



Proposal Penelitian

**FAKTOR RISIKO, POLA KUMAN DAN TES KEPEKAAN ANTIBIOTIK
PADA PENDERITA INFEKSI SALURAN KEMIH
DI RS DR. KARIADI SEMARANG
TAHUN 2004 - 2005**

**Disusun untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat
dalam menempuh program pendidikan sarjana
fakultas kedokteran**

**disusun oleh:
Tatag Istanto
G2A002165**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KEDOKTERAN
SEMARANG
2006**

Pendahuluan

Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan infeksi bakteri yang sering dijumpai, ISK menempati urutan kedua setelah infeksi saluran nafas.¹ Pada lebih dari dua dekade terakhir kuman patogen penyebab ISK telah

berkembang resistensinya terhadap satu atau lebih antimikroba.² Perubahan pola resistensi ini tentu akan mengubah jenis antimikroba yang digunakan. Pemilihan antimikroba yang akan digunakan tergantung dari hasil kultur, hasil tes kepekaan mikroba, sistem imun tubuh hospes dan faktor biaya pengobatan. Hasil kultur diperoleh dari isolasi kuman patogen penyebab ISK dari air seni pasien. Dalam praktek sehari - hari tidak mungkin melakukan pemeriksaan biakan pada setiap terapi penyakit infeksi. Dengan membuat perkiraan kuman penyebab dan pola kepekaannya, maka dapat diperoleh antimikroba yang tepat.³ Faktor biaya pengobatan menjadi hambatan dalam pengobatan infeksi, karena semakin tingginya biaya pengobatan saat ini. Hal tersebut dapat diturunkan atau dihilangkan dengan cara mencegah ISK melalui pengendalian faktor – faktor yang berperan dalam menimbulkan ISK baik dimasyarakat maupun ISK yang terjadi di rumah sakit. Maka dari itu perlu dilakukan penelitian mengenai faktor risiko penyebab ISK, pola kuman dari hasil kultur dan tes kepekaan kuman patogen penyebab ISK secara berkala untuk mendukung pemberian antimikroba yang tepat, yang akhirnya dapat menurunkan angka morbiditas ISK.

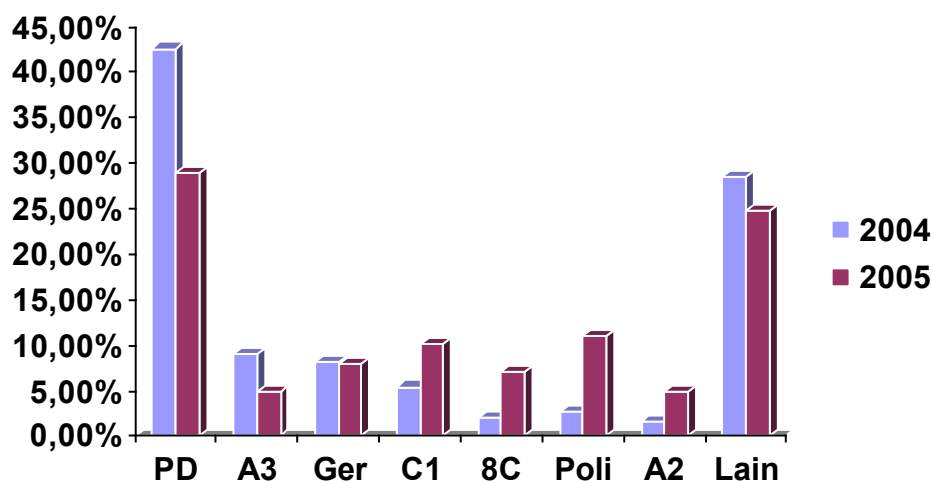
Metodologi

Penelitian observasional dengan studi *cross sectional* dengan sumber data sekunder berasal dari rekam medis penderita di laboratorium mikrobiologi dan di bagian rekam medis Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2004 sampai 31 Desember 2005. Sampel merupakan penderita dengan umur 18 sampai 60 tahun yang mendapatkan perawatan rawat inap di bangsal penyakit dalam Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dan melakukan kultur di laboratorium mikrobiologi Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Diagnosis ISK ditegakkan bila ditemukan bakteriuria bermakna dalam kultur air seni yaitu didapatkan jumlah kuman $> 10^5$ CFU/ml.⁴ Penderita dengan jumlah kuman yang tidak bermakna dianggap sebagai pasien tanpa ISK atau steril. Untuk menguji faktor risiko periode waktu yang di ambil antara 1 Januari 2004 sampai 31 Desember 2004 ,pasien baik yang menderita ISK maupun yang steril diperiksa rekam medisnya untuk mencari peranan faktor - faktor risiko

