

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Infeksi Saluran Kemih

II.1.1 Definisi

Infeksi Saluran Kemih merupakan suatu keadaan dimana terdapatnya mikroorganisme dalam urin dengan jumlah yang melebihi ambang batas normal, mikroorganisme ini juga berpotensi untuk menyerang jaringan dan struktur saluran kemih (Dipiro et al., 2015). Infeksi Saluran Kemih disebabkan oleh bakteri gram-negatif dan gram-positif. Dimana bakteri yang paling umum menyebabkan ISK tanpa komplikasi dan komplikasi adalah *Escherichia coli* (UPEC) uropatogenik. Bakteri penyebab ISK tanpa komplikasi antara lain, *Escherichia coli* (UPEC) uropatogenik, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprotococcus*, *Enterococcus faecalis*, kelompok B *Streptococcus* (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (Flores-Mireles et al., 2015).

Terdapat beberapa istilah dalam ISK, antara lain :

1. **ISK uncomplicated** (sederhana), merupakan Infeksi Saluran Kemih pada pasien tanpa ditandai adanya kelainan anatomi maupun kelainan dari struktur saluran kemih.
2. **ISK complicated** (rumit), merupakan Infeksi Saluran Kemih yang terjadi pada pasien yang menderita kelainan anatomi/ struktur saluran kemih, atau disertai dengan adanya penyakit sistemik. Dimana Kelainan ini akan menyulitkan pemberantasan kuman oleh antibiotika.
3. **First infection** (infeksi pertama kali) atau disebut juga dengan *isolated infection*, merupakan Infeksi Saluran Kemih yang baru diderita pertama kali atau infeksi yang muncul sekurang-kurangnya 6 bulan setelah pasien bebas dari ISK.
4. **Unresolved bakteriuria**, merupakan infeksi yang sudah kebal terhadap pemberian antibiotika. Kegagalan ini biasanya disebabkan karena mikroorganisme penyebab infeksi telah resisten (kebal) terhadap antibiotika yang dipilih.
5. **Infeksi berulang**, merupakan suatu kejadian timbulnya kembali bakteriuria dimana setelah sebelumnya dapat dibasmi dengan pemberian terapi antibiotika pada infeksi yang pertama. Timbulnya infeksi berulang ini disebabkan adanya proses re-infeksi atau bakteriuria *persistent*. Pada re-infeksi ini kuman berasal dari luar saluran kemih, sedangkan bakteriuria *persistent* disebabkan karena adanya infeksi di dalam saluran kemih (Purnomo, 2015).

II.1.2 Klasifikasi Infeksi Saluran Kemih

Infeksi Saluran Kemih ini mewakili berbagai macam sindrom klinis diantaranya uretritis, sistitis, prostatitis, dan pielonefritis. Berdasarkan klasifikasi anatominya Infeksi Saluran Kemih ini dibedakan menjadi 2 macam yaitu infeksi saluran bawah termasuk sistitis (kandung kemih), uretritis (uretra), prostatitis (kelenjar prostat), dan epididimitis. Sedangkan infeksi saluran atas melibatkan ginjal biasanya disebut pielonefritis. Sedangkan berdasarkan tingkat keparahannya dibedakan antara lain,

1. Infeksi Saluran Kemih tanpa komplikasi, yaitu tidak terkait dengan kelainan struktural atau neurologis yang dapat mengganggu aliran normal urin atau mekanisme berkemih.
2. Infeksi Saluran Kemih dengan komplikasi, merupakan hasil dari lesi predisposisi saluran kemih seperti adanya kelainan bawaan atau distorsi saluran kemih, penggunaan kateter, hipertrofi prostat, obstruksi, atau defisit neurologis yang dapat mengganggu aliran normal urin.
3. Infeksi Saluran Kemih berulang, yaitu suatu keadaan dimana dua atau lebih infeksi terjadi dalam waktu 6 bulan atau tiga atau lebih dalam setahun. Infeksi ini ditandai oleh beberapa gejala dengan periode asimtomatik. Infeksi berulang ini disebabkan oleh mikroorganisme yang berbeda tetapi sebagian besar merupakan penyebab ISK berulang (Purnomo, 2015).

II.1.3 Epidemiologi

Infeksi Saluran Kemih ini dapat menyerang pasien dengan berbagai usia mulai dari bayi yang baru lahir hingga orang tua. Dimana ISK ini lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada pria, hal ini disebabkan karena pada wanita uretranya lebih pendek jika dibandingkan pada pria. Sedangkan pada neonatus ISK lebih banyak terjadi pada bayi laki-laki dengan persentase sebanyak 2,7% yang tidak menjalani sikumsisi daripada bayi perempuan dengan persentase 0,7%. Seiring dengan pertambahan usia insiden ISK ini terbalik. Pada masa sekolah ISK pada anak perempuan 3% sedangkan pada anak laki-laki 1,1%, dan pada usia remaja ISK pada anak perempuan meningkat 3,3 sampai dengan 5,8%. Hal ini disebabkan karena bakteriuria asimtomatik pada wanita usia 18-40 tahun 5-6% dimana angka tersebut akan meningkat pada wanita usia lanjut menjadi 20% (Purnomo, 2015).

II.1.4 Etiologi

Bakteri yang paling umum menyebabkan ISK tanpa komplikasi adalah *Escherichia coli* dimana infeksi yang didapat dari masyarakat yaitu sebanyak 80% hingga 90%. Selain *E.coli* terdapat beberapa bakteri lain yang merupakan penyebab ISK tanpa komplikasi yaitu, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterococcus spp* (Dipiro et al., 2015).

