

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Infeksi Saluran Kemih**

Infeksi saluran kemih merupakan salah satu infeksi dalam praktik klinik yang sering ditemukan. Lebih dari 25% perempuan akan mengalami ISK paling tidak satu kejadian semasa hidupnya. Kebanyakan kasus ISK tidak menimbulkan masalah yang serius atau berat, dalam artian tidak mengancam nyawa dan tidak menimbulkan suatu kerusakan yang bersifat *irreversible*. Namun berbeda jika ISK terjadi pada ginjal, risiko kerusakan akan menjadi *irreversible* dan akan terjadi peningkatan risiko bakteriuria (Hvidberg dkk, 2000).

##### 1. Definisi ISK

Infeksi saluran kemih adalah keadaan klinis akibat adanya mikroorganisme dalam urin dan berpotensi untuk invasi ke saluran kemih bagian atas, menginvasi mukosa pelvis ginjal, dan meluas ke dalam jaringan interstisial ginjal. Urin mengandung mikroorganisme walaupun dalam keadaan yang normal, umumnya sekitar  $10^2$  hingga  $10^4$  bakteri/ml urin. Pasien didiagnosis ISK bila urinnya mengandung lebih dari  $10^5$  bakteri/ml (Coyle dan Prince, 2005).

## 2. Etiologi

Bakteri adalah penyebab infeksi saluran kemih terbanyak. Infeksi juga dapat disebabkan oleh mikroorganisme lain seperti jamur, virus, klamidia, parasit, dan mikobakterium, namun angka kejadiannya sangat jarang ditemukan. Pemeriksaan biakan air kemih menunjukkan penyebab tersering ISK adalah bakteri aerob gram negatif yang biasa ditemukan di saluran pencernaan (*Enterobacteriaceae*) dan jarang disebabkan oleh bakteri anaerob (Samirah dkk, 2006). Pertahanan tubuh yang lemah atau adanya masalah *immunocompromise* menyebabkan bakteri dari rektum, vagina, perineum (daerah sekitar vagina), dan dari pasangan (hubungan seksual) dapat dengan mudah masuk ke saluran kemih. Bakteri tersebut kemudian berkembangbiak di saluran kemih, kandung kemih, dan bisa sampai ke ginjal (Purnomo, 2003).

Sukandar (2006) berpendapat bahwa terdapat dua jenis bakteriuria, yaitu simtomatik dan asimtomatik. Bakteriuria simtomatik didefinisikan sebagai kultur urin positif disertai keluhan, sedangkan bakteriuria asimtomatik didefinisikan sebagai kultur urin positif tanpa keluhan. ISK disebabkan oleh berbagai macam bakteri diantaranya *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providenciaceae*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Saprophyticus*, dan *Enterococcus faecali*. Secara umum, sekitar 90% ISK disebabkan oleh *E.coli*.

### 3. Patofisiologi

Coyle dan Prince (2005) menyatakan bahwa pada umumnya mikroorganisme dapat masuk ke dalam saluran kemih melalui jalur *ascending* dan *descending*.

#### a. *Ascending*

*Ascending* merupakan cara masuk mikroorganisme yang paling sering terjadi. Mikroorganisme tersebut masuk melalui uretra. Aktivitas seksual, kontrol kemih yang buruk (biasanya pada manula), dan penggunaan toilet yang buruk (tidak bersih) menjadi salah satu faktor masuknya mikroorganisme ke tubuh manusia. Saluran uretra yang pendek menjadi salah satu alasan mengapa angka kejadian ISK pada wanita jauh lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. Pengosongan kandung kemih yang tidak lancar (menunda buang air kecil) atau tidak sempurnanya proses pembuangan urin dapat menyebabkan bakteri yang berada di saluran kemih tidak dapat terbangun secara sempurna. Bakteri yang tidak dapat dikeluarkan ini kemudian dapat berkembang biak kembali dengan cepat.

#### b. *Descending* (Hematogenesis)

Mikroorganisme masuk melalui sistem limfatik yang menghubungkan kandung kemih dan ginjal, selanjutnya bisa menyebar dengan perluasan langsung dari flora usus ke dalam kandung kemih.

