

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN KEPEKAAN SEFTRIAKSON DENGAN
GENTAMICIN SECARA IN VITRO MENGGUNAKAN VITEK
TERHADAP BAKTERI PENYEBAB DUH GENITAL PADA
PASIEN DENGAN AKTIVITAS SEKSUAL AKTIF DI
MAKASSAR**

*COMPARISON OF IN VITRO SENSITIVITY OF BACTERIA
CAUSING GENITAL DISCHARGE TO CEFTRIAZONE AND
GENTAMICIN USING VITEK IN SEXUALLY ACTIVE PATIENTS
IN MAKASSAR*

HARWIN PRESTASIA PUTRA

C111216206



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**PERBANDINGAN KEPEKAAN SEFTRIAKSON DENGAN GENTAMICIN
SECARA IN VITRO MENGGUNAKAN VITEK TERHADAP BAKTERI
PENYEBAB DUH GENITAL PADA PASIEN DENGAN AKTIVITAS
SEKSUAL AKTIF DI MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

HARWIN PRESTASIA PUTRA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

PERBANDINGAN KEPEKAAN SEFTRIAKSON DENGAN GENTAMICIN SECARA IN VITRO MENGGUNAKAN VITEK TERHADAP BAKTERI PENYEBAB DUH GENITAL PADA PASIEEN DENGAN AKTIVITAS SEKSUAL AKTIF DI MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

HARWIN PRESTASIA PUTRA

Nomor Pokok : C111216206


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 13 Agustus 2020

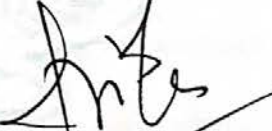
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat

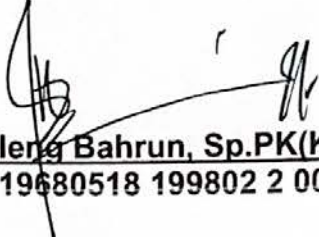


Dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K),
MARS, FINSDV, FAADV
Pembimbing Utama




Dr.dr. Faridha S. Ilyas, Sp.KK(K),
FINSDV, FAADV
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter
Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP: 19680518 199802 2 001

Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi



Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP: 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Harwin Prestasia Putra

No. Stambuk : C111216206

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Agustus 2020

Yang menyatakan



Harwin Prestasia Putra

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillah Robbil'alamin, Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan.

Kepada yang terhormat dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV juga kepada almarhum dr. A. M. Adam, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing I tesis saya, kepada Dr. dr. Faridha S. Ilyas, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing II tesis, kepada Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing statistik/metode penelitian, kepada yang terhormat para penguji tesis saya dr. Firdaus Hamid, Ph.D, dan Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV saya ucapkan terima kasih atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasihat serta masukan sehingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini, semoga

ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Penghargaan dan rasa terima kasih yang besar kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda Soegiharto dan Ibunda Nina Winarti atas segala perhatian, cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Saya panjatkan doa kepada Allah SWT agar senantiasa melimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada istri dan anak-anak tercinta, dr. Tias Anggani, Adriana Julie Althafunnisa, Adhyasta Jusuf Alrashka, dan Azarina Jihan Alnaira, terima kasih telah mendampingi saya, memberikan semangat, dukungan, doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT menghimpun segala kebaikan dan mewujudkannya di tengah keluarga yang sakinah mawaddah warrahmah.

Kepada sahabat-sahabat saya dr. Kun Anggi Yunanto, Sp.DV dan “Lucky 7” dr. Rosani Sri Camelia, dr. Sulasmia, dr. Ayu Wulansari, dr. Cyntia Yulyana, dr. Irwan Junawanto dan dr. Olivia Wibisono, atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini. Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama menjalani pendidikan ini

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan input dalam proses pendidikan ini.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Agustus 2020

Harwin Prestasia Putra

ABSTRAK

HARWIN PRESTASIA PUTRA, *Perbandingan Kepekaan Seftriakson Dengan Gentamicin Secara In Vitro Menggunakan Vitek Terhadap Bakteri Penyebab Duh Genital Pada Pasien Dengan Aktivitas Seksual Aktif Di Makassar* (dibimbing oleh Safruddin Amin, Faridha Ilyas, Khairuddin Djawad, Firdaus Hamid, Burhanuddin)

Pendahuluan: *Infeksi genital non spesifik (IGNS)* merupakan infeksi traktus genital yang disebabkan oleh penyebab yang nonspesifik. Uretritis nonspesifik (UNS) ialah peradangan uretra yang penyebabnya dengan pemeriksaan laboratorium sederhana tidak dapat dipastikan atau diketahui. Pilihan antimikrobal untuk penatalaksanaan uretritis termasuk seftriakson secara parenteral, azithromycin oral, ofloxacin oral, ciprofloxacin oral, cefixime oral, doxycycline oral, dan spectinomycin parenteral. Resistensi bakteri terhadap agen antibiotik adalah sebuah ancaman yang akan segera terjadi pada manajemen pasien di seluruh dunia.

