

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Saluran Kemih

1. Pengertian Infeksi Saluran Kemih

Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan suatu infeksi yang disebabkan oleh pertumbuhan mikroorganisme di dalam saluran kemih atas atau bawah yang mana jumlah bakteri >150 CFU/ml dalam satu spesimen urin. Infeksi saluran kemih juga dikaitkan sebagai respon inflamasi urothelium terhadap invasinya bakteri yang berhubungan dengan bakteriuuria dan pyuria(19).

2. Epidemiologi

Prevalensi terjadinya ISK pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki berhubungan dengan perbedaan panjang uretra, dimana uretra pada perempuan lebih pendek (3-5cm) sehingga mikrobia lebih mudah berpindah. Faktor pencetus seperti higienitas yang buruk, penggunaan alat pembersih perempuan yang berlebihan, serta kondisi kehamilan dapat meningkatkan prevalensi terjadinya ISK. Infeksi saluran kemih sebanyak 53% pada perempuan dan 14% pada laki-laki. Kasus ISK terjadi pada perempuan muda 1-3% dan meningkat dengan adanya aktivitas seksual. Insidensi kasus ISK 25-30% pada perempuan dewasa (20-40 tahun) dan 4-43% pada perempuan lansia (>60 tahun) (20).

Pada tahun 2007, data dari Amerika Serikat tercatat sekitar 10,5 juta kasus dengan keluhan ISK (0,9% rawat jalan), 2-3 juta kasus kunjungan ke rawat darurat dan 30% perempuan mengalami kasus ISK simptomatik yang memerlukan terapi antibiotic pada usia perempuan dewasa (24 tahun). Menurut data dari *American Urology Association* (AUA), didapati 150 juta kasus pertahunnya. Infeksi saluran kemih masih menempati urutan kedua kasus infeksi setelah infeksi pernapasan dengan jumlah kasus 8,3 juta pertahun. Infeksi saluran kemih dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia didapati 95 kasus per 100 juta penduduk pertahunnya atau sekitar 180 ribu kasus baru pertahunnya.

3. Etiologi

Infeksi saluran kemih adalah keadaan yang disebabkan oleh banyak jenis mikroorganisme yaitu berupa virus, bakteri, fungi dan parasite(18) . Kasus infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh bakteri masih paling banyak ditemui dimana dari seluruh pathogen penyebab ISK, *Escherichia coli* merupakan bakteri yang tersering menyebabkan terjadi infeksi urothelium. Faktor terjadinya ISK adalah higenitas yang buruk, penggunaan alat pembersih perempuan yang berlebihan, serta kondisi kehamilan dapat meningkatkan prevalensi terjadinya ISK(21). Bakteri penyebab ISK sendiri dibagi menjadi dua yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Bakteri gram positif memiliki dinding peptidoglikan tebal dan berlapis yang berada diluar membran sitoplasma sedangkan bakteri gram negatif memiliki struktur yang lebih kompleks yang terdiri dari dua membran (membran luar

dan membran dalam) di membrane sitoplasma yang dipisahkan oleh *periplasmic space*.

Periplasmic space merupakan tempat dimananya lapisan yang mengandung peptidoglikan. Bakteri patogenik utama penyebab infeksi saluran kemih adalah *Escherichia coli* (60%) serta bakteri lain seperti *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp* dan *Staphylococcus spp.* *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter species*, dan *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri gram negatif yang menyebabkan ISK sedangkan *Staphylococci spesies* dan *Enterococci* merupakan bakteri gram positif yang menyebabkan ISK.

4. Klasifikasi Infeksi Saluran Kemih

Berdasarkan lokasi, klasifikasi ISK dibagi 2 yaitu infeksi saluran kemih atas dan infeksi saluran kemih bawah sedangkan berdasarkan anatomical ISK dibagi menjadi 4 yaitu urethritis, sistitis, pielonefritis dan sepsis. Urethritis berada di organ urethra, sistitis berada di kantung kemih, pielonefritis berada di renal dan sepsis berasal dari peredaran darah (tahap komplikasi lanjut). Pada perempuan, klasifikasi berdasarkan derajat infeksi saluran kemih dibagi 2 yaitu tanpa komplikasi dan komplikasi (22).

Tanpa komplikasi jika infeksi pada saluran kemih masih memiliki fungsi organ dan fisiologi pasien dalam keadaan normal dan tanpa adanya penyerta lainnya sedangkan pada komplikasi jika pada pasien mengalami

infeksi simptomatik di kantung kemih atau ginjal yang memiliki gejala klinis berupa abnormalitas fungsi dan structural dari saluran kemih. Kejadian ISK berulang pada pasien perempuan baik yang tanpa komplikasi maupun dengan komplikasi sering dikarenakan infeksi yang berulang pada saluran kemih. Timbulnya ISK berulang ditandai dengan adanya gejala 3 kali dalam setahun atau 2 kali dalam 6 bulan terakhir.

5. Patogenesis dan Patofisiologis

Escherichia coli merupakan penyebab utama infeksi saluran kemih dan memiliki patogenesitas terkait dengan bagian permukaan sel polisakarida dari lipopolisakarida (LPS)(23). Hanya IG serotipe dari 170 serotipe O / *E.coli* yang berhasil diisolasi rutin dari pasien infeksi saluran kemih, strain *E.coli* ini diduga mempunyai patogenesitas khusus. Fimbrae pada bakteri digunakan untuk melekat pada permukaan mukosa saluran kemih. Sifat patogenesitas lain dari *E. coli* yaitu berhubungan dengan toksin. Beberapa toksin *E. coli* diantaranya seperti α -hemolisin, cytotoxic necrotizing factor-1(CNF-1), dan iron reuptake system (*aerobactin* dan *enterobactin*).

Infeksi saluran kemih dapat ditimbulkan melalui dua jalur infeksi, yaitu infeksi hematogen dan infeksi asending. Infeksi hematogen biasanya terjadi pada pasien dengan daya tubuh yang rendah, karena menderita penyakit kronik atau pada pasien yang mendapatkan imunosupresif. Penyebaran hematogen juga bisa timbul akibat adanya fokus infeksi di salah satu tempat. Misalnya infeksi *Staphylococcus aureus* pada ginjal bisa terjadi

akibat penyebaran hematogen dari infeksi tulang, kulit, endotel, atau di tempat lain. *Salmonella*, *Pseudomonas*, dan *Proteus* merupakan bakteri yang menginfeksi secara hematogen. Infeksi saluran kemih sebagian besar disebabkan oleh infeksi ascending berupa kolonisasi uretra dan daerah introitus vagina yang disebabkan oleh *Escherichia coli*(24).