II.1.5 Gejala Klinis

Gejala klinis penyakit Infeksi Saluran Kemih pada pria yaitu nyeri atau pada saat buang kecil merasakan sensasi seperti terbakar (disuria), rasa sakit pada ujung penis, keluarnya cairan putih dari ujung penis, terdapatnya darah dalam urin atau sperma, sering buang air kecil, gatal, demam (jarang terjadi). Sedangkan ciri- ciri Infeksi Saluran Kemih pada wanita yaitu, nyeri perut, nyeri terbakar saat buang air kecil, demam dan menggigil, sering buang air kecil, nyeri panggul dan keputihan (Irianto, 2015).

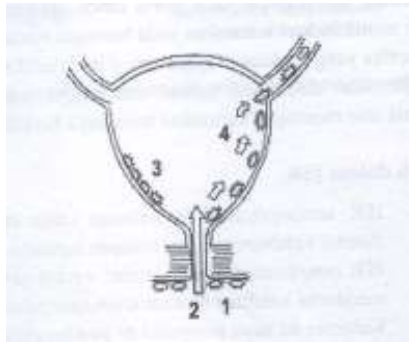
II.1.6 Patofisiologi

Proses terjadinya Infeksi Saluran Kemih ini dimulai pada saat mikroorganisme masuk ke dalam saluran kemih kemudian berkembangbiak didalam media urin. Proses masuknya mikroorganisme ke dalam saluran kemih melalui beberapa cara, diantaranya :

1. *Ascending*
2. Hematogen seperti pada penularan *M. tuberculosis* atau *S. Aureus*
3. Limfogen
4. Langsung dari organ sekitarnya yang sebelumnya telah terinfeksi (Purnomo, 2015).

II.1.6.1 Rute Infeksi

Sebagian besar dari mikroorganisme akan memasuki saluran kemih melalui cara *ascending*. Bakteri penyebab ISK ini umumnya merupakan bakteri flora normal di dalam usus dan hidup secara komensal di dalam introitus vagina, prepusium penis, kulit perineum, dan sekitar anus. Perjalanan mikroorganisme saat memasuki saluran kemih berawal dari uretra – prostat – vas deferens – testis (pada pria) – buli-buli – ureter hingga ke ginjal (Gambar 2.1)



Gambar II.1. Masuknya bakteri secara *ascending* ke dalam saluran kemih. (1) Terjadi proses kolonisasi bakteri di sekitar uretra. (2) Masuknya bakteri melalui uretra ke buli-buli. (3) Terjadi penempelan bakteri pada dinding buli-buli. (4) Bakteri masuk melalui ureter ke ginjal.

Adanya gangguan keseimbangan antara mikroorganisme penyebab infeksi (uropatogen) yang berperan sebagai *agent* dan epitel saluran kemih sebagai *host* menjadi penyebab terjadinya Infeksi Saluran Kemih. Penyebab gangguan keseimbangan ini adalah menurunnya pertahanan tubuh *host* atau karena meningkatnya virulensi *agent* (Purnomo, 2015).

II.1.6.2 Faktor Host

Mikroorganisme yang masuk ke dalam saluran kemih dapat ditahan oleh *host*. Hal ini disebabkan karena *host* memiliki pertahanan lokal dan adanya peranan dari sistem kekebalan tubuh yang terdiri dari imunitas humoral ataupun imunitas seluler. Ada beberapa pertahanan tubuh lokal terhadap suatu infeksi, yaitu :

1. Proses pengosongan urin yang teratur dari buli-buli dan gerakan peristaltik ureter (*wash out mechanism*)
2. PH urin yang rendah
3. Terdapat ureum di dalam urine
4. Osmolaritas urine yang cukup tinggi
5. Estrogen pada wanita di usia produktif
6. Panjang uretra pada pria
7. Terdapatnya zat antibakteria pada kelenjar prostat atau PAF (*prostatic antibacterial factor*) yang terdiri atas unsur Zn
8. Uromukoid (protein Tamm-Horsfall) yang menghambat proses penempelan bakteri pada urotelium

Selain itu terdapat beberapa keadaan-keadaan yang dapat mempermudah terjadinya Infeksi Saluran Kemih dan menyulitkan pengobatannya antara lain, penyakit diabetes melitus, usia lanjut, kehamilan, penyakit-penyakit immunosupresif (Purnomo, 2015).

Bakteri yang merupakan penyebab ISK yang sangat mudah berkembangbiak di dalam urin adalah *E. coli*. Sedangkan disisi lain urin memiliki sifat bakterisidal terhadap sebagian besar bakteri dan spesies *E. coli*. Selain itu pH, osmolalitas, kandungan urea dan asam organik, serta protein-protein yang terdapat dalam urin memiliki sifat bakterisidal (Purnomo, 2015).

