

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih atau ISK merupakan istilah umum yang menunjukkan keberadaan mikroorganisme dalam urin.²

2.2 Bakteriuria

Bakteriuria bermakna (*significant bacteriuria*) : bakteriuria bermakna menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme murni lebih dari sama dengan 10^5 *colony forming units* pada biakan urin. Bakteriuria bermakna mungkin tanpa disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria asimtomatik (*covert bacteriuria*). Sebaliknya bakteriuria bermakna disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria bermakna simtomatik. Pada beberapa keadaan pasien dengan presentasi klinis ISK tanpa bakteriuria bermakna.²

2.2.1 Faktor penyebab negatif palsu diagnosis ISK

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan negatif palsu pada diagnosis ISK. Faktor tersebut adalah pasien telah mendapat terapi antimikroba, terapi diuretika, minum banyak, waktu pengambilan sampel tidak tepat, dan peranan bakteriofag.²

2.3 Jenis Infeksi Saluran Kemih

2.3.1 Infeksi Saluran Kemih (ISK) Bawah

Presentasi klinis ISK bawah tergantung dari gender. Pada perempuan, terdapat dua jenis ISK bawah pada perempuan yaitu sistitis dan sindrom uretra akut. Sistitis adalah presentasi klinis infeksi kandung kemih disertai bakteriuria bermakna. Sindrom Uretra Akut (SUA) adalah presentasi klinis sistitis tanpa ditemukan mikroorganisme (steril), sering dinamakan sistitis bakterialis. Penelitian terkini SUA disebabkan mikroorganisme anaerob. Pada pria, presentasi klinis ISK bawah mungkin sistitis, prostatitis, epididimidis, dan uretritis.²

2.3.2 Infeksi Saluran Kemih (ISK) Atas

1. Pielonefritis akut (PNA). Pielonefritis akut adalah proses inflamasi parenkim ginjal yang disebabkan infeksi bakteri.²
2. Pielonefritis kronik (PNK). Pielonefritis kronik mungkin akibat lanjut dari infeksi bakteri berkepanjangan atau infeksi sejak masa kecil. Obstruksi saluran kemih dan refluks vesikoureter dengan atau tanpa bakteriuria kronik sering diikuti pembentukan jaringan ikat parenkim ginjal yang ditandai pielonefritis kronik yang spesifik. Bakteriuria asimtomatik kronik pada orang dewasa tanpa faktor predisposisi tidak pernah menyebabkan pembentukan jaringan ikat parenkim ginjal.²

2.4 Epidemiologi Infeksi Saluran Kemih

Epidemiologi ISK dibagi menjadi 2 kategori yaitu infeksi yang berhubungan dengan kateter (infeksi nosokomial) dan infeksi yang tidak berhubungan dengan kateter (*acquired infections*). Agen penyebab ISK tidak hanya dapat menyerang laki-laki, namun dapat juga menyerang wanita dalam bermacam umur, remaja maupun orang tua.²⁰

Selama periode usia beberapa bulan dan lebih dari 65 tahun, perempuan cenderung menderita ISK disbanding laki-laki. ISK berulang pada laki-laki jarang dilaporkan, kecuali disertai faktor predisposisi (pencetus). Prevalensi bakteriuri asimtomatik lebih sering ditemukan pada perempuan. Prevalensi selama periode sekolah 1% meningkat menjadi 5% selama periode aktif secara seksual. Prevalensi infeksi asimtomatik meningkat mencapai 30%, baik laki-laki maupun perempuan bila disertai faktor pencetus.²

2.5 Faktor Risiko ISK oleh MDRO

Faktor risiko adalah hal-hal yang secara jelas mempermudah terjadinya suatu kejadian. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap timbulnya ISK oleh MDRO yaitu :

1. Usia

Prevalensi ISK meningkat secara signifikan pada manula. Bakteriuria meningkat dari 5-10% pada usia 70 tahun menjadi 20% pada usia 80 tahun.²¹ Pada usia tua, seseorang akan mengalami penurunan sistem imun, hal ini akan

memudahkan timbulnya ISK. Wanita yang telah menopause akan mengalami perubahan lapisan vagina dan penurunan estrogen, hal ini akan mempermudah timbulnya ISK.²² Pada usia tua, seseorang mudah terpapar infeksi MDRO khususnya *Methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) karena beberapa faktor seperti penurunan status fungsional dan *frailty syndrome*.²³