Mikroorganisme juga dapat menginvasi ke kandung kemih. Bakteri yang menyerang saluran kemih disebut dengan bakteri uropatogen dan dapat berkolonisasi dan atau pada uroepitel untuk melakukan pengerusakan terhadap epitel saluran kemih. Bakteri yang menginvasi ke kandung kemih dapat naik ke ginjal karena adanya refluks vesikoureter dan menyebabkan infeksi dari pelvis ke korteks karena refluks intrarenal. Refluks vesikoureter adalah keadaan patologis karena tidak berfungsinya valvula vesikoureter yang didapat baik secara kongenital ataupun akibat adanya infeksi. Mekanisme saluran kemih dalam mencegah timbulnya infeksi dapat dilakukan secara mekanik melalui pembersihan organisme serta adanya tekanan urin saat miksi berperan dalam mencegah masuknya bakteri ke dalam mukosa. Mekanisme lainnya berupa adanya aktivitas antibakteri intrinsik pada saluran kemih.

6. Diagnosa Klinis

Infeksi saluran kemih dapat di diagnosa berdasarkan riwayat pasien dan pemeriksaan fisik tetapi 60% pasien perempuan datang dengan gejala sistitis. Gejala yang timbul dapat berupa disuria, gangguan frekuensi urin, nokturia, hesitansi, nyeri suprapubik bahkan hematuria dan disertai demam

merupakan gejala umum di kasus infeksi apapun. Diagnosis pada infeksi saluran kemih dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

a. Urinalisis

1) Leukosuria

Leukosuria atau piuria merupakan salah satu petunjuk penting terhadap dugaan adalah ISK. Leukosuria dinyatakan positif bilamana terdapat lebih dari 5 leukosit/lapang pandang besar (LPB) sedimen air kemih. Adanya leukosit silinder pada sedimen air kemih menunjukkan adanya keterlibatan ginjal. Namun adanya leukosuria tidak selalu menyatakan adanya ISK karena dapat pula dijumpai pada inflamasi tanpa infeksi.

2) Hematuris

Hematuris dipakai oleh beberapa peneliti sebagai petunjuk adanya ISK yaitu bilamana dijumpai 5-10 eritrosit/LPB sedimen air kemih. Hematuria dapat pula disebabkan oleh berbagai keadaan patologis baik berupa kerusakan glomerulus ataupun oleh sebab lain misalnya urolitilias, tumor ginjal, atau nekrosis papilaris.

b. Bakteriologis

- 1) Mikroskopis pada pemeriksaan mikroskopis dapat digunakan air kemih segar tanpa diputar atau tanpa pewarnaan gram. Bakteri dinyatakan positif bermakna bilamana dijumpai satu bakteri lapangan pandang minyak emersi.

2) Biakan bakteri pemeriksaan biakan bakteri contoh air kemih dimaksudkan untuk memastikan diagnosis ISK yaitu bila ditemukan bakteri dalam jumlah bermakna = 10^5 organisme patogen/ml urin pada 2 contoh urin berurutan.

c. Tes Kimiawi

Tes kimiawi dapat dipakai untuk penyaring adanya bakteriuria, diantaranya yang paling sering dipakai ialah tes reduksi griess nitrate. Bila dijumpai lebih dari 100.000-1.000.000 bakteri. Konversi ini dapat dilihat dengan perubahan warna pada uji carik. Tes terutama dipakai untuk penyaringan atau pengamatan pada pasien rawat jalan. Sensitivitas pemeriksaan ini 90,7% dan spesifisitas 99,1% untuk mendeteksi bakteri Gram-negatif. Hasil negatif palsu dapat terjadi, bila pasien sebelumnya diet rendah nitrat, diuresis yang banyak, infeksi oleh enterokoki dan asinetobakter.

d. Tes Plat-Celup (dip-dlide)

Pabrik mengeluarkan biakan buatan yang berupa lempeng plastik bertangkai di mana pada kedua sisi permukaannya dilapisi perbenihan padat khusus. Lempeng tersebut dicelupkan ke dalam air kemih pasien atau dengan digenangi air kemih setelah itu lempeng dimasukkan kembali ke dalam tabung plastik tempat penyimpanan semula, lalu dilakukan pengeraman semalam pada suhu 37°C . Penentuan jumlah kuman/ml dilakukan dengan membandingkan pola pertumbuhan pada lempeng perbenihan dengan serangkaian gambar

yang memperlihatkan kepadatan koloni yang sesuai dengan jumlah kuman antara 1000 dan 100.000 dalam tiap ml air kemih yang diperiksa. Cara ini mudah dilakukan, murah dan cukup akurat. Keterangannya adalah jenis kuman dan kepekaannya tidak dapat diketahui walaupun demikian plat celup ini dapat dikirim ke laboratorium yang mempunyai fasilitas pembiakan dan tes kepekaan yang diperlukan.

e. Pemeriksaan Radiologis dan Pemeriksaan Penunjang Lainnya

Pemeriksaan radiologis pada ISK dimaksudkan untuk mengetahui adanya batu atau kelainan anatomis sedangkan pemeriksaan lainnya, misalnya ultrasonografi dan CT-scan.

7. Tatalaksana

Pemilihan antibiotik pada pasien ISK diberikan berdasarkan etiologi, situasi, pembiayaan dan kegagalan dalam proses pengobatan. Fosfomisin masih menjadi pilihan terapi untuk kasus ISK. Namun, penggunaan fluorokuinolon, oral β -lactam dan sefalosporin dapat diberikan hingga primari antibiotik seperti nitrofurantonin dan pivmesillinam diberikan. Pada pasien perempuan, pemberian lini pertama dapat diberikan berupa fosfomisin, nitrofurantoin dan pivmesillinam dan tidak direkomendasikan untuk laki-laki. Alternatif lainnya dapat diberikan sefalosporin (cefadroxil) dan jika pasien ditemukan adanya resistensi terhadap *E.coli* dapat diberikan berupa trimethoprim namun tidak disarankan untuk kehamilan trimester pertama dan trimethoprim-

sulphamethoxazole sebaiknya tidak digunakan pada trimester ketiga kehamilan.