Protein yang terdapat dalam urin yang bertindak sebagai bakterisidal adalah uromukoid atau protein Tamm-Horsfall (THP). Protein ini disintesis oleh sel epitel tubuli *pars ascenden Loop of Henle* dan epitel tubulus distalis yang kemudian akan disekresikan ke dalam urin. Setelah di ekresikan uromukoid akan mengikat fimbria bakteri tipe I dan S sehingga mencegah terjadinya penempelan bakteri pada urotelium. Protein ini tidak dapat berikatan dengan pili P sehingga bakteri yang memiliki pili jenis ini akan menempel pada urotelium. Bakteri jenis ini sangat virulen jika dibandingkan dengan bakteri lain. Produksi uromukoid ini akan menurun pada usia lanjut sehingga akan mudah sekali terjangkit oleh ISK. Selain itu, uromukoid membentuk ikatan dengan neutrofil sehingga meningkatkan daya fagositosisnya.

Sebenarnya sistem *wash out* yang merupakan aliran urin yang mampu membersihkan bakteri yang terdapat di dalam urin merupakan pertahanan yang paling baik dari sistem saluran kemih. Proses *wash out* ini dipengaruhi oleh jumlah urin yang cukup dan tidak adanya hambatan di dalam saluran kemih, jika terdapat gangguan pada *wash out* akan menyebabkan bakteri dengan mudah sekali bereplikasi dan menempel pada urotelium. Infeksi juga akan sangat mudah terjadi jika memiliki kebiasaan jarang minum, pada pasien dengan penyakit gagal ginjal, serta menghasilkan urin yang tidak adekuat (Purnomo, 2015).

Aliran urin dan terjadinya gangguan pada mekanisme *wash out* dipengaruhi oleh beberapa keadaan lain diantaranya adalah adanya:

1. Stagnasi atau statis urin
2. Terdapat benda asing di dalam saluran kemih sehingga dipakai sebagai tempat persembunyian oleh bakteri.

Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan terjadinya stagnasi urin yaitu :

- a. Proses pengeluaran urin yang tidak teratur atau sering menahan kencing
- b. Terjadi penyumbatan pada saluran kemih seperti pada BPH, stiktura uretra, adanya batu saluran kemih, atau karena adanya penyumbatan yang disebabkan oleh faktor lain
- c. Terdapat kantong di dalam saluran kemih yang tidak dapat mengalir dengan baik, seperti pada divertikula, serta
- d. Mengalami dilatasi atau terdapat refluks sistem urinaria (Purnomo, 2015).

II.1.6.3 Faktor dari Mikroorganisme

Pada permukaan bakteri terdapat pili atau fimbriae yang berfungsi untuk proses penempelan pada urotelium melalui reseptor yang ada di permukaan urotelium. Berdasarkan jenis pilinya terdapat 2 jenis bakteri yang memiliki virulensi yang berbeda, yaitu bakteri dengan tipe pili I dan tipe pili P. Bakteri tipe pili I merupakan bakteri yang banyak menimbulkan infeksi pada sistitis, sedangkan bakteri tipe pili P yang menyebabkan infeksi berat pielonefritis akut. Selain itu juga terdapat beberapa bakteri yang memiliki sifat dapat membentuk antigen, serta dapat menghasilkan toksin (hemolisin), dan juga dapat menghasilkan enzim urease yang dapat merubah suasana urin menjadi basa (Purnomo, 2015).

II.1.7 Diagnosis

Gambaran klinis Infeksi Saluran Kemih sangat bervariasi mulai dari tanpa disertai gejala hingga menunjukkan gejala yang sangat berat yang diakibatkan kerusakan pada organ-organ lain. Umumnya infeksi akut yang mengenai organ padat (ginjal, prostat, epididimis, dan testis) akan memberikan keluhan yang hebat. Sedangkan infeksi yang menyerang organ-organ berongga (buli-buli, ureter, dan pielum) hanya memberikan keluhan yang lebih ringan (Purnomo, 2015).

II.1.7.1 Pemeriksaan Darah

Pemeriksaan darah lengkap diperlukan untuk mengetahui adanya proses inflamasi atau infeksi. Adanya leukositosis, peningkatan laju endap darah, atau adanya sel-sel muda pada sediaan hapusan darah menandakan adanya proses inflamasi akut. Pada keadaan infeksi berat untuk memberikan penanganan ISK secara intensif perlu dilakukan

pemeriksaan faal ginjal, faal hepar, faal hemostatis, elektrolit darah, analisis gas darah, serta kultur bakteri (Purnomo, 2015).

II.1.7.2 Pemeriksaan Dipstik

Beberapa test biokimia telah dikembangkan untuk mengetahui adanya bakteri pada urin. Salah satunya adalah test dipstik umunya digunakan untuk mendeteksi adanya nitrit dalam urin. Nitrit ini dibentuk oleh bakteri sehingga mengurangi nitrat yang biasanya ada dalam urin (Dipiro et al., 2017). Pemeriksaan dipstik merupakan salah satu pilihan alternatif untuk pemeriksaan leukosit dan mengetahui bakteri di urin dengan cepat. Untuk mengetahui leukosituria, dipstik akan bereaksi dengan *leucocyte esterase* yang merupakan suatu enzim yang terdapat dalam granula primer neutrofil. Sedangkan untuk mengetahui keberadaan bakteri dipstik akan bereaksi dengan nitrit yang merupakan hasil perubahan nitrat oleh *enzym nitrate reduktase* yang terdapat pada bakteri. Hasil negatif palsu sering terjadi pada penentuan nitrit hal ini disebabkan karena tidak semua bakteri patogen memiliki kemampuan untuk mengubah nitrat atau disebabkan karena menurunnya kadar nitrat dalam urin akibat dari obat diuretik. Kedua pemeriksaan ini memiliki angka sensitivitas 60-80% dan spesifisitas 70 – 98 %. Untuk hasil *positive predictive value* kurang dari 80 % dan untuk hasil *negative predictive value* mencapai 95%. Pemeriksaan dipstik biasanya digunakan untuk pemeriksaan pada pasien rawat jalan yang menderita ISK tanpa komplikasi (Seputra et al., 2015).