Tujuan: Mengisolasi, mengidentifikasi dan menilai kepekaan antibiotik seftriakson dan gentamicin secara in vitro yang terlibat dalam etiologi duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional uji kepekaan obat. Terdapat 40 pasien yang beraktivitas seksual secara aktif dengan keluhan duh genital yang masuk ke dalam kriteria inklusi kemudian dilakukan pemeriksaan gram, kultur bakteri, identifikasi bakteri dan uji sensitivitas antibiotik dengan menggunakan VITEK 2.

Hasil: Dari 40 subyek penelitian yang masuk kedalam kriteria inklusi, terdiri dari 23 pasien laki – laki dan 17 pasien perempuan dengan usia termuda adalah 18 tahun dan tertua 59 tahun. Ditemukan 15 jenis bakteri yang berbeda yang terdiri dari dua belas bakteri gram positif dan 3 bakteri gram negatif. Uji sensitivitas seftriakson terhadap seluruh bakteri sebesar 45% dan gentamicin sebesar 85%.

Kesimpulan: Bakteri etiologi terbanyak penyebab terjadinya duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual yang aktif di Makassar adalah *Staphylococcus haemolyticus*. Antibiotik gentamicin dapat dijadikan pilihan terapi pada pasien dengan keluhan duh genital di Makassar.

Kata kunci: Duh Genital, Gentamicin, Seftriakson, Sensitifitas, VITEK

ABSTRACT

HARWIN PRESTASIA PUTRA, *Comparison Of In Vitro Sensitivity Of Bacteria Causing Genital Discharge To Ceftriaxone And Gentamicin Using Vitek In Sexually Active Patients In Makassar* (Supervised by Safruddin Amin, Faridha Ilyas, Khairuddin Djawad, Firdaus Hamid, Burhanuddin)

Introduction: Non-specific genital infection (IGNS) is an infection of the genital tract caused by a non-specific cause. Nonspecific urethritis (UNS) is inflammation of the urethra whose cause by simple laboratory tests cannot be ascertained or known. Antimicrobial options for the management of urethritis include parenteral ceftriaxone, oral azithromycin, oral ofloxacin, oral ciprofloxacin, oral cefixime, oral doxycycline, and parenteral spectinomycin. Bacterial resistance to antibiotic agents is an imminent threat to patient management worldwide.

Objective: To isolate, identify and assess the in vitro susceptibility of bacteria causing genital discharge towards ceftriaxone and gentamicin antibiotics in sexually active patients in Makassar.

Methods: This study used an observational drug sensitivity test method. There were 40 patients who were sexually active with complaints of genital discharge who were included in the inclusion criteria, then they were tested for gram, bacterial culture, identification of bacteria and antibiotic sensitivity test using VITEK 2.

Results: Out of 40 subjects, 23 were male and 17 were female patients, with the youngest age being 18 years and the oldest age being 59 years. A total of 15 different types of bacteria consisting of 12 gram-positive bacteria and 3 gram-negative bacteria were found. The sensitivity test of ceftriaxone against all bacteria was 45% and gentamicin was 85%.

Conclusion: The most common etiological bacteria that cause genital discharge in patients with active sexual activity in Makassar is *Staphylococcus haemolyticus*. Gentamicin antibiotic can be used as a therapeutic option in patients with complaints of genital discharge in Makassar.

Keywords: Genital Discharge, Gentamicin, Ceftriaxone, Sensitivity, VITEK

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvi
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan umum:	5
1.3.2. Tujuan Khusus:	5
1.4. Manfaat penelitian	6
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Infeksi Menular Seksual	7
2.2. Faktor risiko Infeksi Menular Seksual	8
2.3. Epidemiologi Infeksi Menular Seksual	8

2.4.	Mikrobiota Pada Saluran Urogenital	9
2.4.1.	<i>Chlamydia trachomatis</i>	11
2.4.2.	<i>Mycoplasma genitalium</i>	12
2.4.3.	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12
2.4.4.	<i>Haemophilus spp</i>	13
2.4.5.	<i>Neisseria meningitidis</i>	14
2.4.6.	<i>Mycoplasma hominis</i>	14
2.4.7.	<i>Gardnerella vaginalis</i>	16
2.4.8.	<i>Ureaplasma parvum</i>	17
2.4.9.	Spesies <i>Streptococcus</i>	17
2.4.10.	<i>Moraxella catarrhalis</i>	18
2.4.11.	<i>Staphylococcus</i>	18
2.5.	Pemeriksaan Laboratorium	19
2.6.	Sensitifitas Antibiotik	23
2.6.1.	Sefalosporin	23
2.6.2.	Aminoglikosida	26
2.7.	Kerangka Teori.....	29
2.8.	Kerangka Konsep.....	30
BAB III		
METODE PENELITIAN		
3.1.	Desain Penelitian	31

