

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Uropatogenik

Pada keadaan normal, jenis flora pada saluran urin laki-laki berbeda dengan perempuan. Pada laki-laki dapat ditemukan bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycrobacterium smegmatis*. Flora normal traktus urin perempuan adalah *Doderlein's lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella sp*, *Stafilococcus*, *Streptococcus*, yeast (ragi), *Veillonella*, *Acinetobacter*. Pada kondisi abnormal misalnya ada penularan penyakit akibat hubungan seksual atau karena gangguan flora normal, praktur urin dapat diserang infeksi oleh berbagai mikroorganisme antara lain bakteri yaitu Yeast termasuk *Candida albicans* Dzen. (2003). Bakteri yang berkolonisasi berasal dari tinja atau daerah perineum saluran urin yang masuk kedalam kandung kemih. Kemungkinan wanita mengalami infeksi urin pada kandung kemih empat belas kali lebih besar daripada pria karena wanita mempunyai saluran uretra yang lebih pendek. urin biasanya menyebabkan infeksi sistitis tanpa gejala serius pada wanita yang saluran inteslinnya telah terinfeksi urin sebelumnya. Bakteri yang terdapat pada daerah periureteral tersebut pada akhirnya masuk kedalam kandung kemih ketika melakukan hubungan seksual (Radji, 2002).

Patogenesis terjadinya ISK ada dua jalur utama yaitu hematogen dan asending. Dari kedua cara ini, asending yang paling sering terjadi. Asending yaitu kolonisasi uretra dan daerah introritus vagina, diduga terjadi oleh karena adanya perubahan flora normal didaerah perinieum dan berkurangnya antibodi lokal. Selanjutnya mikroorganisme masuk dalam kandung kemih karena beberapa faktor

seperti faktor anatomi, tekanan urin pada waktu miksi, manipulasi uretra dan faktor hormonal. Lalu mengalami multiplikasi bakteri dalam kandung kemih karena adanya urin sisa, miksi yang tidak adekuat, benda asing atau batu dalam kandung kemih. Miksi yang tidak memadai, benda asing atau batu dalam kandung kemih. Kemudian bakteri masuk ke ginjal disebabkan oleh refluks vesikoureter dan menyebarnya infeksi pada saluran kemih. Hematogen umumnya terjadi pada pasien dengan daya tubuh yang lebih rendah, karena menderita penyakit kronik atau pada pasien yang sementara mendapat terapi immunosupresif yang mampu menghambat proses pembentukan limfosit di dalam tubuh (Shetty, 2009).

2.2. Bakteri

Bakteri berasal dari kata Latin, yaitu *bacterium* (jamak: *bacteria*), adalah kelompok raksasa dari organisme hidup. Bakteri berukuran mikroskopik dan uniseluler, dengan struktur sel yang relatif sederhana tanpa inti sel, sitosekeleton, serta organ lainnya seperti mitokondria dan kloroplas. Sebagian besar penyakit disebabkan oleh bakteri patogen. Bakteri terbagi menjadi tiga kelompok secara garis besar yang pertama bakteri aerob obligat merupakan bakteri yang memerlukan oksigen dalam bentuk gas untuk menyempurnakan siklus hidup. Kedua bakteri anaerob merupakan bakteri yang tidak memerlukan oksigen dalam aktivitas metabolismenya sehingga dalam siklus hidupnya melakukan reaksi fermentasi dan menghasilkan produk akhir yang berbau busuk. Ketiga bakteri fakultatif adalah bakteri yang tidak mutlak memerlukan oksigen untuk pertumbuhan (Setiawan, 2011).

Bakteri termasuk dalam golongan prokariot secara fisik memiliki morfologis seperti yang telah dikemukakan oleh Antony van Leeuwenhoek,

dengan ukuran hanya beberapa mikron sehingga tidak dapat dilihat dengan mata telanjang. Walaupun bentuknya bermacam-macam tetapi pada dasarnya strukturnya terdiri atas dinding sel, membran sitoplasma, sitoplasma, serta inti sel. Selain struktur dasar tersebut bakteri juga memiliki struktur tambahan misalnya pilli, kapsul, flagela, serta spora yang tidak selalu dimiliki oleh setiap bakteri Dzen. (2003). Resistensi infeksi bakteri *Klebsiella sp.* Cukup tinggi dibandingkan dengan bakteri *Escherichia coli*. Dari uji saring yang dilakukan terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* Yang diuji dari pasien yang berbeda-beda (dalam Febriy Firizki. S).