II.1.8 Pengobatan

Tujuan dari pengobatan Infeksi Saluran Kemih adalah membasmi mikroorganisme penyebab infeksi, serta untuk mencegah dan mengobati infeksi sistemik, untuk mencegah terulangnya infeksi (Dipiro et al., 2017).

Pada pengobatan ISK terlebih dahulu dilakukan evaluasi awal mengenai yang didasarkan pada tingkat keparahan serta dilihat gejala yang muncul, selanjutnya dilakukan pemilihan pemberian antibiotik, durasi terapi dan evaluasi tindak lanjut.

Berikut beberapa antibiotik oral yang biasa digunakan dalam pengobatan ISK menurut Dipiro et al., 2015, yaitu :

1. Trimethoprim-sulfamethoxazole

Kombinasi ini sangat efektif terhadap sebagian besar bakteri enterik aerob kecuali *P. aeruginosa* (Dipiro et al., 2015). Sulfamethoxazole (SMZ) merupakan analog sintetik

dari asam paraaminobenzoic (PABA), yang secara kompetitif menghambat sintesis asam dihydropterico (prekursor asam folat tidak aktif) dari PABA dalam mikroorganisme. Sedangkan trimethoprim (TMP) bertindak pada langkah selanjutnya yaitu untuk menghambat reduksi enzimatis dari asam dihydrofolico menjadi asam tetrahydrofolico (Anderson et al., 2002).

2. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin merupakan sintetis yang aktif terhadap sebagian besar bakteri yang penyebab ISK kecuali *P. aeruginosa*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, dan *Klebsiella spp.* Obat ini efektif digunakan untuk terapi dan profilaksis pada pasien dengan ISK berulang tetapi juga efektif dalam pengobatan ISK tanpa komplikasi (Anderson et al., 2002).

3. Fosfomicin

Merupakan terapi dosis tunggal yang diberikan kepada pasien Infeksi Saluran Kemih tanpa komplikasi (Dipiro et al., 2015). Obat ini merupakan suatu analog fosfoenolpiruvat, dimana secara struktural tidak berkaitan dengan obat antimikroba lain. Mekanisme kerja dari fosfomicin ini adalah menghambat enzim sitoplasma enolpiruvat transferase dengan cara mengikat secara kovalen residu sistein di tempat aktif dan menghambat proses penambahan fosfoenolpiruvat ke UDP-N-asetilglukosamin. Reaksi ini merupakan langkah pertama dalam proses pembentukan asam UDP-N-asetilmuramat yang merupakan prekursor dari asam N-asetilmuramat, yang hanya terdapat di dinding sel bakteri. Obat ini akan diangkut menuju ke dalam sel bakteri oleh sistem transport gliserofosfat atau glukosa 6-fosfat (Katzung et al., 2012).

4. Floroquinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin)

Floquinolon memiliki spektrum aktivitas yang luas, golongan ini juga efektif untuk pasien pielonefritis dan prostatitis (Dipiro et al., 2015). Mekanisme kerja dari golongan floquinolon adalah menghambat pembentukan DNA dari bakteri dengan cara menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV bakteri. Dengan menginhibisi DNA girase dapat mencegah proses relaksasi gulungan DNA yang diperlukan untuk melakukan transkripsi dan replikasi normal. Sedangkan inhibisi topoisomerase IV dapat mengganggu proses pemisahan replika DNA kromosom ke sel-sel anak pada waktu proses pembelahan sel (Katzung et al., 2012).

5. Penicillin (Amoxicillin-clavulanate)

Biasanya digunakan untuk pasien sistitis tanpa komplikasi (Dipiro et al., 2015). Mekanisme kerjanya yaitu kebanyakan laktamase yang berasal dari bakteri gram-negatif (antara lain *E. coli*, *Klebsiella*, *H. influenza*, *Proteus*) di blokir dan dinaktifkan (Tjay et al., 2008).

6. Cefalosporin (Cefdinir, Cefpodoxime-proxetil)

Antibiotik ini tidak aktif terhadap bakteri enterococci, dapat digunakan pada kasus resistensi terhadap amoxicillin dan trimetoprim-sulfametoxazol (Dipiro et al., 2015). Sefalosporin golongan ketiga ini memiliki aktivitas antimikroba yang lebih luas terhadap gram-negatif meliputi bakteri *Pseudomonas* (Tjay et al., 2008).

II.1.8.1 Pengobatan Sistitis Akut Tanpa Komplikasi

Infeksi ini kebanyakan disebabkan oleh *E. coli* sehingga pada pengobatan terapisnya diberikan antimikroba. Terapi pilihan diberikan selama 3 hari dengan menggunakan trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin selama 5 hari, atau dengan menggunakan fosfomisin dosis tunggal. Penggunaan amoksisilin atau ampisilin tidak dianjurkan karena tingginya kejadian resistensi *E.coli*, sehingga pilihan pengobatan menggunakan trimethomprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin atau fosfomisin.