Sukandar (2006) menyebutkan bahwa terdapat faktor pasien sebagai penyebab ISK yaitu:

a. Faktor predisposisi pencetus infeksi saluran kemih

Kolonisasi bakteri di saluran kemih yang dipengaruhi oleh faktor bakteri dan status saluran kemih pasien. Kolonisasi bakteri sering kambuh bila sudah terdapat kelainan pada struktur anatomi saluran kemih.

b. Status imunologi pasien

Berdasarkan penelitian, status sekretor dan golongan darah mempunyai pengaruh/kontribusi untuk kepekaan yang kuat terhadap infeksi saluran kemih. Penelitian lain juga melaporkan bahwa sekresi IgA urin meningkat dan diduga mempunyai peranan penting untuk kepekaan terhadap infeksi saluran kemih rekuren.

4. Klasifikasi ISK

Klasifikasi ISK berdasarkan anatominya dibagi menjadi dua macam, yaitu ISK bagian atas dan ISK bagian bawah. ISK bagian atas terdiri atas pielonefritis yaitu infeksi yang melibatkan ginjal sedangkan ISK bagian bawah terdiri atas uretritis (uretra), sistisis (kandung kemih), dan prostatitis (kelenjar prostat) (Coyle dan Prince, 2005). Nofrianty (2009) menyatakan bahwa dari segi klinik ISK dibagi menjadi 2 macam yaitu:

a. Infeksi saluran kemih tanpa komplikasi (*simple/uncomplicated urinary tract infection*).

ISK tanpa komplikasi ini terjadi apabila tidak ditemukan faktor penyulit dan gangguan struktur maupun fungsi dari saluran kemih.

- b. Infeksi saluran kemih terkomplikasi (*complicated urinary tract infection*).

ISK dengan komplikasi terjadi apabila terdapat hal-hal tertentu yang menyebabkan bertambahparahnya infeksi tersebut. Faktor lain yang mempengaruhi *complicated urinary tract infection* ini adalah kelainan struktur maupun fungsional yang merubah aliran urin seperti obstruksi saluran urin, terbentuknya batu pada saluran kemih, residu urin dalam kandung kemih, tumor ginjal, kista ginjal, dan abses ginjal.

## 5. Epidemiologi

Seiring bertambahnya usia, infeksi saluran kemih asimtomatik pada wanita akan meningkat. Beberapa data menunjukkan pada laki-laki juga mengalami peningkatan infeksi saluran kemih dengan bertambahnya usia, namun jika dibandingkan dengan wanita prevalensinya jauh lebih kecil meski dihitung dalam usia yang sama. Pada wanita dengan usia di bawah 50 tahun dengan beberapa gejala-gejala infeksi saluran kemih lebih dominan memiliki bakteriuria (Qaseem dkk, 2012).

## **B. Rasionalitas Penggunaan Obat**

Penggunaan obat secara tepat atau rasional merupakan hal yang penting dalam meningkatkan pelayanan kepada pasien. Menurut WHO obat secara

tepat atau rasional apabila pasien menerima obat sesuai dengan kondisi klinisnya, dengan dosis yang berada dalam *range* terapi, dalam periode waktu yang sesuai dan dengan biaya yang terjangkau oleh dirinya dan kebanyakan masyarakat. Dengan empat kunci yaitu kebutuhan klinis, dosis, waktu dan biaya yang sesuai, penggunaan obat secara tepat atau rasional merupakan upaya intervensi untuk mencapai pengobatan yang efektif (Anonim, 2011).

WHO memperkirakan separuh dari seluruh obat yang diresepkan di dunia, digunakan secara tidak tepat. Tujuan dari penggunaan obat secara tepat atau rasional yaitu menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang terjangkau. Berikut definisi penggunaan Obat rasional (4T+1W) menurut WHO 1985:

1. Tepat Penilaian Kondisi Pasien

Tepat pasien yaitu obat yang diberikan sesuai dengan kondisi fisiologis dan patologis pasien untuk menghindari adanya kontraindikasi yang mungkin terjadi yang dapat memperburuk atau memperparah kondisi pasien. Respon individu terhadap efek obat sangatlah beragam. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindari karena berisiko menyebabkan nefrotoksik.