menimbulkan ISK. Faktor – faktor risiko yang terdapat di bangsal penyakit dalam Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yaitu jenis kelamin, obstruksi, DM, kateterisasi, masalah pada ginjal dan immunosupresi. faktor - faktor risiko tersebut kemudian diuji dengan uji chi-square, faktor risiko yang tidak memenuhi syarat uji chi-square diuji dengan uji fisher. Selain itu juga dilakukan uji regresi logistik untuk melihat peranan faktor risiko bila terdapat secara bersama – sama. Uji dilakukan dengan menggunakan *SPSS for Windows 13.0*.

Hasil Penelitian

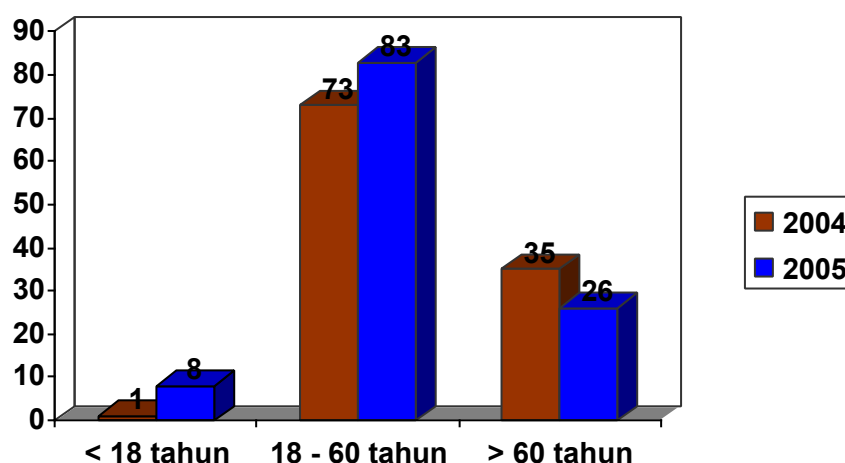
Mulai 1 Januari 2004 sampai 31 Desember 2005 jumlah seluruh penderita dengan ISK yang melakukan kultur urin di laboratorium mikrobiologi Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang terdapat 256 penderita dengan hasil kultur bermakna di tahun 2004 dan 410 di tahun 2005, untuk di bangsal penyakit dalam terdapat 109 pasien di tahun 2004 (42,6%) dan 119 pasien di tahun 2005 (29%). Sedangkan untuk pasien yang steril sebanyak 255 orang pada tahun 2004.



Gambar-1 Persentase kejadian ISK di bangsal di RS Dr Kariadi Semarang

Angka kejadian kasus ISK di bagian penyakit dalam (PD) merupakan yang tertinggi di Rumah Sakit Dr.

Kariadi Semarang, baik pada tahun 2004 maupun tahun 2005.



Gambar-2 Penderita ISK di bangsal interna tahun 2004 dan 2005 berdasarkan umur.

Penderita ISK yang dirawat di bangsal penyakit dalam di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang paling tinggi pada penderita dengan usia antara 18 sampai 60 tahun, dimana pada periode ini terdapat beberapa faktor risiko yang berperan, yaitu jenis kelamin, pemakaian kontrasepsi, kelainan anatomi, aktivitas seksual, kehamilan, obstruksi saluran kemih, disfungsi buli - buli neurogenik, menopause, alergi, pemakaian kateter, refluks air seni dari buli – buli ke ureter, pemakaian antibiotik dan kondisi medis tertentu, misal diabetes.^{5,6}

Tabel-1 Kuman penyebab ISK di bangsal interna pada penderita ISK dengan umur 18 – 60 th.

No	Jenis Kuman	2004	2005
1	<i>Escherichia coli</i>	43,80%	43,40%
2	<i>Enterobacter aerogenes</i>	24,70%	21,70%
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17,80%	9,60%
4	<i>Pseudomonas sp.</i>	9,60%	21,70%
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	2,70%	0%
6	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,40%	1,20%
7	<i>Klebsiella pneumonia</i>	0%	1,20%
8	<i>Proteus mirabilis</i>	0%	1,20%

Dari 109 kasus (2004) dan 119 kasus (2005) *Escherichia coli* merupakan kuman terbanyak dari hasil

kultur penderita ISK dengan 32 kasus (43,8%) tahun 2004 dan 36 kasus (43,4%) pada tahun 2005.