8. Faktor Resiko Infeksi Saluran Kemih

Beberapa penelitian menunjukkan adanya faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya ISK seperti umur, jenis kelamin, berbaring lama, penggunaan obat immunosupresan dan steroid, pemasangan katerisasi, kebiasaan menahan kemih, kebersihan genitalia, dan faktor predisposisi lain:

1) Umur dan Jenis Kelamin

Usia merupakan faktor patogenesis infeksi saluran kemih. Infeksi saluran kemih sering terjadi pada wanita muda yang memiliki aktivitas seksual secara aktif, dengan tingkat kejadian yang dilaporkan berkisar antara 0,5 – 0,7 per orang pertahun, sedangkan pada pria muda yang berusia 18-24 tahun adalah 0,01 per orang pertahun. Kejadian ISK menurun selama usia paruh baya namun meningkat usia yang lebih tua. Lebih dari 10% wanita berusia di atas 65 tahun melaporkan miliki masalah ISK. Angka kejadian ISK meningkat pada pasien berumur 40 tahun ke atas dengan puncak tertinggi yaitu pada kelompok umur 50-59 tahun. Sebagian besar pasien ISK berjenis kelamin perempuan(25).

2) Pemasangan Katerisasi dan Obat Immunosupresen/Steroid

Pada penggunaan kateter melalui senggama dan karna adanya infeksi lokal (misalnya vaginitis) dapat mempermudah infeksi. Infeksi saluran kemih karena kateter ditegakkan berdasarkan:

- a) Penggunaan kateter yang lebih dari 2 hari
- b) Terdapat salah satu gejala yang disebutkan sebagai berikut:
 - 1) Gejala sistemik: demam ($>38^{\circ}\text{C}$), malaise, alergi tanpa ditemukan penyebab yang diketahui secara pasti
 - 2) Nyeri tekan suprapubis
 - 3) Nyeri sudut kostovertebra
 - 4) Hematuria, Urgensi, Frekuensi, Disuria (apabila kateter sudah dilepas).
- c) Kultur urin didapatkan bakteriuria $> 10^5$ CFU (Ikatan Ahli Urologi Indonesia 2015).

3) Kebiasaan Menahan Kemih

Kandung kemih merupakan tempat berkumpulnya urine. Kandung kemih adalah suatu kantong berotot yang dapat mengempis, terletak di belakang simfisis pubis. Kandung kemih memiliki tiga muara yaitu dua muara ureter dan satu muara uretra. Sebagian besar dinding kandung kemih tersusun dari otot polos yang disebut muskulus destrusor. Fungsi kandung kemih adalah sebagai tempat penyimpanan urin dan mendorong urin keluar tubuh dengan dibantu uretra. Pengeluaran urine merupakan mekanisme ketahanan penting dari kandung kemih bila pengeluaran urine normal terhambat karena misalnya ada obstruksi ISK dapat lebih mudah terjadi.

4) Kebersihan Pribadi Kurang Baik

Higiene pribadi kurang baik biasa menyebabkan kolonisasi kuman uropatogen di sekitar (ujung) uretra misal pada penggunaan pembalut wanita. Kuman lalu menjalar ke atas menuju uretra, lalu ke kandung kemih dan kemudian menyebar melalui ureter ke ginjal (ISK bagian atas).

- 5) Penderita diabetes lebih peka untuk ISK karena meningkatnya daya melekat bakteri pada epitel saluran kemih akibat beberapa sebab tertentu.

B. Tinjauan Tentang Resistensi Antibiotik

1. Pengertian Antibiotik

Antibiotik merupakan suatu senyawa yang dapat digunakan untuk mencegah atau mengobati suatu penyakit infeksi karena bakteri, senyawa antibiotik ini dihasilkan oleh mikroorganisme yaitu bakteri(26). Antibiotik harus bersifat toksisitas dan selektif terhadap mikroba namun relatif tidak toksik terhadap hospes. Antibiotik merupakan zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama jamur yang aktivitasnya dapat menghambat atau membunuh mikroba jenis lain.

2. Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik dapat diklasifikasikan menurut golongan sebagai berikut:(27)

- a. Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja
 - 1) Inhibitor sintesis dinding sel bakteri

Efek bakteriosida dengan mekanisme memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim yang berguna dalam sintesis dinding sel. Contoh antibiotik yang memiliki mekanisme kerja dengan cara ini adalah golongan β -laktam seperti penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam, dan inhibitor sintesis dinding sel lainnya seperti vancomycin, bacitracin, fosfomicin, dan daptomycin.

- a) Beta laktam, memiliki aktivitas kerja yaitu dengan menghambat pergerakan terakhir dalam sintesis peptidoglikan yang terdapat pada sintesis dinding sel bakteri.
 - b) Cefalosporin, memiliki aktivitas kerja yang sama dengan Penisilin dengan menghalangi sintesis dinding sel bakteri.
 - c) Carbapenem, memiliki aktivitas kerja yaitu menghalangi sebagian besar bakteri gram positif, gram negatif, dan anaerob.
- 2) Inhibitor *beta lactamase*, mekanismenya dengan cara menginaktivasi *beta lactamase*
 - 3) Inhibitor sintesis oleh protein bakteri

Bakteriosida atau bakteriostatik dengan aktivitas kerja menghalangi sintesis protein tetapi tanpa menghalangi sel-sel normal dan menghambat tahapan-tahapan sintesis protein. Contohnya seperti antibiotik aminoglikosida, makrolida, tetrasiklin, streptogamin, klindamisin, oksazolidinon, dan kloramfenikol.

- a) Aminoglikosida, mekanisme kerjanya yaitu menghambat pertumbuhan bakteri aerob gram negatif.

- b) Tetrasiklin, mekanisme kerjanya yaitu menghambat pertumbuhan berbagai bakteri gram positif, gram negatif, baik aerob maupun anaerob.
- c) Chloramphenicol, mekanisme kerjanya yaitu menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan gram negatif.
- d) Makrolida, mekanisme kerjanya yaitu sintesis protein yang berikatan dengan sub unit 50 S ribosom bakteri dipengaruhi dan translokasi peptide, aktif terhadap bakteri gram positif menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil gram positif.
- e) Clindamycin, mekanisme kerjanya dengan cara menghambat sebagian besar coccus gram positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri gram negatif aerob.