2. Diabetes Mellitus

Insidensi pyelonefritis akut empat sampai lima kali lebih tinggi pada individu yang diabetes daripada yang tidak.²⁴ Hal itu dapat terjadi karena disfungsi vesica urinaria sehingga memudahkan distensi vesica urinaria serta penurunan kontraktilitas detrusor dan hal ini meningkatkan residu urin maka mudah terjadi infeksi.^{21,25} Faktor lain yang dapat menyebabkan ISK adalah menderita diabetes lebih dari 20 tahun, retinopati, neuropati, penyakit jantung, dan penyakit pembuluh darah perifer. Konsentrasi glukosa urin yang tinggi juga akan merusak fungsi fagosit dari leukosit polimorfonuklear. Kombinasi dari beberapa faktor diatas menjadi penyebab insidensi ISK dan keparahan ISK pada pasien diabetes mellitus.²⁴

3. Kateter

Sebagian besar ISK terjadi setelah pemasangan kateter atau instrumentasi urin lainnya. Pada pasien yang terpasang kateter, bakteri dapat memasuki vesica urinaria melalui 4 tempat : *the meatus-cathether junction*, *the cathether-drainage tubing junction*, *the drainage tubing-bag junction*, dan pintu drainase pada kantung urin.¹ Pada kateterisasi dengan waktu singkat, bakteri yang paling

banyak ditemukan adalah *E. coli*. Bakteri lain yang ditemukan adalah *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *enterococcus*. Pada kateterisasi jangka panjang, bakteri yang banyak ditemukan adalah *E. coli*, bakteri ini menempel pada uroepitelium.²⁶

4. Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang terlalu banyak dan tidak rasional dapat menimbulkan resistensi. Hal ini terjadi terutama pada pasien yang mendapat terapi antibiotik dalam 90 hari sebelumnya.²⁷ Penggunaan antibiotik yang tidak rasional mengurangi jumlah bakteri *lactobacillus* yang melindungi. Hal ini menimbulkan jumlah pertumbuhan *E. coli* yang tinggi di vagina.²⁸ Pada percobaan kepada kerbau, pemberian antimikroba β -lactam meningkatkan kolonisasi *E. coli*, pemberian *trimethoprim* dan *nitrofurantoin* tidak meningkatkan kolonisasi *E. coli*.²⁵ *E. coli* merupakan penyebab terbanyak ISK.²⁷ Resistensi *E. coli* terhadap antibiotik meningkat dengan cepat, terutama resistensi terhadap *fluorokuinolon* dan *cephalosporin* generasi 3 dan 4.²⁹

5. 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 multipel pada satu pasien sehingga menimbulkan peningkatan resistensi terhadap antimikroba.^{16,30,31} Penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan menimbulkan resistensi melalui mekanisme

antibiotic selective pressure, antibiotik akan membunuh bakteri yang peka sehingga bakteri yang resisten menjadi berkembang.³² Faktor lain yang menyebabkan tingginya resistensi di ICU adalah penyakit serius yang diderita, penggunaan alat kesehatan invasif dalam waktu lama, dan waktu tinggal di rumah sakit yang lama.^{16,33}

6. Perawatan kesehatan jangka panjang

Infeksi yang paling banyak terjadi pada pasien perawatan jangka panjang adalah infeksi respiratorius dan traktus urinarius (ISK), khususnya infeksi oleh *Extended Spectrum Beta Lactamase Producers* (ESBLs) yaitu *E. coli*.^{34,35} Kejadian resistensi antimikroba pada pasien perawatan kesehatan jangka panjang tinggi dikarenakan populasi pasien yang sangat rentan terhadap infeksi dan kolonisasi. Penurunan sistem imun, beberapa komorbiditas, dan penurunan fungsional pada pasien perawatan jangka panjang akan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan melemahkan pertahanan tubuh melawan infeksi.^{36,37} Pasien perawatan kesehatan jangka panjang sering menerima pengobatan empiris dengan antibiotik spektrum luas, ini meningkatkan *antibiotic selective pressure* sehingga menimbulkan resistensi.^{37,38}