Tabel-2 Sensitivitas Antibiotik pada *Escherichia coli*

No	Jenis Antibiotik	2004	2005
1	Amikasin	96,88%	96,55%
2	Ampisilin	5,56%	25%
3	Sefepim	86,21%	93,94%
4	Sefotaksim	63,33%	47,22%
5	Fosfomisin	90,91%	84,38%
6	Gatifloksasin	76,92%	57,14%
7	Meropenem	100%	100%
8	Tetrasiklin	29,03%	24,24%
9	Kotrimoksazol	23,33%	21,21%
10	Nitrofurantoin	88%	69,23%

Tabel-3 Data rekam medis

	Frekuensi Persentase	
ISK	43	61,4
Steril	27	38,6
Total	70	100,0

Hasil yang diperoleh dari data rekam medis berjumlah 70 sampel terdiri dari 43 sampel kasus ISK dan 27 sampel steril.

Tabel-4 Hasil dari uji chi-square.

Variabel	ISK		Total	p	PR	95%CI
	ISK -	ISK +				
Kateterisasi						
Tidak	22(43,1%)	29 (56,9%)	51 (100%)	0,199	2,1	0,665-6,788
Ya	5 (26,3%)	14 (73,7%)	19 (100%)			
DM						
Tidak	24 (41,4%)	34 (58,6%)	58 (100%)	0,289	2,1	0,518-8,650
Ya	3 (25%)	9 (75%)	12 (100%)			
Obstruksi						

Tidak	26 (38,2%)	42 (61,8%)	68 (100%)	0,736	0,6	0,037-10,330
Ya	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)			
Masalah Ginjal						
Tidak	21 (38,9%)	33 (61,1%)	54 (100%)	0,920	1,0	0,336-3,351
Ya	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100%)			
Imunosupresi						
Tidak	26 (38,2%)	42 (61,8%)	68 (100%)	0,736	0,6	0,037-10,330
Ya	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)			
Jenis Kelamin						
Laki – laki	8 (34,8%)	15 (65,2%)	23 (100%)	0,649	0,8	0,279-2,217
Perempuan	19 (40,4%)	28 (59,6%)	47 (100%)			

Tes chi-square menunjukkan bahwa dari keenam variabel terdapat tiga variabel yang tidak memenuhi syarat uji, yaitu DM, obstruksi dan imunosupresi karena nilai *expected* untuk ketiga variabel tersebut kurang dari 5.

Tabel-5 Hasil dari uji fisher.

No	Variabel	p
1	DM	0,347
2	Obstruksi	1,000
3	Imunosupresi	1,000

Variabel yang tidak dapat diuji dengan uji chi-square kemudian diuji dengan uji mutlak fisher dengan nilai kebermaknaan bila $p < 0,05$.

Tabel-6 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 1.

No	Variabel	p
1	Jenis Kelamin	0,537
2	Kateterisasi	0,179
3	DM	0,526

4	Obstruksi	0,593
5	Masalah ginjal	0,672
6	Imunosupresi	0,422
7	Constant	0,899

Tabel-7 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 2.

No	Variabel	p
1	Jenis Kelamin	0,551
2	Kateterisasi	0,186
3	DM	0,560
4	Obstruksi	0,631
5	Imunosupresi	0,451
6	Constant	0,954

Tabel-8 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 3.

No	Variabel	p
1	Jenis Kelamin	0,574
2	Kateterisasi	0,204
3	DM	0,525
4	Imunosupresi	0,475
5	Constant	0,696

Tabel-9 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 4.

No	Variabel	p
1	Kateterisasi	0,226
2	DM	0,482
3	Imunosupresi	0,512
4	Constant	0,743

Tabel-10 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 5.

No	Variabel	p
1	Kateterisasi	0,283
2	DM	0,424
3	Constant	0,056

Tabel-11 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 6.

No	Variabel	p
1	Kateterisasi	0,204
2	Constant	0,048

Tabel-12 Hasil uji regresi logistik metode *backward:wald* langkah 7.