4) Menghambat Sintesis Folat

Pada mekanisme kerja sintesis folat bakteri tidak dapat mengabsorpsi asam folat, tetapi harus membuat asam folat dari PABA (*asam paraaminobenzoat*), *pteridin*, dan *glutamat*.

Contohnya antibiotik jenis ini adalah sulfonamide dan trimetropin.

5) Mengubah Permeabilitas Membrane Sel

Pada mekanisme kerja ini dapat digunakan oleh semua bakteri yang memiliki sifat bakteriostatik dan bakteriosida dengan aktivitas kerja permeabilitas membrane pada bakteri dihilangkan sehingga

bakteri tidak memiliki substansi seluler kemudian sel menjadi lisis. Contohnya adalah polimiksin, amfoterisin B, dan nistatin.

6) Mengganggu Sintesis DNA

Aktivitas kerja menghambat *asam deoksiribonukleat* (DNA) girase yang menyebabkan penghambatan pada sintesis DNA bakteri. DNA girase adalah enzim yang terdapat pada bakteri yang menyebabkan terbukanya dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA.

b. Struktur Kimia Antibiotik

- 1) Antibiotik golongan aminoglikosida yaitu amikasin, dibekasin, gentamycin, kanamycin, neomycin, netilmycin, paromomycin, sisomycin, streptomycin, dan tobramycin.
- 2) Antibiotik golongan beta laktam yaitu carbapenem contohnya (ertapenem, imipenem, meropenem), golongan cefalosporin contohnya (cefaleksin, cefazolin, cefuroksim, cefadroksil, ceftazidim), golongan beta lactam monosiklik, dan golongan penisilin contohnya (penisilin, amoksisilin).
- 3) Antibiotik golongan glikopeptida yaitu vankomycin, teikoplanin, ramoplanin dan dekaplanin.
- 4) Antibiotik golongan poliketida yaitu golongan makrolida contohnya (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin), golongan ketolida contohnya (telitromisin), golongan tetrasiklin contohnya (doxycyclin, oksytetracyclin, clortetracyclin).

- 5) Antibiotik golongan polimiksin yaitu polimiksin dan kolistin.
- 6) Antibiotik golongan kinolon (fluorokinolon) yaitu asam nalidiksat.
- 7) Antibiotik ciprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin dan trovafloksasin.
- 8) Antibiotik golongan streptogramin yaitu pristinamycin, virginiamycin, mikamycin, dan kinupristin-dalfopristin.
- 9) Antibiotik golongan oksazolidinon, antara lain linezolid.
- 10) Antibiotik golongan sulfonamide, antara lain kotrimoksazol dan trimethoprim.
- 11) Antibiotik lain seperti cloramfenicol, clindamycin dan fucidic acid.

c. Toksisitas Selektif

Antibiotik memiliki sifat toksisitas selektif, dapat bersifat bakteriostatik dan bersifat bakterisida. Sifat bakteriostatik pada antibiotik yaitu menghambat pertumbuhan mikroorganisme, sedangkan bakterisida yaitu dapat membunuh mikroorganisme.

- 1) Antibiotik Bakterisida: bakterisida adalah sifat antibiotik yang apabila digunakan dapat membunuh mikroorganisme. Berikut ini

beberapa contoh antibiotik dengan sifat bakterisida yaitu:

- a) Bakterisida memiliki aktivitas kerja terhadap fase tumbuh pada bakteri, contohnya penicillin dan cefalosporin, polipeptida, rifampicin, asam nalidiksat dan kuionolon-kuinolon.

- b) Bakterisida memiliki aktivitas kerja terhadap fase istirahat pada bakteri, contohnya aminoglikosida, nitrofurantoin, inh, cotrimoxazol, dan polipeptida.
- 2) Antibiotik bakteriostatik: bakteriostatik memiliki sifat apabila digunakan dapat menghentikan pertumbuhan dan perbanyakan mikroorganisme. Antibiotik yang bersifat bakteriostatik yaitu sulfonamid, cloramphenicol, tetracyclin, makrolida, linkomycin, PAS, serta asam fusidat.
- d. Aktifitas Antibiotik
- 1) Antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*)
- Antibiotik spektrum luas biasanya digunakan untuk mengobati penyakit infeksi yang belum diidentifikasi dengan pembiakan dan sensitifitas dan dapat digunakan untuk lebih dari satu mikroorganisme. Contohnya adalah tetrasiklin dan sefalosporin.
- 2) Antibiotik spektrum sempit
- Antibiotik spektrum sempit aktivitas kerjanya hanya bisa pada satu kelompok bakteri terutama pada bakteri gram positif dan basil aerob negatif.

3. Prinsip Penggunaan Antibiotik

Prinsip penggunaan antibiotika menurut ada 3 yaitu:(28)

- a. Terapi empiris adalah terapi yang digunakan pada penyakit yang penyebabnya belum diketahui, tujuan terapi ini agar dapat menghambat

perkembangan mikroorganisme yang dicurigai sebagai salah satu penyebab infeksi.

- b. Terapi definitif adalah terapi yang digunakan pada saat penyakit infeksi, bakteri penyebabnya sudah diketahui serta pola resistensinya, tujuan dari terapi ini agar dapat menghambat perkembangan bakteri penyebab dari infeksi tersebut.
- c. Terapi profilaksis adalah terapi yang digunakan sebelum, saat dan sampai 24 jam setelah pembedahan agar dapat mencegah terjadinya infeksi luka pada proses pembedahan. Hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan antibiotik yaitu:
 - 1) Kekebalan suatu mikroorganisme terhadap antibiotika yaitu suatu aktivitas yang dapat dilakukan mikroorganisme agar dapat melemahkan kerja agen antibiotika dan dapat menyebabkan kegagalan dalam pengobatan.
 - 2) Faktor farmakokinetika dan farmakodinamika yaitu sangat penting untuk memilih antibiotika dalam menetapkan jenis antibiotika yang digunakan dan dosis obatnya agar dapat mengetahui lama pengobatan, cara pengobatan, dan interval pemberian obat sesuai dengan kebutuhan setiap pasien.
 - 3) Faktor interaksi dan efek samping obat yaitu perlu dipertimbangkan dalam pemberian antibiotika dengan obat lain karena bisa saja memungkinkan adanya interaksi sehingga timbulnya efek samping yang tidak diinginkan.