7. Keganasan hematologi

Pasien dengan keganasan hematologi misalnya leukemia akut dan neutropenia 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*) atau bakteri gram positif (*S.*

Aureus dan *Enterococcus*). Neutrofil memegang peranan penting sebagai agen pertahanan tubuh manusia dalam melawan berbagai bakteri, oleh karena itu penurunan jumlah neutrofil yang ekstrim menyebabkan peningkatan resistensi bakteri. Kemoterapi dosis tinggi, neutropenia yang parah dan berkepanjangan, serta profilaksis fluorokuinolon dan trimethoprim-sulfamethoxazole merupakan pemicu terjadinya infeksi pada pasien keganasan hematologi oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik.³⁹⁻⁴¹

8. Pasien hemodialisa

Pasien yang menjalani hemodialisa akan lebih rentan terpapar MDRO, maka meningkatkan risiko terjadinya ISK oleh MDRO. Peningkatan kerentanan itu disebabkan oleh dialisat yang terkontaminasi, transien bakteremia yang disebabkan karena terdapat akses ke pembuluh darah yang menjadikannya sebagai *port d'entree* bakteri MDRO, dan kelebihan Fe. Kateter dialisis melukai lapisan kulit normal sehingga membentuk jalan masuk bakteri ke pembuluh darah. Keberadaan benda asing dalam tubuh menimbulkan kekurangan imun lokal dengan jalan pengaktifan fungsi fagosit dari sel polimorfonuklear. Hal ini akan menyebabkan *exhausted neutrophils* yang menimbulkan penurunan aktivitas pembunuhan bakteri secara nyata jika kemudian terinfeksi bakteri.⁴²⁻⁴⁴

9. Ulkus diabetes mellitus (Ulkus DM)

Infeksi MDRO pada ulkus DM sangat lazim ditemukan, hal ini berhubungan dengan kontrol level glukosa yang inadkuat.⁴⁵ Bakteri gram negatif yang sering ditemukan adalah *Proteus* dan bakteri gram positif yang

sering ditemukan adalah *Staphylococcus*.⁴⁶ Penderita diabetes yang mengalami ulkus pada kaki sangat rentan terhadap infeksi, dan akan menyebar secara cepat sehingga menimbulkan kerusakan jaringan yang luar biasa.^{47,48} Durasi infeksi lebih dari satu bulan, penggunaan antibiotik sebelumnya, dan ukuran ulkus lebih dari 4 cm² lebih memungkinkan terkena MDRO.⁴⁷

2.6 Mikroorganisme Saluran Kemih

Uretra anterior maupun posterior pada laki-laki dan perempuan mempunyai koloni bakteri yang merupakan flora normal. Contohnya *S. epidermidis*, *diphtheroids*, *lactobacilli*, and *Alpha streptococci*. Sepertiga anterior uretra pada orang normal seharusnya steril. Tetapi karena anatomi traktus genitourinarius dan letak uretra berdekatan dengan rectum, maka pengumpulan spesimen yang tidak benar dapat dengan mudah terkontaminasi dengan mikroflora dan menimbulkan misdiagnosis ISK.¹

Pola mikroorganisme bakteriuria seperti terlihat pada tabel 2. Pada umumnya ISK disebabkan oleh mikroorganisme tunggal. *E. coli* merupakan mikroorganisme yang paling sering diisolasi dari pasien dengan infeksi simtomatik maupun asimtomatik. Mikroorganisme lainnya yang sering ditemukan seperti *Proteus* spp. (33% ISK anak laki-laki berusia 5 tahun), *Klebsiella* spp., dan *Staphylococcus*.²

Tabel 2. Pola mikroorganisme bakteriuria

Gram negatif			
Famili	Genus	Spesies	
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Eschericia</i>	<i>coli</i>	
	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumonia oxytosa</i>	
	<i>Proteus</i>	<i>mirabilis vulgaris cloacae</i>	
	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes rettgeri</i>	
	<i>Providencia</i>	<i>stuartii</i>	
	<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>	
	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii diversus</i>	
	<i>Serratia</i>	<i>morcescens</i>	
	<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>
	Gram positif		
Famili	Genus	Spesies	
<i>Micrococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	
		<i>fecalis</i>	
<i>Streptococceae</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>enterococcus</i>	

2.7 Patogenesis dan Patofisiologi ISK

2.7.1 Patogenesis

Patogenesis bakteriuria asimtomatik menjadi bakteriuria simtomatik dengan presentasi klinis ISK tergantung dari patogenisitas bakteri dan status pasien sendiri (*host*).