No	Variabel	p
1	Constant	0,058

Uji regresi logistik bertujuan untuk menilai hubungan variabel independen (faktor risiko) dengan variabel dependen (ISK), bila variabel independen ada secara bersama – sama. Uji regresi logistik dilakukan dengan memasukkan semua faktor risiko dan dengan metode regresi logistik *backward:wald* dilakukan perhitungan keenam faktor risiko, selain itu juga secara otomatis dilakukan pengeluaran faktor risiko yang paling tidak bermakna pada tiap langkah, untuk kemudian dinilai interaksi faktor risiko yang tersisa. Dinilai ada hubungan yang bermakna bila nilai p dari variabel menunjukkan kurang dari 0,05 ($p < 0,05$). Dari tujuh langkah regresi logistik menunjukkan tidak ada faktor risiko yang bermakna dalam menyebabkan ISK.

Pembahasan

Hasil yang diperoleh dari penelitian menunjukkan kejadian ISK di bangsal penyakit dalam RS Dr Kariadi adalah 42,6% (2004) dan 29% (2005), umur pasien yang menderita ISK paling banyak pada rentang 18 sampai 60 tahun 73 orang (2004) dan 83 orang (2005) (tabel-1), terutama antara 36 sampai 60 tahun sebanyak 52 orang (2004) dan 53 orang (2004). *Escherichia coli* menjadi kuman penyebab ISK di RS Dr Kariadi dengan persentase tertinggi yaitu sebanyak 43,8% (2004) dan 43,4%(2005) . Hasil ini tidak berbeda dengan hasil pemeriksaan air seni yang dilakukan Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan persentase sebesar 44,30% dan Laboratorium Mikrobiologi FK-UGM sebesar 33,1% ISK disebabkan oleh *Escherichia coli*. Selain *Escherichia coli* kuman lain yang sering menyebabkan ISK di RS Dr Kariadi adalah *Enterobacter aerogenes*, *pseudomonas sp.*, dan *Staphylococcus epidermidis*. Pada konsensus FKUI tahun 2002 merumuskan bahwa pola kuman saluran urogenital di FKUI-RSCM adalah *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, dan *staphylococcus sp.*²

Penggunaan ampisilin sebagai terapi inisial harus dihindarkan karena terlihat resistensinya yang sangat tinggi pada *Escherichia coli* sebesar 94,44%(2004) dan 75%(2005). Terdapat dua mekanisme resistensi terhadap ampisilin, pertama bakteri dapat menghancurkan cincin beta-laktam, kedua dengan menghambat ampisilin berikatan dengan reseptor penisilin.⁷

Angka resistensi kotrimoksazol di RS Dr Kariadi sebesar 76,67%(2004) dan 78,79%(2005). Resistensi terhadap kotrimoksazol sering dikaitkan secara genetik dengan resistensi antibiotik lain yang sering digunakan misal ampisilin. Pada editorial *The New England Journal of Medicine* disebutkan prevalensi resistensi kotrimoksazol di beberapa daerah di Amerika Serikat telah mencapai 15 sampai 20 persen. Data dari penderita rawat inap Divisi Urologi FKUI-RSCM periode Januari sampai Juni 2004 menunjukkan *Escherichia coli* mempunyai resistensi sebesar 79% terhadap kotrimoksazol. Di beberapa negara kotrimoksazol telah dilarang penggunaannya berkaitan dengan efek samping obat, antara lain : *Stevens-Johnson syndrome*, kerusakan hati, dan gagal ginjal. *British Committee on safety of Medicine (CSM)* memberikan batasan penggunaan kotrimoksazol yaitu : pneumonia karena *Pneumocitis carinii*, toksoplasmosis dan nocardiosis, eksaserbasi akut

bronkitis kronis, ISK, otitis media akut pada anak – anak.^{2,8,9}

Fluoroquinolon sebagai salah satu terapi ISK memiliki tingkat sensitivitas sebesar 76,92%(2004) dan 57,14%(2005) di RS Dr Kariadi untuk jenis gatifloksasin (fluorokuinolon generasi ketiga). Penggunaan golongan fluoroquinolon yang luas juga menimbulkan kekhawatiran mengenai kemungkinan percepatan terjadinya resistensi. *SENTRY surveillance program* melaporkan bahwa penurunan sensitivitas fluoroquinolon di Amerika Serikat sebesar 1% per tahun. Kemampuan organisme ini untuk memperoleh resistensi terhadap fluoroquinolon dihubungkan dengan resistensi terhadap kotrimoksazol dan beta-laktam. Penelitian menyebutkan gatifloksasin memiliki *advers drug reaction* yang berbahaya antara lain diabetes baik bagi pengguna yang memiliki risiko maupun yang tidak. ^{2,10,11}