## 2. Tepat Indikasi Penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Misalnya antibiotik diindikasikan untuk infeksi bakteri. Dengan demikian, pemberian obat tersebut hanya dianjurkan pada pasien yang mendapatkan infeksi yang disebabkan oleh bakteri.

## 3. Tepat Pemilihan Obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis yang diberikan oleh dokter ditegakkan dengan benar dengan melihat keluhan, tanda, dan gejala yang diderita pasien. Dengan demikian, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan penyakitnya.

## 4. Tepat Dosis

Dosis, frekuensi, cara, dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang kurang (*underdose*) dapat menimbulkan efek terapi yang tidak maksimal. Sebaliknya pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang memiliki indeks terapi sempit, akan sangat berisiko timbulnya efek samping.

## 5. Waspada Efek Samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian dosis terapi. Misalnya pada pemberian atropin. Muka merah pada pemberian atropin bukanlah merupakan alergi, tetapi efek sehubungan vasodilatasi pembuluh darah di wajah.

Seiring dengan perkembangan pelayanan kesehatan, tentunya kebijakan mengenai penggunaan obat yang rasional semakin banyak diperbaharui. Selain indikator WHO, di dalam Kurikulum Pelatihan Penggunaan Obat Rasional (POR) oleh Kementerian Kesehatan tahun 2011 ditambahkan beberapa indikator kerasionalan sebagai berikut:

1. Tepat Cara Pemberian

Tepat cara pemberian dimisalkan obat antasida dikonsumsi pasien hendaknya dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan. Demikian pula antibiotik tidak boleh di campur dengan susu karena dapat mengakibatkan absorpsi dan efektivitasnya menurun.

2. Tepat Diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru. Akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

3. Tepat Interval Waktu Pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sederhana dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien.

4. Tepat Lama Pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai dengan penyakitnya masing-masing. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan.



5. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau.

6. Tepat Informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi.

7. Tepat Tindak Lanjut (*Follow Up*)

Pada saat memutuskan untuk memberikan terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

8. Tepat Penyerahan Obat (*Dispensing*)

Tepat penyiapan dan penyerahan obat harus dilakukan secara tepat, agar pasien mendapatkan obat sebagaimana mestinya. Dalam melakukan penyerahan petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien.

9. Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan, ketidaktaatan minum obat umumnya terjadi pada keadaan berikut:

- a. Jenis dan obat yang diberikan terlalu banyak
- b. Frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering
- c. Jenis sediaan obat terlalu beragam
- d. Pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi
- e. Pasien tidak mendapatkan informasi yang cukup mengenai cara menggunakan obat

### **C. Antibiotik**

Terapi antibiotik sangat diperlukan bagi penderita infeksi saluran kemih. Sebagai tenaga medik, dokter haruslah mengetahui bahwa masalah resistensi sudah menjadi rahasia umum dalam dunia medik khususnya pada penggunaan antibiotik. Resistensi menjadi hal yang sangat penting untuk diperhatikan. Penyebabnya adalah ketidaktepatan dalam terapi antibiotik. ketidaktepatan tersebut dapat berupa pemilihan antibiotik yang tidak tepat atau dosis terapi yang kurang sesuai. Untuk itu pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan pola resistensi yang sudah terjadi di rumah sakit dan mempertimbangkan kemungkinan resistensi yang akan terjadi selanjutnya. Tepat dalam memilih obat menjadi salah satu kunci keberhasilan terapi dan meminimalkan resiko resistensi yang akan terjadi (Saepudin dkk, 2009). Tepat penderita, tepat indikasi, tepat obat, tepat regimen dosis, dan waspada efek samping merupakan indikator penggunaan antibiotik secara rasional. Tepat penderita adalah pemberian obat yang sesuai dengan keadaan/status pasien dengan tujuan untuk menghindari kemungkinan kontraindikasi. Tepat indikasi adalah pemberian obat berdasarkan keluhan pasien atau diagnosis dokter. Apabila terjadi kesalahan diagnosis, maka pemberian obat akan mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut, sehingga pengobatan yang diterima pasien tidak sesuai dengan yang seharusnya. Tepat indikasi berkaitan dengan keputusan apakah obat perlu diberikan atau tidak. Tepat obat adalah pemilihan obat dengan mempertimbangkan manfaat, keamanan, mutu, dan harga obat.