2.7.1.1 Peranan patogenisitas bakteri

Sejumlah flora saluran cerna termasuk *E. coli* diduga terkait dengan etiologi ISK. Penelitian melaporkan lebih dari 170 serotipe 0 (antigen) *E. coli* yang patogen. Patogenitas *E. coli* terkait dengan bagian permukaan sel polisakarida dari lipopolisakararin. Bakteri patogen dari urin (urinary pathogen) dapat menyebabkan presentasi klinis ISK tergantung juga dari faktor lainnya seperti perlengketan mukosa oleh bakteri, faktor virulensi, dan variasi fase faktor virulensi.²

1. *Peranan bacterial attachment of mucosa.* Penelitian membuktikan bahwa fimbriae merupakan salah satu pelengkap patogenisitas yang mempunyai kemampuan untuk melekat pada permukaan mukosa saluran kemih. Pada umumnya P fimbria akan terikat pada P blood group antigen yang terdapat pada sel epitel saluran kemih atas dan bawah. Fimbriae dari strain *E. coli* ini dapat diisolasi hanya dari urin segar.²

2. Peranan faktor virulensi lainnya. Kemampuan untuk melekat (*adhesion*) mikroorganisme atau bakteri tergantung dari organ pili atau fimbriae maupun non-fimbriae. Pada saat ini dikenal beberapa *adhesion* seperti fimbriae (tipe 1, P, dan S), *non fimbrial adhesion* (DR haemagglutinin atau DFA component of DR blood group), *fimbrial adhesion* (AFA-1 dan AFA-III), *M-adhesions*, *G-adhesions* dan *curli adhesions*.²

Sifat patogenisitas lain dari *E. coli* berhubungan dengan toksin. Dikenal beberapa toksin seperti α -haemolisin, CNF-1, dan *iron uptake system* (*aerobactin* dan *enterobactin*). Hampir 95% α -haemolisin terikat pada kromosom dan berhubungan dengan *pathogenicity islands* (PAIS) dan hanya 5% terikat pada gen plasmid.²

Resistensi uropatogenik *E. coli* terhadap serum manusia dengan perantara beberapa faktor terutama aktivasi sistem komplemen termasuk *membrane attack complex* (MAC). Menurut beberapa peneliti uropatogenik mikroorganisme (MO) ditandai dengan ekspresi faktor virulensi ganda. Beberapa sifat uropatogen MO : seperti resistensi serum, sekuestrasi besi, pembentukan hidrosat dan antigen K yang muncul mendahului manifestasi klinis ISK. Gen virulensi dikendalikan faktor luar seperti suhu, ion besi, osmolaritas, pH, dan tekanan oksigen.²

3. Faktor virulensi variasi fase. Virulensi bakteri ditandai dengan kemampuan untuk mengalami perubahan bergantung pada dari respon faktor luar. Konsep variasi fase MO ini menunjukkan peranan beberapa penentu virulensi bervariasi diantara individu dan lokasi saluran kemih. Oleh karena itu, ketahanan hidup bakteri berbeda dalam kandung kemih dan ginjal.²

2.7.1.2 Peranan Faktor Tuan Rumah (*Host*)

1. Faktor predisposisi pencetus ISK. Penelitian epidemiologi klinik mendukung hipotesis peranan status saluran kemih merupakan faktor risiko atau pencetus ISK. Jadi faktor bakteri dan status saluran kemih pasien mempunyai peranan penting untuk kolonisasi bakteri pada saluran kemih. Kolonisasi bakteri sering mengalami kambuh (eksaserbasi) bila sudah terdapat kelainan struktur anatomi saluran kemih. Dilatasi saluran kemih termasuk pelvis ginjal tanpa obstruksi saluran kemih dapat menyebabkan gangguan proses klirens normal dan sangat peka terhadap infeksi.²
2. Status imunologi pasien (*host*). Vesica urinaria mempunyai mekanisme pertahanan melawan organisme asing. Pengeluaran bakteria secara terus menerus dengan berkemih adalah mekanisme untuk mengeluarkan bakteri yang telah mencapai pintu masuk. Fungsi fagosit dari dinding saluran kemih memberi kesan sebagai pertahanan lain, seperti karakter antibakteri urin sendiri.¹