Amikasin menunjukkan sensitivitas yang baik. Golongan aminoglikosida ini memiliki sensitivitas sebesar 96,88 % (2004) dan 96,55% (2005). Aminoglikosida memiliki efek samping ototoksisitas dan nefrotoksisitas, sehingga penggunaannya harus dengan pengawasan yang baik.¹²

Fosfomisin merupakan derivat dari asam fosfonat. Antibiotik ini efektif terhadap banyak bakteri gram positif maupun gram negatif. Fosfomisin memiliki efek bakterisidal dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri, selain itu fosfomisin juga mengurangi kemampuan bakteri untuk melekat pada mukosa saluran kemih. Sensitivitas fosfomisin terhadap *Escherichia coli* menunjukkan angka sebesar 90,91% (2004) dan 84,38% (2005).¹³

Golongan sefalosporin generasi ketiga memiliki sensitivitas yang kurang baik ditunjukkan dengan angka sensitivitas sefotaksim 63,33% (2004) dan 47,22% (2005). Sedangkan untuk sefalosporin generasi keempat masih memiliki sensitivitas yang baik, sensitivitas sefepim sebesar 86,21% (2004) dan 93,94% (2005). Golongan beta laktam lain selain golongan sefalosporin yaitu meropenem yang merupakan derivat dari karbapenem memiliki sensitivitas 100% (2004 dan 2005).

Resistensi yang rendah dari nitrofurantoin 12%(2004) dan 30,77%(2005) diduga karena aktivitas yang sempit dari nitrofurantoin, indikasi yang sempit, distribusi ke jaringan yang sedikit (terdeteksi rendah atau tidak terdeteksi kadarnya di serum) dan kontak yang terbatas dengan bakteri di luar saluran kemih. Namun penurunan

sensitivitas pada nitrofurantoin tercatat cukup besar yaitu 88% (2004) menjadi 69,23% (2005), resistensi terhadap nitrofurantoin diduga bersifat kromosomal atau ditransfer melalui plasmid dan berhubungan dengan terhambatnya nitrofurantoin reduktase.^{10,14}

Dari 255 sampel data rekam medis tahun 2004 yang termasuk kriteria inklusi yang digunakan untuk menentukan faktor risiko, terdapat 73 sampel ISK dan 182 sampel steril. Dari keseluruhan sampel diperoleh 70 sampel tanpa proses *random* yang terdiri dari 43 sampel ISK dan 27 sampel steril. Sampel yang diperoleh tidak mencapai 255 karena waktu penelitian yang terbatas. Faktor - faktor risiko yang berpengaruh pada ISK yang diperoleh di bangsal penyakit dalam RS dr. Kariadi Semarang yaitu jenis kelamin, obstruksi, DM, kateterisasi, masalah pada ginjal dan immunosupresi. Jenis kelamin laki – laki jarang mengalami ISK dibanding perempuan, karena urethra laki – laki lebih panjang dari perempuan sehingga bakteri lebih sulit masuk ke buli – buli. Kateter meningkatkan risiko ISK karena masuknya bakteri dari luar, dapat dikarenakan tangan pemasang kateter yang mengandung kuman patogen, peralatan atau desinfektan yang terkontaminasi. Selain itu dapat pula terjadi penyebaran kuman dari daerah perineum masuk ke saluran kemih melalui permukaan luar kateter. Aliran air seni yang terhambat menyebabkan kuman dapat tumbuh subur karena air seni merupakan media yang baik untuk tumbuhnya kuman. Kondisi – kondisi medis yang meningkatkan angka kejadian ISK yaitu diabetes, gangguan ginjal (hampir semua gangguan ginjal meningkatkan risiko terkena ISK), AIDS dan pasien yang mengalami immunosupresi, dan batu ginjal.^{5,6} Dari faktor – faktor risiko tersebut yang memenuhi uji chi square yaitu jenis kelamin, kateterisasi dan masalah pada ginjal. Uji chi-square menunjukkan ketiga faktor tersebut tidak memiliki hubungan dengan kejadian timbulnya ISK ditandai dengan nilai p untuk ketiga variabel tersebut lebih dari 0,05. Untuk faktor risiko DM, obstruksi dan immunosupresi karena tidak memenuhi syarat uji chi-square maka dilakukan uji fisher. Hasil dari uji fisher menunjukkan ketiga faktor risiko tersebut tidak memiliki hubungan dengan kejadian timbulnya ISK ditandai dengan nilai p untuk ketiga variabel tersebut lebih dari 0,05. Hal ini mungkin diakibatkan karena tidak seluruh sampel penelitian dapat diperoleh. Hasil dari uji regresi logistik menggunakan metode *backward: wald* menunjukkan tidak ada faktor risiko yang berperan menimbulkan ISK di bangsal penyakit dalam RS Dr. Kariadi Semarang, hal ini ditunjukkan dengan tidak ada