Pemilihan obat bisa didasarkan pada buku pedoman pengobatan penyakit tertentu. Tepat regimen dosis adalah pemberian obat yang sesuai dengan takaran, rute pemberian, interval, waktu, dan lama pemberian. Pemberian dosis yang berlebihan bisa menyebabkan efek toksik pada pasien, sedangkan dosis yang terlalu kecil menyebabkan obat tidak berefek (Nofrianty, 2009).

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik menyebutkan bahwa pemilihan jenis antibiotik harus berdasar pada: a) Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik. b) Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi. c) Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik. d) Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat. e) *Cost effective* yaitu obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman. Antibiotik yang digunakan untuk terapi infeksi saluran kemih diantaranya adalah:

#### 1. Penisilin

Penisilin diperoleh dari jamur *Penicillium chrysogenum*. Penisilin dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok penisilin dan sefalosporin, perbedaannya hanya terletak pada gugus R saja yang menghasilkan derivat-derivat dengan sifat yang berlainan. Kedua kelompok tersebut mempunyai rumus bangun yang serupa, yaitu cincin beta laktam. Cincin

ini merupakan syarat mutlak untuk khasiatnya. Penisilin merupakan antibiotik yang bersifat bakterisid dengan mekanisme kerja menghalangi sintesis dinding sel bakteri. Asam klavulanat, ampisilin, dan amoksisilin adalah golongan penisilin yang paling banyak digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Amoksisilin efektifitasnya lebih bagus daripada ampisilin karena kadar bentuk aktifnya dalam kemih jauh lebih tinggi yaitu 70%. Kombinasi dengan asam klavulanat membuat antibiotik ini aktif terhadap kuman yang memproduksi *penisilinase* (enzim yang menghambat kerja penisilin dan menyebabkan resisten) terutama digunakan pada ISPA dan ISK (Volk, 1993).

## 2. Sefalosporin

Katzung (1997) menyatakan bahwa sefalosporin merupakan antibiotika beta laktam yang memiliki sifat, struktur, dan khasiat yang hampir sama dengan penisilin, hanya saja spektrum kerjanya lebih luas yaitu meliputi kuman gram negatif dan positif (termasuk *E. coli*, *Klabsiella*, dan *Proteus*). Sefalosporin termasuk antibiotik yang bersifat bakterisidal. Berdasarkan khasiat dan resistensinya terhadap beta laktamase, sefalosporin dibagi menjadi 4 generasi:

### a. Generasi I

Zat-zat ini biasanya aktif terhadap cocci-gram positif dan pada umumnya tidak tahan terhadap laktamase. Contohnya adalah sefalotin, sefazolin, sefradin, dan sefadroksil.

b. Generasi II

Seflakor, sefamandol, sefmetazol, dan sefuroksim lebih aktif terhadap kuman gram positif dan negatif, biasanya untuk kuman yang resisten terhadap amoksisilin. Generasi kedua sifat tahan laktamase nya lebih kuat jika dibandingkan generasi yang pertama.

c. Generasi III

Generasi III mempunyai aktivitas terhadap kuman gram negatif yang lebih kuat dan lebih luas lagi, meliputi *Pseudomonas* dan *Bacteroides*. Resistensi terhadap laktamase juga lebih kuat. Contohnya sefotaksim, seftriakson, sefiksim, dan sefpodoksin.

d. Generasi IV

Sefalosporin generasi IV ini adalah obat baru dalam golongan sefalosporin, yaitu paling resisten terhadap laktamase (sefepim dan sefpirom). Untuk sefepim sangat aktif terhadap *Pseudomonas*.

3. Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah antibiotik dengan spektrum kerja yang luas dan bersifat bakterisidal dengan mekanisme kerja menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom di dalam sel. Contohnya streptomisin, gentamisin, dan amikasin (Katzung, 1997).

4. Kotrimoksazol

Kotrimoksazol merupakan kombinasi antara dua obat, yaitu trimetoprim dan sulfametoksazol. Obat ini menjadi pilihan pertama atau

*first line* untuk terapi infeksi saluran kemih (Sari dkk, 2015). Mekanisme kerja dari trimetoprim yaitu dengan menghambat reduksi asam dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Mekanisme kerja dari sulfametoksazol yaitu mengganggu pertumbuhan bakteri dengan cara menghambat dan mengganggu sintesa asam folat bakteri (Tjay dan Raharja, 2007).