2.3. *Escherichia coli*

Taksonomi *Escherichia coli* sebagai berikut. De Sousa. Cristina, (2006):

Divisi : Protophyta

Kelas : Schizomycetes

Ordo : Eubacteriales

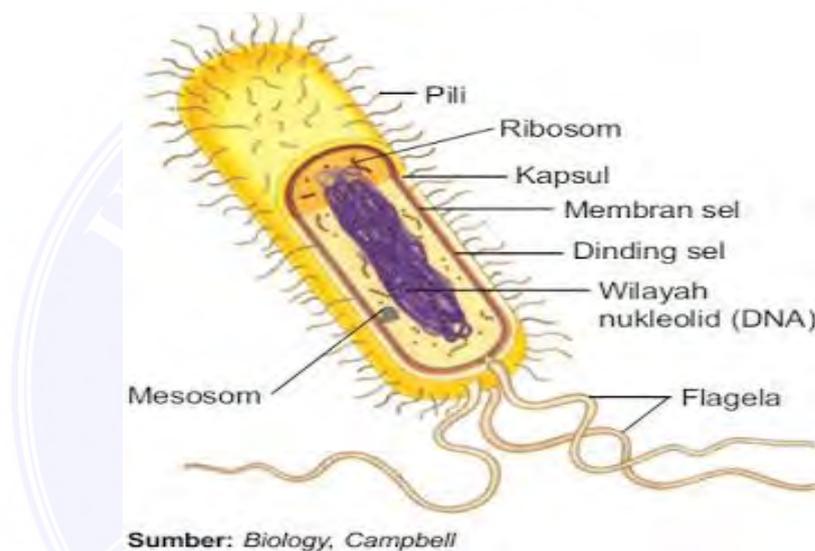
Famili : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Escherichia*

Spesies : *Escherichia coli*

Escherichia coli memfermentasi manitol dan menghasilkan gas dari glukosa. Isolasi dari air seni dapat dengan cepat diidentifikasi sebagai *Escherichia coli* karena hemolisis dalam agar darah mempunyai morfologi yang khas pada media pembeda seperti media agar EMB akan menunjukkan warna kemilau “*metallic sheen*” dan tes indole positif. Bakteri ini merupakan bakteri gram-negatif berbentuk batang pendek (Kokobasil), mempunyai flagel, berukuran 0,4-0,7 μm x 1,4 μm , dan mempunyai simpai. *Escherichia coli* tumbuh dengan baik di

semua media perbenihan, dapat meragi laktosa dan bersifat mikroaerofilik. *Escherichia coli* memiliki koloni yang sirkular, konveks, halus, dengan tepi yang tegas, rata, tidak lengket, dan mengubah warna medium menjadi pink karena fermentasi laktosa pada medium agar Mac Conkey. Pada medium agar darah *Escherichia coli* menunjukkan adanya hemolisis, pada medium diferensial Eosin Methylene Blue menunjukkan morfologi koloni yang khas dengan warna pelangi yang berkilau atau bisa disebut dengan gambaran *metallic sheen* (Brook, 2007).