Penelitian laboratorium mengungkapkan bahwa golongan darah dan status sekretor mempunyai kontribusi untuk kepekaan terhadap ISK. Pada tabel dibawah ini dapat dilihat beberapa faktor yang dapat meningkatkan hubungan antara berbagai ISK (ISK rekuren) dan status sekretor (sekresi antigen darah yang larut dalam air dan beberapa kelas imunoglobulin) sudah lama diketahui. Prevalensi ISK juga meningkat terkait dengan

golongan darah AB, B, PI (antigen terhadap tipe fimbriae bakteri) dan dengan fenotipe golongan darah Lewis.²

Tabel 3. Faktor-faktor yang meningkatkan kepekaan terhadap ISK

Genetik	Biologis	Perilaku	Lainnya
Status nonsekretorik	Kelainan congenital	Senggama	Operasi urogenital
Antigen golongan darah ABO	Urinary tract obstruction	Penggunaan diafragma, kondom, spermisida, penggunaan antibiotik terkini	Terapi estrogen
	Riwayat infeksi saluran kemih dan sebelumnya		
	Diabetes Inkontinensi		

Kepekaan terhadap ISK rekuren dari kelompok pasien dengan saluran kemih normal (ISK tipe sederhana) lebih besar pada kelompok antigen darah non-sekretorik. Dibandingkan kelompok sekretorik. Penelitian lain melaporkan sekresi IgA urin meningkat dan diduga mempunyai peranan penting untuk kepekaan terhadap ISK rekuren.²

2.7.2 Patofisiologi ISK

Pada individu normal, laki-laki maupun perempuan urin selalu steril karena dipertahankan jumlah dan frekuensi kencing. Uretro distal merupakan tempat kolonisasi mikroorganisme *non-pathogenic fastidious gram-positive* dan gram negatif². Hampir semua ISK disebabkan invasi mikroorganisme ascending dari uretra ke dalam saluran kemih yang lebih distal, misalnya kandung kemih²⁸. Pada beberapa pasien tertentu invasi mikroorganisme dapat mencapai ginjal. Proses ini dipermudah refluks vesikoureter. Proses invasi mikroorganisme hematogen sangat jarang ditemukan di klinik, mungkin akibat lanjut dari bakteriemia. Ginjal diduga merupakan lokasi infeksi sebagai akibat lanjut septikemi atau endokarditis akibat *S. aureus*².

2.8 Presentasi Klinis ISK

Setiap pasien dengan ISK pada laki dan ISK rekuren pada perempuan harus dilakukan investigasi faktor predisposisi atau pencetus.

1. Pielonefritis Akut (PNA)

Presentasi klinis PNA seperti panas tinggi (39,5-40,5°C), disertai menggigil dan sakit pinggang. Presentasi klinis PNA ini sering didahului gejala ISK bawah (sistitis).²

2. ISK bawah (sistitis)

Presentasi klinis sistitis seperti sakit suprapubik, polakisuria, nokturia, disuria, stranguria.²

3. Sindrom Uretra Akut (SUA)

Presentasi klinis SUA sulit dibedakan dengan sistitis. SUA sering ditemukan pada perempuan usia antara 20-50 tahun. Presentasi klinis SUA hanya disuri dan sering kencing, disertai cfu/ml urin $<10^5$ sering disebut sistitis abakterialis. SUA dibagi 3 kelompok pasien : a) Pasien dengan piuria. Biakan urin dapat diisolasi *E. coli* dengan dfu/ml urin 10^3-10^5 . Sumber infeksi berasal dari kelenjar peri uretral atau uretra sendiri. Kelompok pasien ini memberikan respon baik terhadap antibiotik standar seperti ampicillin. b) Pasien leukosituri 10-50/ lapang pandang tinggi dan kultur urin steril. Kultur khusus ditemukan *Chlamydia trachomatis* atau bakteri anaerobik. c) Pasien tanpa piuri dan biakan urin steril.²