**Tabel 1.** Rekomendasi antibiotik untuk pengobatan ISK menurut Panduan Penatalaksanaan Infeksi pada Traktus Genitalis dan Urinarius.

<b>Jenis antibiotik</b>	<b>Dosis dan interval</b>	<b>Rute</b>
Sepaleksim	250-500 mg QID	Oral
Sefuroksil asetil	500 mg BID	Oral
Amoksisilin	250-500 mg TID	Oral
Ampisilin	250-500 mg TID	Oral
Ampisilin	1000 mg QID	IV
Amoksisilin/klavulanat	500 mg TID	Oral
Ampisilin/sulbaktam	3 g QID	IV
Seftriakson	1-2 g QD	IV/IM
Seftazadim	1-2 g Q 12 jam	IV
Sefotaksim	1-2 g q 4-12 jam	IV
Sefepim	1-2 g Q 12 jam	IV
Pipersilin	2 g BID	IV
Pipersilin/tazobaktam	2 g BID	IV
Tikarsilin	3 g Q 4-6 jam	IV
Tikarsilin/klavulanat	3, 1 g Q 4-6 jam	IV
Trimetropim	100 mg BID	Oral
Trimetoprim/sulfametoksazol( <i>firstline</i> )	1 tablet berkekuatan ganda BID	Oral
Siprofloksasin	500-750 mg BID	Oral
Siprofloksasin	400 mg BID	IV
Ofloksasin	400 mg BID	Oral/IV
Levofloksasin	250-750 mg BID	Oral/IV
Gatifloksasin	200-400 mg QD	Oral/IV
Gentamisin ( <i>multiple daily dosing</i> )	2 mg/kg load	IV
Gentamisin ( <i>once daily dosing</i> )	5-7 mg/kg	IV
Aztreonam	1-2 g Q 6-8 jam	IV
Nitofurantoin	100 mg QID	Oral
Imipenum/cilastatin	500 mg Q6h	IV

**Tabel 2.** Rekomendasi antibiotik untuk pengobatan ISK menurut Standar Pelayanan Medik Ikatan Dokter Anak Indonesia Tahun 2009.