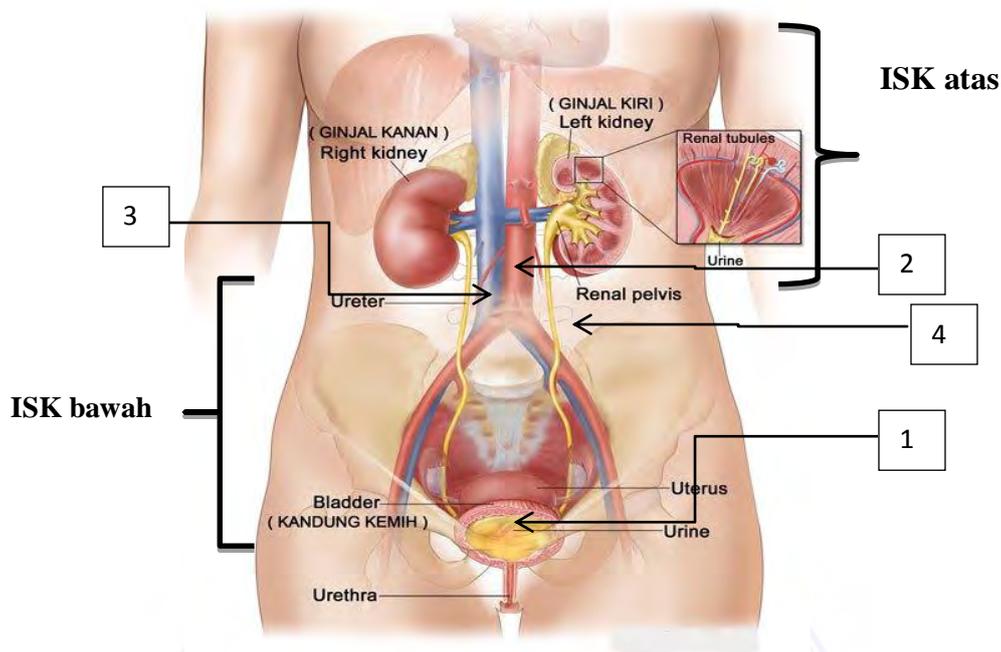
Gambar 2.1 Struktur *Escherichia coli*

2.4. *Escherichia coli* menyebabkan Infeksi Saluran Kemih (ISK)

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah istilah umum yang dipakai untuk menyatakan adanya mikroorganisme pada saluran kemih yang dalam keadaan normal atau steril. Infeksi saluran kemih dapat mengenai baik pria maupun wanita dari semua umur (anak, remaja, dewasa, dan orang tua). Dari dua jenis kelamin tersebut wanita lebih sering terkena ISK dibandingkan pria dengan angka populasi umur kurang lebih 5-15%. Untuk menyatakan ISK harus ditemukan bakteri dalam urin (Harddjoeno, 2007).

Gejala ISK dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu ISK bawah dan atas. ISK bawah merupakan infeksi yang terjadi pada uretra dan kandung kemih. Gejala dari kondisi ini meliputi rasa ingin selalu buang air kecil, nyeri atau perih saat buang air kecil, warna urin yang keruh, dan bau urin yang menyengat.

Sedangkan ISK atas merupakan infeksi yang terjadi pada ureter dan ginjal. Gejala dari kondisi ini meliputi nyeri pada bagian selangkangan, mual, dan demam. Sembilan dari sepuluh kasus ISK disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* yang umumnya hidup di dalam usus besar dan sekitar anus. Diperkirakan bakteri ini masuk ke dalam saluran uretra seseorang ketika kurang baik dalam melakukan pembersihan setelah buang air besar maupun kecil. Misalnya pada saat kertas toilet yang dia gunakan untuk membersihkan anus turut menyentuh organ kelaminnya, maka bakteri dapat masuk ke saluran kemih. Dalam kasus seperti ini wanita lebih rentan terkena ISK karena jarak uretra dengan anus pada tubuh mereka lebih dekat daripada jarak yang ada pada tubuh pria. ISK juga bisa disebabkan oleh iritasi setelah berhubungan seksual dan akibat terganggunya kinerja pengosongan urin oleh kondisi tertentu.



Gambar 2.2 ISK saluran atas dan saluran bawah
 (<https://infopenyakitkelamin.wordpress.com/urologi/>)

Keterangan gambar :

1. Kolonisasi kuman sekitar uretra
2. Masuknya kuman melalui uretra ke buli-buli
3. Penempelan kuman pada dinding buli-buli
4. Masuknya kuman kuman melalui uretra ke ginjal

2.5. Resistensi *Escherichia coli* terhadap penghasil ESBL

2.5.1. Mekanisme Resistensi Obat

Populasi kuman dapat menjadi resistensi terhadap antibiotik dengan berbagai mekanisme, seperti (Brooks, 2007) Produksi enzim yang merusak daya kerja obat tertentu. Contohnya adalah enzim Betalaktam yang dihasilkan oleh *Escherichia coli* yang dapat merusak cincin Betalaktam dari antibiotik seperti penisilin.