2.9 Resistensi

2.9.1 Asal mula resistensi

1. Non genetik

Replikasi aktif bakteri biasanya dibutuhkan untuk sebagian besar kerja obat. Mikroorganisme yang metabolismenya inaktif (tidak bereplikasi) kemungkinan resisten secara fenotip terhadap obat. Namun, keturunan bakteri-bakteri tersebut akan tetap peka terhadap obat.⁴⁹

2. Genetik

Sebagian besar mikroba yang resisten terhadap obat muncul sebagai akibat dari perubahan genetik. Perubahan genetik dapat berupa perubahan kromosom atau perubahan ekstra kromosom dan dapat berpindah dari satu spesies bakteri ke

spesies yang lain melalui mekanisme khusus. Bakteri mempunyai kromosom yang terbuat dari dua untai molekul sirkuler DNA. Kromosom ini melingkar dan melipat didalam sel untuk memungkinkan pemisahan ke anak sel. Kromosom bakteri bereplikasi secara semikonservatif dan berurutan.⁴⁹

Resistensi kromosomal

Resistensi ini berkembang sebagai akibat dari mutasi spontan pada lokus yang mengontrol kerentanan pada pemberian antimikrobia. Kehadiran antimikrobia bertindak sebagai mekanisme selektif untuk menekan yang rentan dan menyokong pertumbuhan yang resisten terhadap obat. Bakteri yang mengalami mutasi kromosom adalah yang paling resisten berdasarkan perubahan struktural dari reseptor suatu obat. Protein P12 pada 30S subunit pada ribosom bakteri bertindak sebagai reseptor untuk perlekatan streptomisin. Mutasi pada gen yang mengontrol protein struktural tersebut akan mengakibatkan resistensi streptomisin. Sebagian kecil dari kromosom bakteri mengandung gen struktural yang mengkode jumlah reseptor obat, termasuk eritromisin, lincomisin, aminoglikosida, dan lainnya.⁴⁹

Resistensi ekstrakromosomal

Bakteri mengandung elemen genetik ekstrakromosomal yang disebut plasmid. Plasmid adalah molekul DNA sirkuler, memiliki berat 1-3% dari berat kromosom bakteri, dan bisa terdapat bebas pada sitoplasma bakteri. Beberapa plasmid membawa gen mereka sendiri untuk replikasi dan transfer. Beberapa bergantung pada gen plasmid yang lain. Faktor R adalah plasmid yang membawa gen untuk

resistensi kepada satu atau beberapa antimikroba dan logam berat. Gen plasmid untuk resistensi antimikroba dapat juga mengontrol pembentukan enzim yang mampu menghancurkan obat antimikroba. Sehingga plasmid menentukan resistensi terhadap penisilin dan cephalosporin dengan cara membawa gen untuk pembentukan beta laktamase. Plasmid mengkode enzim yang menghancurkan chloramphenicol, juga enzim yang mengasetilasi, mengadenilasi, atau memfosforilasi bermacam aminoglikosida. Plasmid juga mengkode enzim yang menentukan transport aktif tetrasiklin melewati membran sel.⁴⁹

Materi genetik dan plasmid dapat ditransfer melalui mekanisme dibawah ini :

1. Transduksi. DNA plasmid berada didalam virus bakterial dan dipindahkan oleh virus kepada bakteri-bakteri lain dengan spesies yang sama. Contoh : plasmid yang membawa gen untuk produksi beta laktamase dapat dipindahkan dari suatu bakteri yang resisten terhadap penicillin ke *Staphylococcus* yang peka jika dibawa oleh bakteriofag yang sesuai.⁴⁹
2. Transformasi. DNA tanpa selubung melewati satu sel ke sel lain pada suatu spesies, sehingga merubah genotipnya. Ini dapat terjadi melalui manipulasi laboratorium (DNA rekombinan) atau kadang secara spontan.⁴⁹
3. Konjugasi bakterial. Transfer unilateral materi genetik antara bakteri yang satu atau berbeda genus terjadi selama proses konjugasi. Proses ini dimediasi oleh faktor fertilitas yang mengakibatkan perpanjangan pili seks dari donor ke sel resipien. Serangkaian gen yang terkait erat, masing-masing menentukan resistensi terhadap suatu obat, dengan demikian dapat ditransfer dari suatu

bakteri yang resisten ke bakteri yang peka. Transfer faktor R merupakan metode penyebaran yang paling sering terjadi pada resistensi multiobat diantara bermacam genus bakteri gram negatif.⁴⁹

