripsi dalam proses replikasi DNA. Topoisomerase IV berfungsi dalam pemisah DNA yang baru terbentuk setelah proses replikasi DNA bakteri selesai.<sup>21</sup>

Langkah pertama resistensi mutasi pada target obat biasanya terjadi melalui perubahan asam amino pada enzim target primer, dengan peningkatan KHM pada sel yang ditentukan oleh efek mutasi. Derajat resistensi yang lebih tinggi dapat terjadi melalui langkah mutasi kedua, dimana perubahan asam amino terjadi pada enzim target sekunder. Mutasi lebih lanjut mengakibatkan tambahan perubahan asam amino di salah satu enzim.

## **B. Perubahan pada Penetrasi Obat**

Untuk mencapai target pada sitoplasma sel, fluorokuinolon harus melewati membran sitoplasma dan juga membran luar pada bakteri Gram negatif. Molekul fluorokuinolon cukup kecil dan memiliki karakteristik yang memungkinkan untuk melewati membran luar melalui protein porin.

Resistensi fluoroquinolon pada bakteri Gram negatif dikaitkan dengan reduksi porin<sup>25</sup> dan penurunan akumulasi obat pada bakteri, tetapi pengukuran angka difusi menyatakan bahwa reduksi porin sendiri secara umum tidak cukup untuk mengakibatkan resistensi.

Penemuan yang lebih baru menyatakan bahwa resistensi yang disebabkan oleh pengurangan akumulasi membutuhkan adanya suatu sistem efluks endogen yang secara aktif memompa obat dari sitoplasma.<sup>25</sup> Pada bakteri Gram negatif, sistem ini secara khas memiliki tiga komponen: pompa efluks yang berlokasi di membran sitoplasma, protein membran luar dan protein fusi membran yang menyatukan keduanya. Obat ini secara aktif dikeluarkan dari sitoplasma atau membran sitoplasma melewati periplasma dan membran luar ke lingkungan luar sel. Sistem efluks ini secara khas mampu menyebabkan resistensi terhadap gabungan dari berbagai jenis struktur sehingga dikenal dengan istilah pompa *multi drug resistance (MDR pumps)*. Pompa ini ditemukan pada banyak bakteri. Di antara bakteri patogen, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* merupakan yang paling banyak dipelajari dalam hal sistem efluks yang menyebabkan resistensi fluoroquinolon. Pada beberapa kasus, ekspresi komponen dari sistem efluks ini telah terkendali. Resistensi disebabkan oleh mutasi kromosom yang mengakibatkan peningkatan ekspresi komponen pompa.<sup>25</sup>

Gambaran struktural dari fluoroquinolon yang menentukan apakah ia akan dipengaruhi oleh sistem efluks masih belum dapat dijelaskan, tetapi berkorelasi dengan hidrofilitas pada pompa NorA dari *S. aureus*. Risiko terjadinya resistensi lebih kecil pada kuinolon yang merupakan substrat lemah bagi pompa efluks, karena ekspresi berlebih dari pompa semacam itu tampaknya tidak efektif sebagai mekanisme resistensi.

### **C. Mekanisme Resistensi Lainnya**

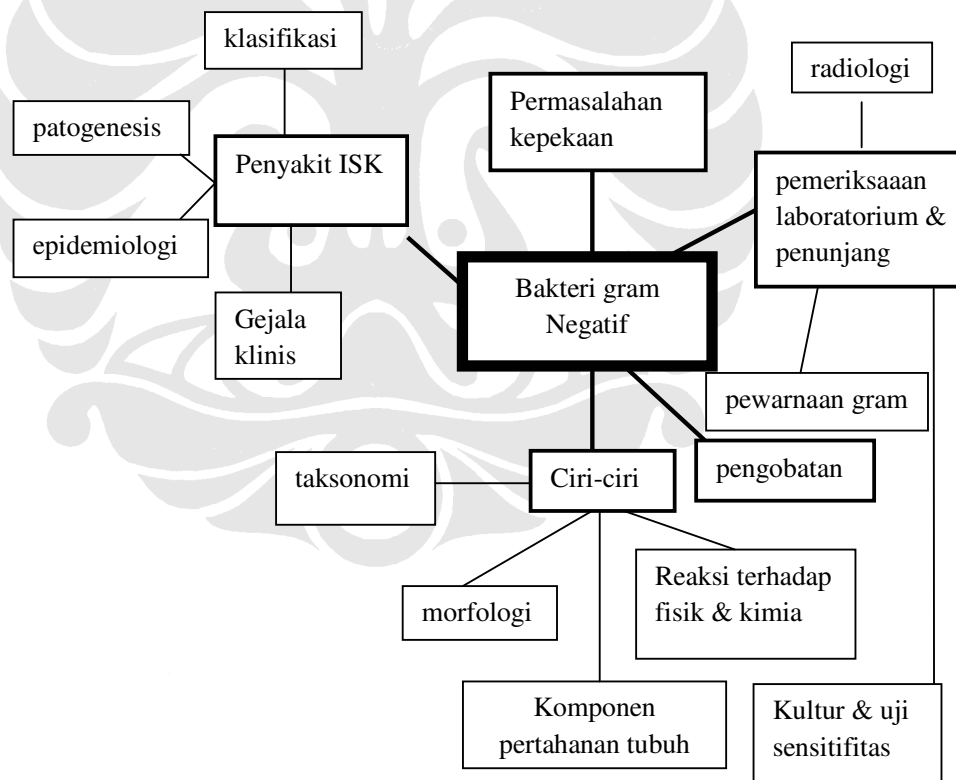
Mekanisme dominan resistensi fluoroquinolon yang telah diidentifikasi adalah: 1) mutasi kromosom yang menyebabkan penurunan afinitas

terhadap DNA girase dan topoisomerasi IV dan 2) ekspresi berlebih pompa *MDR* endogen.<sup>25</sup> Pernah dilaporkan resistensi fluorokuinolon yang diperantarai plasmid pada isolat klinis *Klebsiella pneumoniae*, yang dapat ditransfer pada *E. coli* di laboratorium.<sup>26,27</sup> Baik mekanisme resistensi yang dapat ditransfer ini, maupun prevalensi dari resistensi fluorokuinolon yang diperantarai plasmid tidak diketahui.

## 2.5. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

### 2.5.1. Kerangka Teori

#### Deteksi Infeksi Bakteri Gram Negatif Pada Saluran Kemih



## 2.5.2. Kerangka Konsep