2.5.2. Etiologi Resistensi Bakteri terhadap Obat

Etiologi resistensi bakteri terhadap obat dapat dibagi menjadi dua yaitu :

- 1) Non Genetik, hampir semua obat antibiotik bekerja baik pada masa aktif pembelahan kuman. Bila populasi kuman sedang tidak berada pada masa aktif pembelahan sel, maka populasi itu relatif resisten terhadap suatu antibiotik. Untuk beberapa generasi kuman dapat terjadi perubahan pada struktur target obat misalnya kuman yang berbentuk sferoplas kehilangan dinding sel sehingga bila diberikan antibiotik yang merusak dinding sel seperti penisillim dan sefalosporin, maka akan terjadi resistensi. Ada juga mikroorganisme yang menginfeksi pejamu di tempat kerja antimikroba tidak aktif atau ditiadakan seperti gentamisin yang tidak efektif untuk pengobatan demam enterik *Salmonella* karena bakteri ini terdapat di intraseluler sedangkan gentamisin bekerja di ekstraseluler.
- 2) Genetik, perubahan genetik dapat menyebabkan resistensi. Perubahan genetik tersebut dapat terjadi secara kromosomal maupun ekstrakromosomal dan perubahan genetik itu dapat dipindahkan dari satu jenis kuman kepada jenis yang lain dengan berbagai cara (Soedarmono, 2011), yaitu :
 - 1) Resistensi Kromosomal, misalnya terjadi mutasi spontan pada lokasi Asam Deoksiribonukleat (ADN) yang mengontrol *susceptibility* terhadap obat tertentu seperti pada antibiotik streptomisin dimana reseptornya adalah protein P12 pada ribosom subunit 30s yang bila terjadi mutasi akan menyebabkan kuman menjadi resisten terhadap streptomisin.
 - 2) Resistensi Ektrakromosomal / Plasmid, plasmid adalah molekul Deoxyribose Nucleic Acid (DNA) yang bulat yang berada bebas dalam sitoplasma bakteri. Plasmid adakalanya dapat bersatu kedalam kromosom bakteri. Plasmid mampu bereplikasi sendiri secara otonom dan dapat dipindahkan dari satu spesies bakteri ke spesies

lain. Beberapa contoh plasmid adalah faktor R yang membawa gen-gen untuk resistensi terhadap satu atau lebih antibiotik dan logam berat. Toksin yang merupakan produk dari plasmid seperti pada enterogenik *Escherichia coli* dan faktor F yang memegang peranan penting dalam proses konjugasi bakteri. Plasmid dapat dipindahkan ke bakteri lain dengan berbagai cara, seperti:

- 1) Transduksi dimana DNA dari plasmid masuk ke bakteriofaga dan kemudian oleh bakteriofaga, gen tersebut di transfer ke populasi kuman lain. Bisa terjadi pada bakteri *Stafilococcus*.
- 2) Transformasi dimana fragmen DNA yang beda-beda dapat menembus dinding sel lalu bersatu dengan genom sel sehingga mengubah genotipnya.
- 3) Konjugasi, faktor F menentukan adanya sex pili. Melalui pili tersebut materi genetik dari sel donor (yang memiliki pili) termasuk plasmid dapat berpindah ke sel resipien. Cara ini yang berperan besar dalam terjadinya *multi drug resistance*.
- 4) Transposisi, apabila pemindahan dari rantai DNA pendek antara satu plasmid ke plasmid lain atau dari kromosom ke plasmid dalam sel tersebut.
- 5) resistensi silang dimana suatu kuman dapat menjadi resisten terhadap beberapa jenis antibiotik yang memiliki mekanisme kerja yang mirip satu sama lain. Misalnya pada obat-obat yang komposisi kimianya hampir sama seperti pada polimiksin B dengan kolistin, eritromisin dengan oleandomisin, dan neomisin dengan kanamisin. Namun dapat juga terjadi resistensi silang pada dua obat yang berlainan struktur kimianya sama sekali, misalnya pada eritromisin dengan linkomisin (Soedarmono, 2011).

2.5.3. Faktor Resiko Resistensi Obat

Resistensi obat dapat terjadi karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan tidak tepat. Dari segi tenaga medis, banyak tenaga medis menggunakan dosis yang tidak tepat dan sering menggunakan antibiotik yang amat potensi untuk penanganan pertama sehingga perlambatan resistensi terhadap antibiotik tidak terjadi.