Tabel II.1

Antibiotik oral yang biasa digunakan pada terapi Infeksi Saluran Kemih

(Dipiro et al., 2015)

Terapi oral	Keterangan
Golongan Sulfonamida Trimethoprim – sulfametoxazol	Trimetoprin-sulfametoktazol merupakan Kombinasi yang sangat efektif melawan bakteri enterik aerob kecuali <i>P. aeruginosa</i> . Antibiotik ini efektif sebagai profilaksis untuk infeksi berulang
Nitrofurantoin	Antibiotik ini efektif digunakan sebagai profilaksis pada pasien ISK berulang, keuntungannya adalah rendahnya kemungkinan resistensi bahkan setelah menjalani terapi yang lama
Fosfomycin	Digunakan pada pasien infeksi tanpa komplikasi dengan pemberian dosis tunggal, memiliki tingkat resistensi yang rendah. Penggunaannya harus diperhatikan pada pasien dengan disfungsi hati
Floroquinolones Ciprofloxacin Levofloxacin	Floroquinolon memiliki spektrum kerja yang luas, termasuk untuk <i>P. aeruginosa</i> . Antibiotik ini efektif untuk infeksi pielonefritis dan prostatitis. Hal yang harus diperhatikan adalah hindari penggunaan pada kehamilan dan anak-anak.

Tabel Lanjutan

Antibiotik oral yang bisa digunakan pada terapi Infeksi Saluran Kemih

(Dipiro et al., 2015)

Terapi oral	Keterangan
Penicillins Amoxicillin – clavulanate	Terjadinya peningkatan resistensi <i>E. coli</i> sehingga penggunaan amoksisilon-klavulanat merupakan pilihan yang tepat untuk sistitis tanpa komplikasi
Sefalosporin Cefdnir Cefpodoxine-proxetil	Agen ini begitu banyak memiliki keuntungan jika dibandingkan dengan antibiotik lain pada penanganan ISK dan harganya lebih mahal. Antibiotik ini berguna pada kasus resistensi terhadap amoksisilin dan trimetoprim sulfametoksazol. Agen ini tidak aktif melawan enterococci

Tabel II.2

Antibiotik parenteral yang biasa digunakan pada terapi Infeksi Saluran Kemih

(Dipiro et al., 2015)

Terapi parenteral	Keterangan
Aminoglikosida Gentamisin Tobramycin Amikasin	Gentamisin dan Tobramisin sama-sama efektif, sedangkan gentamisin lebih murah. Tobramisin memiliki aktivitas pseudomonal lebih baik. Amikasin umumnya digunakan untuk bakteri yang resisten terhadap beberapa obat
Penicillins Ampicillin-sulbaktam Piperacillin-tazobaktam	Penisilin spektrum diperluas sama efektifnya untuk melawan bakteri <i>P. aeruginosa</i> dan <i>enterococci</i> dan lebih dipilih jika dibandingkan dengan sefalosporin. Sangat berguna untuk pasien yang menderita gangguan ginjal atau ketika penggunaan aminoglikosida harus dihindari
Carbapenem/ Monobactam Imipenem-cilistatin Meropenem Doripenem Ertapenem Aztreonam	Karbapenem memiliki spektrum kerja yang luas yang dapat melawan bakteri gram positif, gram negatif dan anaerob. Imipenem, meropenem, dan doripenem aktif melawan <i>P. aeruginosa</i> dan <i>Enterococci</i> , tetapi ertapenem tidak. Aztreonam merupakan monobaktam yang hanya aktif melawan bakteri gram negatif termasuk beberapa jenis <i>P. aeruginosa</i> . Umumnya berguna untuk infeksi nosokomial ketika aminoglikosida harus dihindari dan pada pasien yang sensitif terhadap penisilin
Floroquinolon Ciprofloxacin Levofloxacin	Golongan ini memiliki aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram negatif dan gram positif. Konsentrasi dalam urin tinggi dan disekresikan secara aktif pada fungsi ginjal yang turun.

II.2 Antibiotik

II.2.1 Definisi

Antibiotik dihasilkan dari mikroorganisme (bakteri, jamur dan *actinomycota*) yang mengandung zat antibakteri yang memiliki kemampuan untuk menekan pertumbuhan dan atau membunuh mikroorganisme lainnya (Brunton et al., 2005).

II.2.2 Pemilihan Agen Antimikroba

Pemberian antibiotik untuk pengobatan Infeksi Saluran Kemih yang kurang tepat dapat menimbulkan terjadinya resistensi bakteri dan menyebabkan terjadinya bakteriuria berulang. Sehingga perlu diperhatikan faktor-faktor dalam pemilihan agen antimikrobanya.

a. Identifikasi organisme penginfeksi

Dalam hal utama pemilihan obat yang paling penting adalah karakterisasi organisme. Hal ini dapat dilakukan dengan cara pewarnaan gram, yang khususnya berguna dalam mengidentifikasi keberadaan serta memberikan gambaran morfologis dari mikroorganisme dalam cairan tubuh, yang secara normal steril (cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid/CSF*), cairan pleura, cairan sinovial, cairan peritoneal, dan urine). Tetapi, pengulturan organisme infeksi umumnya diperlukan untuk mencapai kesimpulan diagnosis dan sebagai penuntun kerentanan bakteri terhadap agen antimikroba. Maka dari itu, kultur sampel organisme penting dilakukan sebelum dimulainya terapi. Identifikasi definitif organisme penginfeksi memerlukan teknik laboratorium, seperti deteksi agen antimikroba, DNA atau RNA dari mikroba, atau deteksi respons peradangan atau imun inang terhadap mikroorganisme (Finkel, 2009).

b. Terapi empirik sebelum identifikasi mikroorganisme

Idealnya, agen antimikroba yang digunakan untuk mengobati infeksi dipilih setelah organisme teridentifikasi dan kerentanannya terhadap obat ditegakkan. Tetapi, pada pasien kritis penundaan demikian terbukti mematikan, sehingga pemberian terapi empirik segera diindikasikan.