4. Transposisi. Transfer DNA rantai pendek terjadi antara satu plasmid dan lainnya atau antara plasmid dan bagian kromosom bakteri didalam sel bakteri.⁴⁹

2.9.2 Mekanisme

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

1. Mikroorganisme memproduksi enzim yang dapat menghancurkan obat yang aktif. Misalnya : *Staphylococcus* resisten terhadap penicillin G, memproduksi *beta lactamase* yang menghancurkan obat. *Beta lactamase* yang lain diproduksi oleh bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif yang resisten terhadap aminoglikosida memproduksi enzim adenilil, fosforilasi, atau asetilasi yang menghancurkan obat. Bakteri gram negatif mungkin saja resisten terhadap chloramphenicol apabila mereka memproduksi *chloramphenicol acetyltransferase*.⁴⁹

2. 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 terhadap obat. *Streptococcus* memiliki pertahanan permeabilitas alami terhadap aminoglikosida. Hal ini dapat diatasi dengan kehadiran bersama obat dengan

dinding sel yang aktif contohnya penisilin. Resistensi terhadap amikasin dan aminoglikosida tergantung kepada derajat kekurangan permeabilitas terhadap suatu obat, dapat juga disebabkan terganggunya transport aktif melewati sel membran.⁴⁹

3. Mikroorganisme menghasilkan perubahan target struktural dari obat.

Resistensi kromosom terhadap aminoglikosida berhubungan dengan hilang atau berubahnya protein spesifik pada subunit 30S pada ribosom bakteri yang bertindak sebagai tempat mengikat pada organisme yang peka. Organisme yang resisten terhadap eritromisin memiliki perubahan reseptor pada subunit 50S di ribosom akibat metilasi RNA ribosomal 23S.⁴⁹

4. Mikroorganisme menghasilkan perubahan jalur metabolik yang memotong reaksi yang dihambat oleh obat.

Beberapa bakteri yang resisten terhadap sulfonamid tidak membutuhkan PABA ekstraselular. Tetapi seperti sel mamalia, dapat memanfaatkan asam folat yang belum terbentuk.⁴⁹

5. Mikroorganisme menghasilkan perubahan enzim yang masih dapat melakukan fungsi metaboliknya tapi lebih sedikit terkena pengaruh obat daripada enzim pada organisme yang peka.

Pada beberapa bakteri yang peka terhadap sulfonamid, asam tetrahidropterico sintetase mempunyai afinitas yang lebih tinggi daripada PABA, dan pada bakteri yang resisten pada sulfonamid sebaliknya.⁴⁹

2.9.3 Cross-Resistance

Mikroorganisme yang resisten terhadap obat tertentu dapat juga resisten terhadap obat-obatan yang lain yang mengalami mekanisme aksi yang sama. Hubungan seperti itu terjadi terutama diantara agen yang mempunyai hubungan erat secara kimia (polimiksin B-colistin : eritromicin-oleandomicin, neomicin-kanamicin). Hubungan tersebut juga dapat timbul diantara agen yang tidak berhubungan secara kimia (eritromicin-lincomicin).⁴⁹

2.9.4 Multi-drug Resistant Organisms (MDRO)

MDRO adalah Bakteri yang resisten terhadap tiga atau lebih kelas antimikroba yang berbeda.^{5,9} MDRO dapat menyebabkan kesulitan terapi serta menimbulkan infeksi lokal dan sistemik yang serius dan melemahkan bahkan mengancam jiwa. Dari berbagai MDRO yang ada, MDRO yang paling umum tersebut dibawah ini.¹²

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

MRSA adalah suatu jenis bakteri *Staphylococcus* yang resisten terhadap semua antibiotik beta laktam, termasuk penicillin, cephalosporin, dan cephamicin. MRSA juga resisten terhadap penicillin semisintetik seperti methicillin, oxacillin, atau nafcillin.^{10,12} Orang yang tinggal di hunian yang padat atau lingkungan tidak bersih, atau orang yang mempunyai status imunitas rendah lebih rentan terkena infeksi MRSA. Bila MRSA diperoleh melalui fasilitas pelayanan kesehatan seperti rumah sakit, pelayanan kesehatan jangka

panjang, atau sentra dialisis maka disebut sebagai Healthcare-Associated MRSA. Bila MRSA didapat dari komunitas seperti misalnya penjara, lingkungan tempat tinggal, atau sentra pelayanan harian maka disebut Community-Associated MRSA. Healthcare-Associated MRSA ditransmisikan melalui kontak personal dengan barang yang terkontaminasi seperti misalnya pembalut. Dapat juga menyebar melalui kontak dengan tangan penyedia layanan kesehatan atau instrumen medis seperti stetoskop.¹²