- 4) Faktor biaya yaitu hal ini berkaitan dengan tingkat ekonomi pasien sehingga perlu pertimbangan pemilihan antibiotika dengan harga yang sesuai agar pasien mampu untuk membeli antibiotika tersebut.

4. Penggunaan Antibiotik Rasional

Penggunaan obat di samping dapat menyembuhkan penyakit, obat juga dapat menimbulkan dampak negatif bagi penderita maupun bagi masyarakat pada umumnya. Pada penderita umumnya terjadi reaksi-reaksi seperti efek samping yang bersifat toksik dan dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu obat apabila digunakan secara benar dapat memberikan manfaat tetapi jika penggunaannya salah dapat menjadi racun yang berbahaya(29).

Berdasarkan hasil survei penggunaan antibiotika di beberapa Rumah Sakit dan Pusat Kesehatan Masyarakat banyak ditemui penggunaan obat yang tidak sesuai salah satunya penggunaan obat antibiotika meliputi penggunaan secara berlebihan tidak sesuai dengan indikasi pasien, dosis yang tidak sesuai, cara pemberian obat yang salah, serta interval dan frekuensi pemberian obat yang tidak sesuai. Akibat dari penggunaan antibiotika yang tidak sesuai akan timbul efek samping obat, resistensi mikroorganisme menjadi cepat, menyebarnya infeksi oleh mikroorganisme yang telah kebal, resiko kegagalan terapi, penyakit menjadi bertambah berat dan waktu pengobatan semakin lama, serta meningkatkan biaya pengobatan.

Faktor yang sangat berpengaruh pada penggunaan antibiotik secara bijak antara lain: (28)

- a. Gunakan antibiotika dengan aktivitas spektrum sempit, indikasi yang sesuai dengan dosis adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
- b. Bijak dalam penggunaan antibiotik dengan cara membatasi penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
- c. Pedoman penggunaan antibiotik harus diterapkan agar tidak mudah terjadinya resistensi bakteri.
- d. Perlunya menetapkan diagnosis penyakit infeksi dengan berbagai informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium agar pengobatan sesuai dengan indikasi pasien.
- e. Dalam pemilihan antibiotika harus berdasarkan pada:
 - 1) Informasi terhadap spektrum kuman penyebab penyakit dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik.
 - 2) Hasil pemeriksaan laboratorium mikrobiologi.
 - 3) Profil farmakokinetika dan farmakodinamika antibiotik.
 - 4) Mempertimbangkan hasil yang diperoleh dari laboratorium dengan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat yang ada.
 - 5) Pemilihan obat berdasarkan *cost effective* dan aman.
- f. Adapun penerepan penggunaan antibiotika secara bijak dalam berbagai langkah yaitu:
 - 1) Perlu ditingkatkannya pemahaman tenaga kesehatan dalam menggunakan antibiotika secara bijak.

- 2) Untuk ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang juga perlu ditingkatkan khususnya pada laboratorium, hematologi, imunologi, dan mikrobiologi.
- 3) Menjamin kompetensi tenaga kesehatan dalam bidang infeksi.
- 4) Perlu adanya tim khusus untuk penanganan infeksi.
- 5) Pembentukan tim pengawasan penggunaan antibiotika secara bijak.
- 6) Pemantauan antibiotika secara intensif dan berkesinambungan.
- 7) Mampu menetapkan kebijakan pedoman penggunaan antibiotika secara rinci pada fasilitas pelayanan kesehatan.

5. Resistensi Antibiotik

Resisten didefinisikan sebagai kemampuan sementara atau permanen dari suatu organisme dan keturunannya untuk tetap hidup dan atau berkembang biak di bawah kondisi yang menghancurkan atau menghambat organisme tersebut(30). Bakteri dikatakan resisten ketika mereka tidak rentan/sensitif terhadap konsentrasi agen antimikroba yang digunakan. Resistensi antibiotik adalah bakteri yang mampu dalam menetralkan agen antibiotik dan melemahkan kerja antibiotik tersebut sehingga mikroorganisme menjadi kebal pada pengobatan yang diberikan dan mikroorganisme tidak lagi dapat dimatikan. Dampak yang terjadi akibat resistensi antibiotik antara lain:

- a. Resistensi bakteri menyebabkan meningkatnya beban sosial karena tingginya angka morbiditas dan mortalitas, serta biaya pengobatan.

Pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang kebal akan membutuhkan terapi yang lebih efektif dengan biaya yang mahal.

- b. Biaya pengobatan meningkat serta membutuhkan waktu yang lama karena harus memulai dari pengobatan lini kedua atau seterusnya, kemudian memungkinkan terjadinya komplikasi dan biaya untuk pencegahan.

Sedangkan mekanisme resistensi bakteri yang terjadi antara lain:

1. Mikroorganisme mengeluarkan enzim yang dapat merusak obat yang aktif. Contohnya *Staphylococcus* resisten terhadap penicillin G menghasilkan *beta lactamase* yang dapat merusak obat.
2. Perubahan permeabilitas terhadap obat yang dilakukan mikroorganisme. Contohnya *tetrasiklin* terkumpul pada bakteri yang peka tetapi tidak pada bakteri yang resisten.
3. Perubahan struktur yang ditargetkan untuk obat yang dilakukan mikroorganisme. Seperti resistensi oleh kromosom pada aminoglikosida yang berhubungan dengan perubahan protein spesifik dalam subunit 30S dari ribosom bakteri yang memiliki peran sebagai tempat ikatan pada organisme yang peka.
4. Mikroorganisme memiliki cara lain yaitu dengan cara mengembangkan jalur metabolisme baru dan menghindari jalur yang biasa dihambat oleh obat. Contohnya bakteri yang resisten terhadap sulfonamide tidak membutuhkan PABA ekstraseluler tetapi seperti sel mamalia dapat menggunakan asam folat.

5. Enzim baru yang dikembangkan mikroorganisme masih dapat melakukan fungsi metaboliknya tetapi sedikit dipengaruhi oleh obat. Contohnya bakteri yang resisten terhadap trimetropin, enzim hidrofolat sedikit dihambat secara efisien daripada bakteri yang peka terhadap trimetropin.