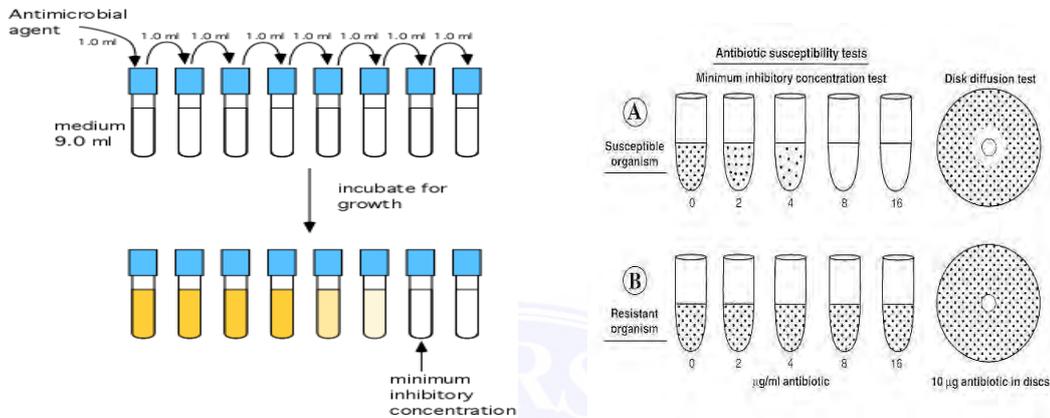
Dari segi pasien, banyak pasien yang tidak patuh terhadap cara tepat penggunaan antibiotik, mengkonsumsi sembarang antibiotik yang dijual bebas di apotik tanpa konsultasi terlebih dahulu kepada dokter apakah penggunaan antibiotik tersebut tepat indikasinya (Soedarmono, 2011).

2.5.4. Metode Uji Resistensi Obat

Penentuan kerentanan patogen bakteri terhadap antibiotik dapat dilakukan dengan salah satu dari dua metode yaitu: metode dilusi atau metode difusi. Metode ini dapat dilakukan untuk memperkirakan potensi antibiotik dalam sampel dan kerentanan mikroorganisme dengan menggunakan organisme uji standar yang tepat dan sampel obat tertentu untuk perbandingan (Brooks, 2007).

Metode dilusi adalah metode dimana sejumlah zat antimikroba dimasukkan kedalam medium bakteriologi yang padat ataupun cair. Biasanya dilakukan pengenceran dua kali lipat zat antibiotik. Medium akhirnya diinokulasikan dengan bakteri yang diuji dan diinkubasi. Metode ini digunakan untuk mengetahui seberapa banyak jumlah zat anti mikroba yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri yang sering di uji. Salah satu uji dilusi adalah uji dilusi kaldu mikrodilusi yang keuntungannya adalah mampu menunjukkan jumlah obat tertentu yang diperlukan untuk menghambat

atau membunuh mikroorganisme yang di uji. Namun, uji dilusi agaknya membutuhkan waktu yang lama dan kegunaannya hanya terbatas pada keadaan tertentu saja.



Gambar 2.3. Metode Dilusi (Biomerieux, 2010)

2.5.5. Pembatasan Resistensi Obat

Resistensi obat dapat diminimalisasi dengan mempertahankan kadar obat yang cukup tinggi dalam jaringan untuk menghambat populasi asli maupun mutan yang pertama. Hal ini bisa terjadi bila pasien patuh terhadap aturan pemakaian antibiotik. Kemudian, penggunaan dua obat sekaligus yang tidak menimbulkan resistensi silang, masing-masing saling menghambat timbulnya mutan yang resisten terhadap obat lain, misalnya pada pengobatan tuberkulosis yang menggunakan paduan rifanmpisin dengan isoniazid. Dan yang terakhir dengan mencegah penularan mikroorganisme ke obat tertentu yang sangat berguna dengan membatasi penggunaannya, terutama di rumah sakit. Untuk pemerintah sebaiknya diberlakukan peraturan tentang penjualan antibiotik sehingga masyarakat tidak dapat membeli antibiotik secara bebas dan sembarangan tanpa ada indikasi yang tepat (Brooks, 2007).