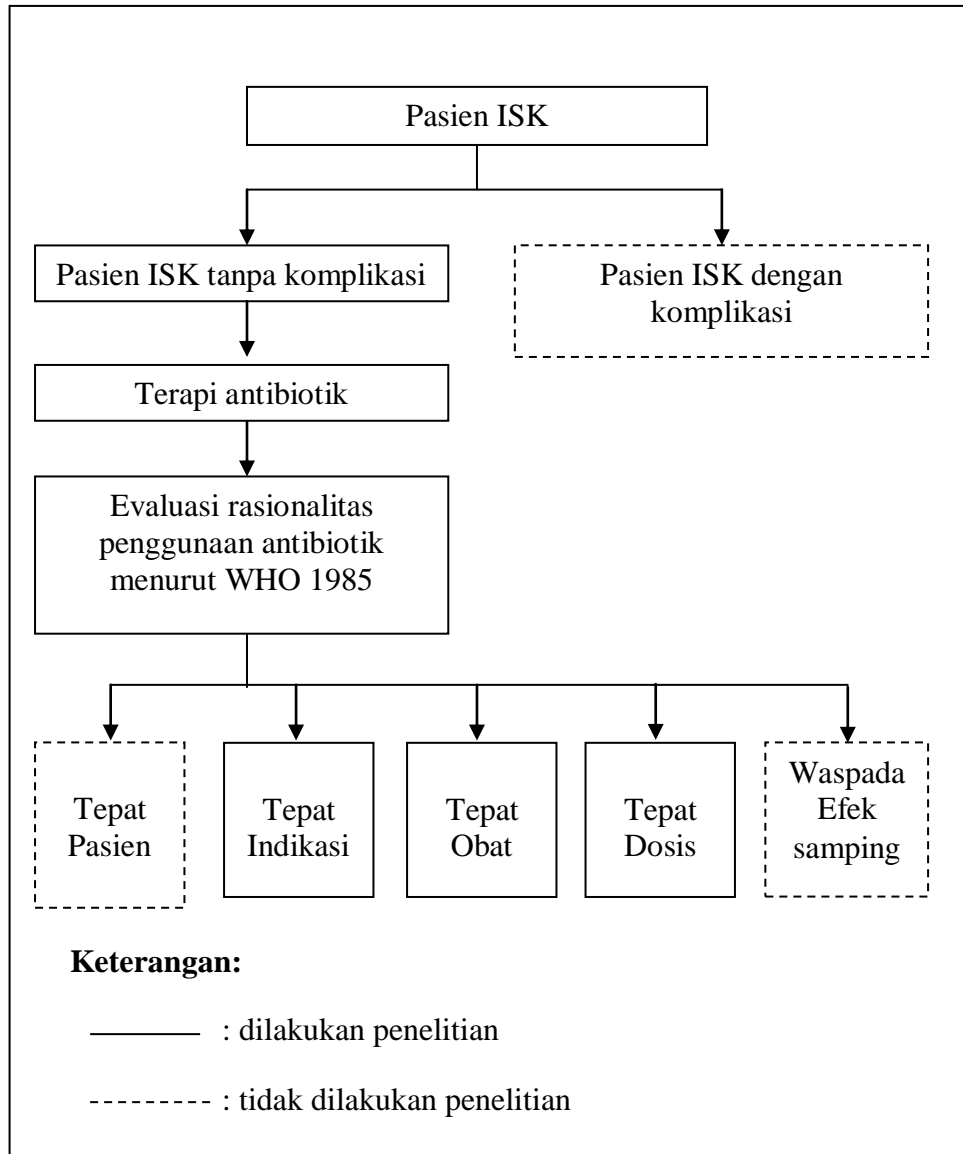
<b>Jenis antibiotik</b>	<b>Dosis mg/kg/hari</b>	<b>Frekuensi/ (umur bayi)</b>
<b>(A) Parenteral</b>		
Ampisilin	100	Tiap 12 jam (bayi < 1 minggu) Tiap 6-8 jam (bayi > 1 minggu)
Sefotaksim	150	Dibagi setiap 6-8 jam
Gentamisin	5	Tiap 12 jam (bayi < 1 minggu) Tiap 24 jam (bayi > 1 minggu)
Seftriakson	75	Sekali sehari
Seftazidim	150	Dibagi setiap 6-8 jam
Sefazolin	50	Dibagi setiap 8 jam
Tobramisin	5	Dibagi setiap 8 jam
Ticarsilin	100	Dibagi setiap 6 jam
<b>(B) Oral</b>		
Amoksisilin	20-40 mg/kg/hari	Setiap 8 jam
Ampisilin	50-100 mg/kg/hari	Setiap 6 jam
Augmentin	50 mg/kg/hari	Setiap 8 jam
Sefaleksin	50 mg/kg/hari	Setiap 6-8 jam
Sefiksim	4 mg/kg/hari	Setiap 12 jam
Nitrofurantoin *	6-7 mg/kg/hari	Setiap 6 jam
Sulfisoksazole *	120-150 mg/kg/hari	Setiap 6-8 jam
Trimetoprim *	6-12 mg/kg/hari	Setiap 6 jam
Sulfametoksazole	30-60 mg/kg/hari	Setiap 6-8 jam

\*Tidak direkomendasikan untuk neonatus dan penderita dengan insufisiensi ginjal

Pada Pedoman Penatalaksanaan Infeksi pada Traktus Genitalis dan Urinarius (tabel 1) dapat kita lihat bahwa *first line* antibiotik untuk pasien ISK dewasa adalah kombinasi dari trimetoprim-sulfametoksazol atau sering disebut kotrimoksazol. Sedangkan pada Standar Pelayanan Medik menurut IDAI tahun 2009 (tabel 2) menyatakan bahwa *first line* antibiotik untuk pasien ISK anak adalah amoksisilin. Amoksisilin sebagai terapi lini pertama pada ISK anak dapat diberikan secara peroral maupun intravena berdasarkan kondisi pasien.

#### D. Kerangka Konsep

Konsep penelitian digambarkan secara sistematis sebagai berikut:



**Gambar 1.** Kerangka Konsep