1. Penentuan waktu

Pasien sakit akut dengan infeksi yang tidak diketahui asalnya, misalnya pasien neutropenik (mengalami reduksi netrofil sehingga memredisposisikan pasien terhadap infeksi) atau pasien dengan nyeri kepala berat, kaku kuduk, dan sensitif terhadap cahaya terang (gejala-gejala ciri khas meningitis) memerlukan terapi segera. Terapi dimulai setelah spesimen untuk analisis laboratorium telah didapatkan, tetapi sebelum hasil kultur tersedia.

2. Pemilihan obat

Jika pada pemilihan obat tanpa disertai dengan adanya data kerentanan dipengaruhi oleh lokasi infeksi dan riwayat pasien (misalnya, apakah infeksi tersebut didapat di rumah sakit atau di masyarakat, apakah pasien mengalami luluh imun, dan catatan wisata pasien, serta usia). Pemberian terapi spektrum luas diperlukan saat awal untuk infeksi serius ketika identitas organisme tidak diketahui atau lokasinya cenderung diinfeksi oleh polimikroba. Pemilihan agen-agen juga dapat dipandu dengan kaitan organisme tertentu (Finkel, 2009).

c. Penentuan kerentanan antimikroba organisme infeksi

Setelah suatu patogen dikultur, kerentanannya terhadap antibiotika yang spesifik berperan sebagai pedoman dalam pemilihan terapi antimikroba. Beberapa patogen, seperti *Streptococcus pyogenes* dan *Neisseria meningitidis* biasanya memiliki pola kerentanan yang dapat diprediksi terhadap antibiotik tertentu. Sebaliknya, sebagian besar basilus gram-negatif, enterokokus, dan spesies-spesies stafilokokus seringkali memperlihatkan pola kerentanan yang tidak dapat diprediksi terhadap berbagai antibiotik dan memerlukan uji kerentanan untuk penentuan terapi antimikroba yang sesuai (Finkel, 2009).

II.2.3 Faktor Penyebab Resistensi Antimikroba

Keberhasilan terapi penyakit infeksi itu dipengaruhi oleh konsentrasi antibiotik yang diberikan. Dimana antibiotik harus cukup untuk mengambat pertumbuhan dari mikroorganisme. Jika pertahanan tubuh cukup baik, maka agen antibiotik yang diberikan ditujukan hanya untuk mengganggu pertumbuhan atau replikasi dari mikroorganisme (bakteriostatik). Sedangkan jika pertahanan tubuh terganggu, maka antibiotik yang diberikan harus yang bersifat membunuh mikroorganisme (bakterisida).

Resistensi bakteri terhadap agen antimikroba disebabkan oleh tiga mekanisme umum, antara lain :

a. Obat tidak mencapai targetnya

Membran luar dari bakteri gram-negatif merupakan penghalang yang menghalangi masuk molekul polar besar ke dalam sel bakteri. Molekul polar kecil seperti kebanyakan antimikroba akan masuk ke dalam sel melalui saluran protein yang disebut dengan porin. Lambat proses masuknya obat ke dalam sel atau mencegah masuknya obat ke dalam sel dipengaruhi oleh hilangnya porin, sehingga secara efektif akan mengurangi konsentrasi obat di situs aktif. Apabila target kerja dari obat terletak di intraseluler dan obat memerlukan transpor aktif untuk dapat melintasi membran sel, maka resistensi dapat terjadi dari adanya mutasi yang menyebabkan penghambatan pada mekanisme transportasi obat tersebut.

b. Inaktivasi obat

Terjadinya resistensi bakteri terhadap aminoglikosida dan antibiotik beta-laktam biasanya disebabkan dari produksi enzim yang menyebabkan terjadi proses modifikasi atau penghancuran antibiotik. Variasi mekanisme ini menyebabkan terjadinya kegagalan bakteri untuk mengaktifkan prodrug, umumnya hal ini yang mendasari terjadinya resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap isoniazid.

c. Perubahan target obat

Perubahan target obat seperti adanya mutasi dari target alami (seperti resistensi fluoroquinolon), modifikasi target (perlindungan ribosom dari makrolida dan tetrasiklin), atau adanya perolehan bentuk resisten dari target yang rentan (seperti resistensi stafilokokus terhadap metisilin yang disebabkan karena adanya produksi dari suatu varian afinitas rendah protein pengikat penisilin) (Brunton et al., 2005).

II.3 Penggunaan Obat Rasional

II.3.1 Obat Rasional

Rasional merupakan suatu hasil penalaran ilmiah yang didasarkan pada metode berpikir secara deduktif, yaitu dengan cara menarik kesimpulan yang bersifat khusus dari temuan-temuan yang bersifat umum (Sastramihardja, 2012).

Pengobatan rasional merupakan pengobatan yang bertujuan untuk menghasilkan *reproducibility* dan *predictability* yang tertinggi dibandingkan dengan pengobatan yang tidak rasional (Sastramihardja, 2012).