6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Resistensi Antibiotik

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan berkembangnya resistensi antibiotik yang diantaranya:(31)

- a. Pemberian antibiotik empiris secara terus menerus tanpa mengetahui bukti penyebab infeksi.
- b. Perawatan klinis pasien dengan kultur yang positif tanpa adanya infeksi atau mengetahui penyakitnya.
- c. Penggunaan terapi empiris secara terus menerus walaupun hasil kultur sudah ada.
- d. Penggunaan antibiotik profilaksis yang diperpanjang.
- e. Penggunaan antibiotika yang berlebihan.
- f. Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang lama.

Menurut Permenkes RI No 8 tahun 2015 tentang Program Sekolah Pascasarjana Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit, faktor-faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik sebagai berikut:

- a. Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu:

- 1) Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi.
 - 2) Mengubah reseptor titik tangkap antibiotik.
 - 3) Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri.
 - 4) Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
 - 5) Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.
- b. Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM atau Kadar Hambat Minimal atau Minimum Inhibitory Concentration atau MIC yaitu kadar terendah antibiotik ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten
- c. Enzim perusak antibiotik khusus terhadap golongan beta-laktam, pertama dikenal pada tahun 1945 dengan nama penisilinase yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan penisilin. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi ampisilin. Resistensi terhadap golongan beta-laktam antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein atau *Penicillin Binding Protein* (PBP). Ikatan obat golongan beta-laktam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis.

d. Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:

- 1) Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit, untuk bakteri yang berbiak cepat, maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit.
- 2) Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.

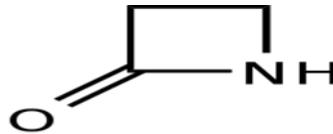
e. Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten:

- 1) Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotic secara bijak atau *prudent use of antibiotics*.
- 2) Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar atau *universal precaution*.

C. Antibiotik Beta Laktam

Antibiotik beta-laktam yaitu golongan antibiotika yang memiliki kesamaan komponen struktur berupa adanya cincin beta-laktam dan umumnya digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri(32). Terdapat sekitar ± 56 macam antibiotik beta-laktam yang memiliki aktivitas antimikrobia pada bagian cincin

beta-laktamnya dan apabila cincin tersebut dipotong oleh mikroorganisme maka akan terjadi resistansi antibiotik terhadap antibiotik tersebut(33).



Gambar 2.1 Bangun Cincin Beta Laktam

1. Jenis Antibiotik Beta Laktam

Antibiotik beta laktam terbagi menjadi 4 golongan utama, yaitu:(34)

a. Penisilin

Berdasarkan spektrum kegiatan antimikrobiaalnya, penisilin terbagi menjadi 4 kumpulan, yaitu penisilin dini (terdahulu), penisilin spektrum luas, penisilin anti-stafilokokal, dan penisilin anti-pseudomonal (spektrum diperluas).

- 1) Penisilin dini secara giat dapat melawan bakteri yang sensitif, seperti golongan *Streptococcus beta-hemolitik*, *Streptococcus alfa-hemolitik* dikombinasikan dengan aminoglikosida), *Pneumococcus*, *Meningococcus*, dan kumpulan *Clostridium* selain *C. difficile*.

Contoh dari penisilin terdahulu yaitu penisilin G dan penisilin V.

- 2) Penisilin spektrum luas memiliki kemampuan untuk melawan bakteri enterik dan semakin gampang diabsorpsi oleh bakteri gram negatif namun sedang rentan terhadap degradasi *beta lactamase*, misalnya ampisilin, amoksisilin, mesilinam, bacampicillin, dan lain-lain.

- 3) Penisilin anti-stafilokokal dikembangkan pada tahun 1950-an untuk mengatasi *S.aureus* yang menghasilkan *beta-lactamase* dan memiliki keunggulan tahan terhadap kegiatan *beta-lactamase*. Contoh dari golongan ini yaitu methicillin dan cloxacillin.
- 4) Penisilin anti-pseudomonal dihasilkan untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif basil, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, contoh dari penisilin golongan ini yaitu carbenicillin, ticarcillin, azlocillin, dan piperacillin.

b. Sefalosporin

Antibiotik sefalosporin terbagi menjadi 3 generasi yaitu:

- 1) Generasi pertama yaitu cephalothin dan cephalexin yang sudah tidak banyak dipakai.
- 2) Generasi kedua (antara lain: cefuroxime, cefaclor, cefadroxil, cefoxitin, dan lain-lain.) dipakai secara luas untuk mengatasi infeksi berat dan beberapa di antaranya memiliki kegiatan melawan bakteri anaerob.
- 3) Generasi ketiga dari sefalosporin (di antaranya: ceftazidime, cefotetan, latamoxef, cefotetan, dan lain-lain.) dihasilkan pada tahun 1980-an untuk mengatasi infeksi sistemik berat karena bakteri gram negatif-basil.

c. Carbapenem

Hanya terdapat satu kaki tangan antibiotik dari golongan carbapenem yang dipakai untuk perawatan klinis, yaitu imipenem yang

memiliki kemampuan antibakterial yang sangat benar untuk melawan bakteri gram negatif-basil (termasuk *P. aeruginosa*, *Staphylococcus*, dan *bacteroides*). Penggunaan imipenem harus dikombinasikan dengan inhibitor enzim tertentu untuk melindunginya dari degradasi enzim dari liver di dalam tubuh.

d. Monobactam

Golongan ini memiliki bangun cincin beta laktam yang bebas ke cincin kedua dalam molekulnya. Salah satu antibiotik golongan ini yang umum dipakai yaitu aztreonam yang giat melawan berbagai bakteri gram negatif, termasuk *P. aeruginosa*.