variabel yang memiliki nilai p yang kurang dari 0,05 ($p < 0,05$) di setiap langkah uji regresi logistik. Penelitian ini bersifat retrospektif sehingga pengambilan, transpor dan pengolahan spesimen tidak dapat dikendalikan.

Kesimpulan

1. Kuman terbanyak penyebab ISK pada pasien umur 18 sampai 60 tahun di bagian penyakit dalam Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang adalah *Escherichia coli* 43,8% (2004) dan 43,4% (2005).
2. Antibiotika dengan sensitivitas diatas 80 % yaitu amikasin 96,55% (2005) , sefepim 93,94% (2005), fosfomisin 84,38% (2005) dan meropenem 100% (2005).
3. Faktor – faktor risiko jenis kelamin, obstruksi, DM, kateterisasi, masalah pada ginjal dan immunosupresi tidak berperan dalam menimbulkan ISK baik secara sendiri - sendiri maupun secara bersama - sama.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian hubungan faktor risiko dengan ISK dengan periode waktu yang lebih lama.
2. Perlu dilakukan penelitian pola kuman dan tes sensitivitas antibiotik untuk kasus ISK di seluruh bangsal di RS Dr. Kariadi Semarang.
3. Perlu dilakukan evaluasi dalam memakai ampisilin, gatifloksasin, tetrasiklin, kotrimoksazol, nitrofurantoin dan sefotaksim, sebagai terapi inisial penderita ISK di bagian penyakit dalam Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang karena sensitivitasnya kurang baik.

Kepustakaan

1. Porth CM. Pathophysiology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
2. Achmad II. Tatalaksana infeksi saluran kemih komplikata : peran quinolon. Majalah Kedokteran Indonesia 2005 Maret; 55 : 108-14.

3. Setiabudy R, Gan VHS. Antimikroba. Dalam: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan terapi. Jakarta: Gaya Baru. 1995:571-83
4. Cappucino JG, Sherman N. Microbiology a laboratory manual. California : Pearson Education. 2002.
5. Anonymous. Urinary tract infection. Available from URL:
http://adam.about.com/reports/000036_3.htm. Accessed : 27 February 2006
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's manual of medicine, 15th ed. New Delhi: McGraw-Hill, 2002.
7. Beta-Lactam antibiotic. Available from URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Beta-lactam_antibiotic.
Accessed : 9 July 2006.
8. Anonymous. Co-trimoxazole. Available from URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Co-trimoxazole>.
Accessed : 9 July 2006.
9. Stamm WE. An Epidemic of Urinary Tract Infections?. The New England Journal of Medicine 2001;345:1055-6
10. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones, ME, Sahm DF. Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of Escherichia coli from Female Outpatients in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2002 Aug; 46(8):2540-5
11. Anonymous . Gatifloxacin. Available from URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Gatifloxacin>.
Accessed : 9 July 2006.
12. Anonymous . Aminoglycoside. Available from URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Aminoglycoside>.
Accessed : 24 July 2006
13. Anonymous . Fosfomicin. Available from URL :
<http://www.medscape.com/druginfo/monograph?cid=med&drugid=297&drugname=Fosfomycin+Tro-methamine+Oral&monotype=monograph&secid=4> . Accessed : 25 July 2006
14. Anonymous . Nitrofurantoin. Available from URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Nitrofurantoin>.
Accessed : 24 July 2006.