Obat dianggap penting karena ditemukan beberapa pertimbangan, yaitu:

- a. Mampu menyelamatkan kehidupan serta meningkatkan kesehatan
- b. Dapat meningkatkan kepercayaan dan partisipasi dalam pelayanan kesehatan
- c. Harganya mahal

- d. Beberapa dari produk konsumtif lainnya
- e. Pasokan dan penggunaannya dimungkinkan untuk ditingkatkan.

Berdasarkan kepada pertimbangan-pertimbangan tersebut, maka obat harus dikelola secara baik, sehingga tujuan dari pemberian obat dapat tercapai. Untuk dapat mencapai tujuan tersebut harus dilaksanakan dengan pemberian resep yang rasional agar tercapai penggunaan obat yang efektif, aman dan ekonomis (Sastramihardja, 2012).

II.3.2 Kriteria Penggunaan Obat Rasional

Pengobatan dikatakan rasional bila memenuhi beberapa kriteria tertentu. Menurut Smith pemilihan obat yang rasional dilakukan melalui berbagai tahapan pertimbangan, yaitu dengan diagnosis yang tepat, patofisiologi penyakit, keterkaitan farmakologi obat dan patofisiologi penyakit dan evaluasi efektivitas juga toksisitas obat yang dipakai (Sastramihardja, 2012).

Patofisiologi penyakit juga perlu diketahui agar dapat dicari hubungannya yang rasional dengan farmakologi obat yang dipilih, sehingga dalam pemilihannya didapatkan ketepatan dalam jenis obat, formulasi untuk kondisi tertentu, cara pemberian seperti dosis dan interval pemberiannya, serta ketepatan untuk menghindari kontraindikasinya. Jika pasien memerlukan lebih dari satu macam obat, maka perlu dipikirkan kemungkinan terjadinya interaksi obat yang kadang-kadang sulit untuk diperkirakan lebih dahulu, maka dari itu dianjurkan agar tidak terlalu banyak memberikan obat sekaligus (polifarmasi) (Sastramihardja, 2012).

Sedangkan menurut WHO penggunaan obat yang rasional dapat tercapai jika penderita menerima obat sesuai dengan keperluan klinisnya, dalam dosis individual yang diperlukan, untuk jangka waktu yang cukup, dengan harga termurah bagi penderita maupun komunitasnya. Berikut beberapa kriteria penggunaan obat yang rasional menurut WHO,

1. **Diagnosis yang tepat;** merupakan landasan yang sangat penting, karena akan menentukan langkah selanjutnya.
2. **Indikasi yang tepat;** alasan peresepan semata-mata harus didasarkan pada pertimbangan medis serta kepastian bahwa farmakoterapi terbukti memberikan alternatif terapi yang baik.

3. **Obat yang tepat;** yang menjadi dasar pertimbangannya adalah efektivitas, keamanan, kecocokan dan harga.
4. **Dosis,** pemberian dan lamanya yang tepat; kegagalan dalam mempertimbangkan kriteria ini akan mengakibatkan terapi menjadi tidak efektif, merugikan serta tidak ekonomis.
5. **Penderita yang tepat;** obat yang dipilih bukan obat yang merupakan kontraindikasi pada penderita tersebut dan memiliki efek samping yang minimal.
6. **Informasi yang tepat;** ketepatan informasi pada penderita merupakan bagian integral dari proses persepan. Kriteria ini diperlukan untuk menjamin ketepatan dan keamanan penggunaan obat serta akan meninggalkan kepatuhan penderita.
7. **Evaluasi serta tindak lanjut yang tepat;** kepentingan dan keperluan monitoring yang cermat sering kali terabaikan sehingga dapat mengakibatkan kegagalan terapi atau terjadinya masalah akibat obat (*drugs induced problems*) (Sastramihardja, 2012).

II.3.3 Proses Pengobatan Rasional

Proses pengobatan rasional secara umum terdiri dari enam tahap yaitu,

1. Menentukan masalah yang dihadapi oleh penderita (*define the patient's problem*).
2. Menentukan tujuan terapi (*specify the therapeutic objective*)
3. Evaluasi kecocokan pengobatan secara individual (*verify the suitability of your personal treatment*).
4. Memulai proses pengobatan (*start the treatment*).
5. Berikan informasi, instruksi dan kewaspadaan (*give information, instructions and warning*).
6. Monitor/ hentikan pengobatan (*monitor/ stop treatment*) (Sastramihardja, 2012).

II.3.4 Kriteria Penggunaan Obat Yang Tidak Rasional

Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan penggunaan obat yang tidak tepat secara medik, antara lain tidak tepat indikasi, tidak tepat dalam pemberian dosis, tidak tepat cara dan lamanya pemberian, serta tidak tepatnya pemberian informasi yang disampaikan sehubungan dengan pengobatan yang diberikan. Ketidakrasionalan penggunaan obat dapat terjadi jika resiko penggunaan obat lebih besar dari manfaatnya (Sastramihardja, 2012).