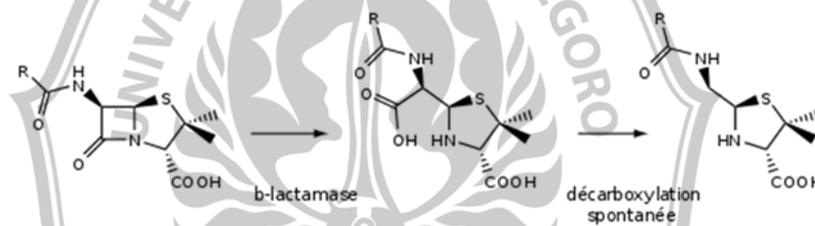
2. Mekanisme Kerja Antibiotik Beta Laktam

Antibiotik beta-laktamase bekerja membunuh bakteri dengan cara menginhibisi sintesis dinding selnya. Pada proses pembentukan dinding sel, terjadi reaksi *transpeptidasi* yang dikatalis oleh enzim *transpeptidase* dan menghasilkan ikatan silang antara dua rantai *peptida-glukan*. Enzim *transpeptidase* yang terletak pada membran sitoplasma bakteri tersebut juga dapat mengikat antibiotik *beta lactam* sehingga mengakibatkan enzim ini tidak mampu mengkatalisis reaksi *transpeptidasi* walaupun dinding sel tetap terus terbentuk. Dinding sel yang terbentuk tidak memiliki ikatan silang dan peptidoglikan yang terbentuk tidak sempurna sehingga semakin lemah dan mudah terdegradasi. Pada kondisi normal, perbedaan tekanan osmotik di dalam sel bakteri gram negatif dapat membentuk terjadinya lisis sel. Selain itu, kompleks protein *transpeptidase* dan antibiotik beta laktam akan

menstimulasi senyawa autolisin yang mampu mendigesti dinding sel bakteri tersebut. Dengan demikian, bakteri yang kehilangan dinding sel maupun mengalami lisis akan mati(35).

3. Mekanisme Resistensi Antibiotik Beta Laktam

Bakteri-bakteri yang resisten terhadap antibiotik beta laktam memiliki 3 mekanisme resistensi, yaitu destruksi antibiotik dengan beta-laktamase, menurunkan penetrasi antibiotik untuk berikatan dengan protein *transpeptidase*, dan menurunkan afinitas ikatan selang protein pengikat tersebut dengan senyawa antibiotic(36).



Gambar 2.2 Mekanisme Degradasi Antibiotik *Beta-Lactam* Oleh Enzim *Beta Lactamase*

Beberapa bakteri seperti *Haemophilus influenzae*, golongan *Staphylococcus* dan sebagian besar bakteri enterik berbentuk batang memiliki enzim beta-laktamase yang mampu memecah cincin beta-laktam pada antibiotik tersebut dan membuatnya menjadi tidak aktif. Secara detail, mekanisme yang terjadi diawali dengan pemutusan ikatan C-N pada cincin beta-laktam dan mengakibatkan antibiotik tidak dapat berikatan dengan protein *transpeptidase* sehingga terjadi kehilangan kemampuan untuk menghambat pembentukan dinding sel bakteri(37).

Beberapa studi mencetuskan bahwa selain ditemukan secara alami pada bakteri gram positif dan negatif, gen penyandi enzim beta-laktamase juga ditemukan pada plasmida dan transposon sehingga mampu ditransfer antarspesies bakteri. Hal ini mengakibatkan kemampuan resistensi hendak antibiotik beta-laktam dapat menyebar dengan cepat(38). Difusi antibiotik beta laktam ke dalam sel bakteri terjadi melalui perantaraan protein transmembran yang disebut porine dan kemampuan difusinya dipengaruhi oleh ukuran, muatan, dan sifat hidrofilik dari suatu antibiotik(37).

4. Bakteri *Extended Spectrum β Lactamase (ESBL)*

Beberapa dekade terakhir, penggunaan intensif sefalosporin spektrum luas (sefalosporin generasi ketiga, seperti seftriakson dan sefotaksim) telah mengakibatkan munculnya strain bakteri yang resisten terhadap antibiotik, dengan menghasilkan enzim *extended-spectrum β -laktamase* (ESBL). ESBL adalah enzim yang dapat menghidrolisis hampir seluruh antibiotik β -laktam termasuk penisilin, sefalosporin dan monobactam (39).

Enzim β -laktamase yang pertama ditemukan dinamakan TEM-1. TEM ditandai dengan adanya asam amino serin pada bagian aktifnya. Adanya mutasi satu asam amino pada TEM-1 mengakibatkan terbentuk enzim baru disebut TEM-2 namun tidak mengubah kemampuan hidrolisisnya terhadap antibiotik β -laktam. Setiap adanya mutasi akan menghasilkan suatu enzim baru dengan kemampuan hidrolisis cincin β -laktam yang berbeda. TEM-1 dan TEM-2 menghidrolisis penisilin dan

sefalosporin spektrum sempit, seperti sefalotin atau sefazolin. Namun, tidak efektif terhadap sefalosporin generasi yang lebih tinggi dengan rantai samping oksimino, seperti sefotaksim, seftazidim, seftriakson, atau sefepim. Akibatnya, sefalosporin generasi ketiga mendapat tempat yang luas dalam penggunaan klinis pada awal 1980-an. TEM-3 dilaporkan pertama kali tahun 1989. TEM-3 inilah bakteri penghasil enzim β -laktamase pertama yang masuk ke dalam golongan bakteri ESBL dari varian TEM. Sejak saat itu telah terdapat lebih dari 200 mutasi pada TEM. TEM paling banyak dihasilkan oleh *E. Coli* (40,41).

Adanya mutasi sering menjadi glisin pada posisi 238 enzim β -laktamase mengakibatkan terbentuknya enzim yang disebut SHV-1. ESBL ditemukan pertama kali tahun 1983 dan merupakan turunan dari SHV ini. SHV umumnya dijumpai pada *Klebsiella sp.* Sama halnya dengan TEM, perubahan satu asam amino mengakibatkan terbentuknya enzim baru. Sampai saat ini dikenal 140 turunan SHV. Selain kedua enzim di atas dijumpai juga CTM-X yang lebih dominan resisten terhadap sefotaksim. Banyak kejadian outbreak ESBL diakibatkan turunan CTMX. Sampai saat ini terdapat 130 turunan CTM-X. CTM-X merupakan ESBL yang paling sering dijumpai saat ini(42).

Antibiotik β -laktamase inhibitor asam klavulanat kurang efektif terhadap ESBL CTM-X ini. Adapun enzim β -laktamase yang lain dikenal dengan OXA β -laktamase. OXA β -laktamase dapat menghidrolisis oksasilin dan kurang efektif terhadap asam clavulanat. ESBL OXA banyak dijumpai

pada *P. aeruginosa*. Enzim beta laktamase yang lain, seperti PER, VEB, dan GES telah dilaporkan tetapi sangat jarang dan terutama ditemukan pada *P.aeruginosa* dan hanya didapati pada daerah geografis tertentu. Enzim ESBL lainnya, yang juga cukup jarang, dan ditemukan di Enterobacterales antara lain BES, SFO, dan TLA(43). Bakteri yang dapat menghasilkan enzim ESBL umumnya bakteri gram negatif, seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Eschericia coli*, *Acinetobacter sp.*, *Burkholderia sp.*, *Citobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Morganella sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Salmonella sp.*, dan *Serratia spp*(44).