MRSA biasanya ditemukan di faring dan hidung, dan biasanya tidak menimbulkan penyakit pada *host*. Namun jika organisme tersebut masuk melalui luka yang terbuka atau sayatan karena operasi, dapat menimbulkan infeksi yang berat pada seluruh tubuh. MRSA pada mulanya mengenai kulit dan jaringan lunak, namun dengan cepat dapat menimbulkan sepsis dan atau pneumonia yang dapat menimbulkan kematian. Pasien dapat menunjukkan tanda-tanda pada kulit sebagai berikut : merah, bengkak, sakit, hangat bila dipegang, terdapat pus, disertai demam.¹²

2. *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (VRE)

Enterococcus adalah bakteri yang biasanya terdapat pada traktus gastrointestinal dan saluran kelamin pada wanita. *Enterococcus* dapat menyebabkan infeksi pada luka, aliran darah, dan traktus urinarius. Beberapa orang mempunyai bakteri ini, namun mereka tidak terpengaruh olehnya, mereka terkolonisasi oleh bakteri. Saat *Enterococcus* menimbulkan infeksi, maka infeksi diobati dengan antibiotik vancomycin. Belakangan ini menjadi

resisten pada vancomycin, sehingga menimbulkan peningkatan VRE. Dua organisme yang paling banyak menimbulkan VRE adalah *Enterococcus faecalis* dan *Enterococcus faecium*. VRE paling banyak terjadi di rumah sakit dan tempat pelayanan kesehatan jangka panjang. Menurut CDC, faktor risiko mendapatkan VRE seperti yang disebutkan berikut ini : (a) pernah mendapat terapi vancomycin sebelumnya atau antibiotik lain dalam waktu lama. (b) orang yang dirawat di rumah sakit, terutama yang mendapatkan antibiotik dalam waktu lama. (c) pasien dengan status imun yang rendah seperti pasien ICU, pasien kanker, dan pasien transplantasi. (d) pasien yang mengalami pembedahan seperti pembedahan abdomen dan thoraks. (e) pasien dengan instrumen medis seperti kateter urin dan kateter vena sentral. (f) orang yang terkolonisasi oleh VRE. VRE dapat ditemukan di darah, urin, dan feses, karena itu sering ditransmisikan di tangan petugas yang merawat pasien dengan VRE dan dengan kurang hati-hati menularkan organisme tersebut ke pasien lain. VRE dapat juga ditransmisikan dari pasien ke pasien. VRE dapat hidup selama beberapa minggu pada permukaan pegangan pintu atau pagar tempat tidur, dan dapat ditransmisikan melalui kontak langsung dengan permukaan tersebut.¹²

Manifestasi klinik dari VRE tergantung dari tempat infeksi. Apabila bakterinya di urin, maka gejala ISK akan terlihat jelas, termasuk nyeri punggung bawah, frekuensi berkemih yang abnormal, dan nyeri saat berkemih. Jika VRE menginfeksi luka, maka akan timbul kemerahan, pembengkakan, dan

gejala lain dari infeksi luka. Pasien dengan VRE juga akan mengalami demam, kedinginan, dan diare.¹²

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

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.¹⁰

4. *Acinetobacter baumannii*

Merupakan basil gram negatif yang ditemukan di tanah, air, binatang, 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, amikacin).^{10,11}

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. Penggunaan desinfektan pada rumah sakit akan mematikan organisme vegetatif tapi tidak sporanya. Bakteri ini biasanya

ditemukan di traktus gastrointestinal. Transmisinya melalui rute fecal oral. C-diff ini resisten terhadap antibiotik jenis fluorokuinolon.^{10,12}

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 traktus respiratorius pasien dan pekerja kesehatan.¹⁰



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[*Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features*](#)