Menurut Quick terdapat beberapa klasifikasi penggunaan obat yang tidak rasional antara lain :

a. Peresepan yang boros (*Extravagant prescribing*)

Biasanya ditemukan pada pemberian obat yang harganya mahal (biasanya obat baru), padahal masih ada obat lama yang harganya murah tetapi memiliki keamanan dan manfaat yang sama.

b. Peresepan yang berlebihan (*Over prescribing*)

Biasanya ditemukan pada pemberian obat yang sebenarnya tidak diperlukan, manfaatnya diragukan, pemberian dosis yang berlebihan, serta jangka waktu pengobatan terlalu lama.

c. Peresepan yang salah (*Incorrect prescribing*)

Ditemukan pada pemberian obat dengan diagnosis yang salah, salah indikasi atau tidak mempertimbangkan pengaruh faktor genetik maupun lingkungan.

d. Peresepan majemuk (*Multiple prescribing*)

Ditemukan pada pemberian obat banyak untuk satu indikasi yang sama atau pemberian obat yang banyak untuk penyakit yang berkaitan dengan penyakit primernya.

e. Peresepan kurang (*Under prescribing*)

Ditemukan jika obat yang dibutuhkan tidak diresepkan atau pemberian obat dengan dosis yang kurang atau jangka waktunya kurang (Sastramihardja, 2012).

II.3.5 Definisi Resep

Resep merupakan permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, atau dokter hewan kepada Apoteker, baik dalam bentuk kertas maupun elektronik untuk menyediakan dan menyerahkan sediaan farmasi dan/atau alat kesehatan bagi pasien (Kemenkes RI, 2017).

II.4 Rumah Sakit

II.4.1 Definisi

Rumah sakit merupakan salah satu sarana kesehatan yang menyelenggarakan upaya kesehatan. Upaya kesehatan adalah setiap kegiatan yang dilakukan dengan tujuan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat. Di negara kita ini, rumah sakit merupakan rujukan pelayanan kesehatan untuk pusat kesehatan masyarakat (puskesmas), terutama dalam upaya

penyembuhan dan pemulihan, sebab rumah sakit mempunyai fungsi utama dalam menyelenggarakan upaya kesehatan yang bersifat penyembuhan dan pemulihan bagi penderita (Siregar, 2004).

Hal tersebut diperjelas dalam Peraturan Pemerintah no. 72 Tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit yang menyebutkan bahwa Rumah Sakit merupakan suatu institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Kemenkes RI, 2016).

II.4.2 Tugas dan Fungsi Rumah Sakit

Pada umumnya rumah sakit memiliki tugas untuk memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Untuk menjalankan tugasnya rumah sakit memiliki fungsi yaitu,

- a. Menyelenggarakan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai standar pelayanan rumah sakit,
- b. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis,
- c. Menyelenggarakan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan,
- d. Serta penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan (Depkes, 2009).

II.4.3 Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS)

Instalasi farmasi rumah sakit (IFRS) merupakan suatu bagian/ unit/ divisi atau fasilitas rumah sakit, yang menjadi tempat diselenggarakannya semua kegiatan pekerjaan kefarmasian yang ditujukan untuk keperluan rumah sakit itu sendiri. IFRS merupakan suatu departemen atau bagian dari rumah sakit dibawah pimpinan seorang apoteker dan dibantu oleh beberapa orang apoteker yang memenuhi persyaratan sesuai peraturan perundang-undangan dan kompeten secara profesional, tempat atau fasilitas penyelenggaraan yang bertanggung jawab atas seluruh pekerjaan serta pelayanan kefarmasian, yang terdiri atas pelayanan paripurna, mencakup perencanaan; pengadaan; produksi; penyimpanan perbekalan kesehatan/ sediaan farmasi; dispensing obat

berdasarkan resep bagi penderita rawat tinggal dan rawat jalan; pengendalian mutu; dan pengendalian distribusi serta penggunaan seluruh perbekalan kesehatan di rumah sakit, pelayanan farmasi klinik umum dan spesialis, mencakup layanan langsung pada penderita dan pelayanan klinik yang merupakan program rumah sakit secara keseluruhan (Siregar, 2004).

II.4.4 Tugas dan Tanggung Jawab IFRS

IFRS memiliki tugas sebagai berikut :

1. Menyelenggarakan, mengkoordinasikan, mengatur serta mengawasi seluruh kegiatan pelayanan kefarmasian yang optimal serta profesional sesuai dengan prosedur dan etik profesi.
2. Melaksanakan pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan juga bahan medis habis pakai yang efektif, aman, bermutu serta efisien.
3. Melaksanakan pengkajian dan juga pemantauan penggunaan sediaan farmasi, alat kesehatan, serta bahan medis habis pakai guna memaksimalkan efek terapi juga keamanan serta meminimalkan risiko.
4. Melaksanakan komunikasi, edukasi dan informasi (KIE) juga memberikan rekomendasi kepada dokter, perawat dan juga pasien.
5. Berperan aktif dalam komite/ tim farmasi dan terapi.
6. Melaksanakan pendidikan serta pelatihan dan pengembangan pelayanan kefarmasian.
7. Memfasilitasi dan mendorong tersusunnya standar pengobatan dan formularium Rumah Sakit (Kemenkes RI, 2017).

IFRS juga bertanggung jawab sepenuhnya dalam pengelolaan semua aspek yang berkaitan dengan obat/ perbekalan kesehatan yang beredar dan digunakan di rumah sakit. IFRS juga bertanggung jawab untuk mengembangkan suatu pelayanan farmasi yang luas dan terkoordinasi dengan baik dan tepat, untuk memenuhi semua kebutuhan berbagai bagian/ unit diagnosis dan terapi, unit pelayanan keperawatan, staf medik, serta rumah sakit untuk kepentingan pelayanan pasien yang lebih baik (Siregar, 2004).