5. Mekanisme Resistensi pada Bakteri ESBL

Terdapat dua mekanisme utama dalam terjadinya resistensi antibiotik:(39) (1) Aspek biokimia: inaktivasi antibiotik, modifikasi target, group bypass target, (2) Aspek genetika: mutasi genetika, transfer gen horisontal. Bakteri yang menghasilkan enzim untuk mengatasi kerja dari antibiotik betalaktam disebut dengan enzim β -laktamase. Enzim β -laktamase dapat merusak cincin β -laktam dari penisilin dengan hidrolisis, dan tanpa cincin β -laktam, penisilin menjadi tidak efektif melawan bakteri. Enzim β -laktamase disekresikan ke rongga peri-plasma oleh bakteri gram negatif dan ke cairan ekstraseluler pada bakteri gram positif.

Enzim β -Laktamase terbagi menjadi 4 kelas yakni:(45)

- a. Grup 1 (Ambler Class C) β -laktamase (atau disebut AmpC enzymes). Grup ini resisten terhadap kombinasi β -laktamase inhibitor, penisilin, sefamisin, sefalosporin generasi I,II,III.

b. Grup 2 (Ambler Class A) β -lactamase

Dua enzim utama adalah TEM dan SHV. Grup 2 menghidrolisa penisilin, monobaktam, sefalosporin generasi I,II,III.

c. Grup 3(Ambler Class B) β -lactamase (atau disebut metallo- β -laktamase)

Grup ini dapat menghancurkan karbapenem. biasa ditemukan pada p. aeruginosa, bacteroides fragilis, dan stenotrophomonas maltophilia.

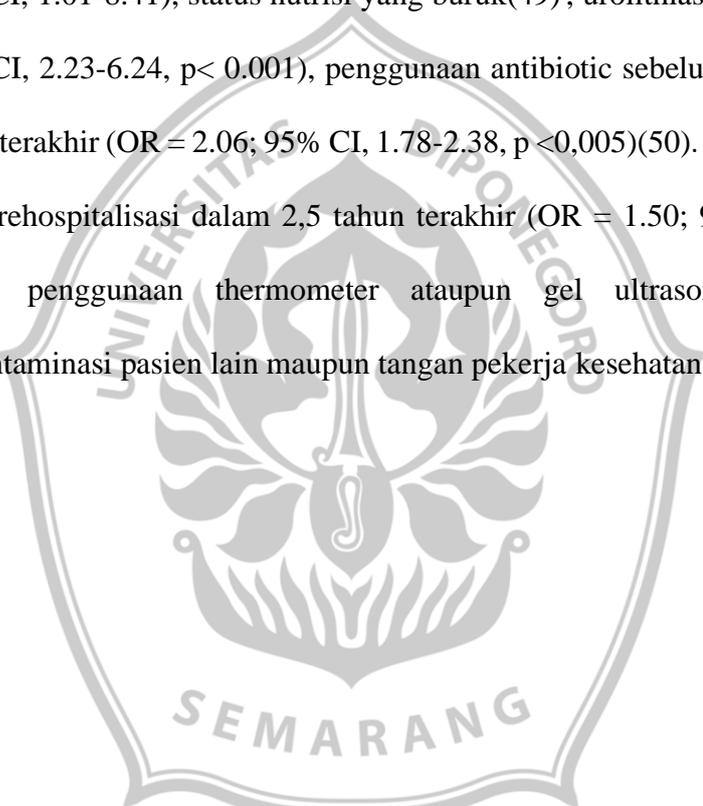
d. Grup 4 (Ambler Class D) β -lactamase

Enzim pada grup ini dibedakan dari penisilinase kelas A karena kemampuan mereka untuk menghidrolisis oksasilin dan karena mereka tidak terhambat oleh asam klavulanat.

6. Faktor Risiko Infeksi Bakteri enzim *Extended Spektrum Beta Lactamase* (ESBL)

Banyak peneliti mencoba mencari faktor risiko terhadap kejadian ESBL sehingga dapat menduga adanya infeksi ESBL pada seseorang. Penelitian oleh Rishi dkk, memperoleh faktor risiko kejadian ESBL yaitu adanya infeksi saluran kemih yang berulang, penggunaan antibiotik sebelumnya, diabetes mellitus, penggunaan kateter ataupun alat lain di saluran kemih, jenis kelamin wanita dan usia lebih dari 65 tahun(8). Ikeda dkk, mencoba mencari faktor risiko berupa pemeriksa laboratorium dasar seperti hemoglobin, leukosit, CRP dan lainnya diperoleh bahwa albumin dan limfosit yang rendahlah berhubungan dengan kejadian ESBL pada pasien dengan infeksi(46). Beberapa faktor risiko lain seperti: usia tua,

lamanya perawatan termasuk di >2 minggu (OR = 1.34; 95% CI, 1.12-1.6), adanya tindakan invasif dalam 2 tahun terakhir (OR = 1.49; 95% CI, 1.2-1.86), penggunaan ventilator lebih dari 2 hari (OR = 6.02; 95% CI, 2.86-12.68, $p < 0.11$)(47), penggunaan kateter urine dalam 7 hari terakhir (OR = 2.86; 95% CI, 1.03- 7.95, $p = 0.044$)(48); hemodialisis (OR = 2.92; 95% CI, 1.01-8.41), status nutrisi yang buruk(49); urolithiasis (OR = 3.73; 95% CI, 2.23-6.24, $p < 0.001$), penggunaan antibiotic sebelumnya dalam 6 bulan terakhir (OR = 2.06; 95% CI, 1.78-2.38, $p < 0.005$)(50). Riwayat rawat inap/ rehospitalisasi dalam 2,5 tahun terakhir (OR = 1.50; 95% CI, 1.04-2.15), penggunaan thermometer ataupun gel ultrasonografi yang terkontaminasi pasien lain maupun tangan pekerja kesehatan(51)



Sekolah Pascasarjana