3.2.	Tempat dan Waktu.....	31
3.3.	Populasi Penelitian	31
3.4.	Sampel Penelitian	31
3.4.1.	Pemilihan Sampel	31
3.4.2.	Kriteria Sampel.....	32
3.4.3.	Perkiraan Besar Sampel	32
3.5.	Izin Penelitian dan Ethical Clearance	33
3.6.	Alat dan Bahan Penelitian	34
3.7.	Cara Kerja Penelitian	35
3.8.	Alur Penelitian	38
3.9.	Identifikasi Variabel	39
3.10.	Variabel Penelitian	39
BAB IV		
HASIL DAN PEMBAHASAN		41
4.1	Hasil Penelitian	41
4.1.1	Variabel Subjek Penelitian.....	41
4.1.2	Gambaran Umum Subjek Penelitian	42
4.1.3	Klasifikasi Bakteri Berdasarkan Pewarnaan Gram	43
4.1.4	Identifikasi Bakteri	44
4.1.5	Uji Sensitifitas Dan Resistensi Antibiotik.....	46
4.2	Pembahasan.....	48

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
5.1. KESIMPULAN.....	59
5.2. SARAN	59
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1.Variabel Subjek Penelitian	42
2.Gambaran Umum Subjek Penelitian	43
3.Klasifikasi Bakteri Berdasarkan Pewarnaan Gram	44
4.Identifikasi Bakteri	45
5.Perbandingan Sensitifitas dan Resistensi Antibiotik	47

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1.Kerangka Teori	29
2.Kerangka Konsep	30
3.Alur Penelitian	38
4.Karakteristik Subjek Penelitian	53
5.Frekuensi Bakteri pada Subjek Penelitian	57

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor

1.Data Induk

2.*Informed Consent*

3.Kuisisioner Penelitian

4.Rekomendasi Persetujuan Etik

5.Keputusan Protokol Amandemen

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
CDC	<i>Centers for Disease Control Prevention</i>
CFU	<i>Colony-forming Unit</i>
cm	Sentimeter
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
GN	Gram negatif
GP	Gram positif
HIV	Human Immunodeficiency viruses
IGNS	Infeksi Genital Non Spesifik
IMS	Infeksi Menular Seksual
LSL	Lelaki Seks Lelaki
MDR	<i>Multi Drug Resistant</i>
MIC	<i>Minimal inhibitory concentration</i>
mL	Mililiter
MRSA	<i>Methicillin-resistant staphylococcus aureus</i>
OUE	Orifisium Uretra Eksterna
PID	<i>Pelvic Inflammatory Disease</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ST-UGTI	<i>Sexually Transmitted-Urogenital Tract Infection</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
UG	Urethritis Gonokokal
UGTI	<i>Urogenital Tract Infection</i>

UNG	Urethritis Non Gonokokal
UNS	Urethritis Non Spesifik
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Infeksi menular seksual (IMS) dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, protozoa, atau ektoparasit. Gejala klinik dari masing-masing penyebab hampir sama sehingga pemeriksaan laboratorium mikrobiologi sangat dibutuhkan untuk menentukan organisme penyebab infeksi. Pada laki-laki, uretritis dan ulkus genital merupakan manifestasi klinik yang umum ditemukan. Gambaran dari uretritis berupa sakit pada saat berkemih atau adanya sekret yang keluar dari penis. Pada wanita, uretritis bukan merupakan gejala yang umum ditemukan karena organisme penyebab infeksi akan menginfeksi vagina dan serviks melalui hubungan seksual. Sekret yang keluar dari vagina (fluor albus) merupakan gejala yang khas untuk vaginitis atau vaginosis (Rosana, 2014).

Infeksi genital non spesifik (IGNS) merupakan infeksi traktus genital yang disebabkan oleh penyebab yang nonspesifik. Istilah ini mulai digunakan di Inggris sejak tahun 1972, yang meliputi berbagai keadaan, yaitu uretritis nonspesifik, proktitis nonspesifik pada pria homoseksual, dan infeksi nonspesifik pada wanita. Uretritis nonspesifik (UNS) ialah peradangan uretra yang penyebabnya dengan pemeriksaan laboratorium sederhana tidak dapat dipastikan atau diketahui. IGNS pada wanita umumnya menunjukkan infeksi pada serviks, meskipun infeksi menular seksual nonspesifik pada wanita dapat menyerang uretra maupun vagina (Lumintang, 2014).

Temuan klinis uretritis termasuk keluhan duh uretra yang terjadi setelah hubungan seksual, gatal dan terbakar di uretra anterior. Secara klasik didefinisikan sebagai uretritis gonokokal (UG) jika diplokokus Gram-negatif dan leukosit polimorfonuklear terlihat dengan mikroskop pada pewarnaan Gram. Dengan tidak adanya diplokokus Gram-negatif, hal ini didefinisikan sebagai uretritis non-gonokokal (UNG)(Moi et al., 2015).

Saat ini, uretritis akut merupakan beban sosial ekonomi yang serius di seluruh dunia. Jumlah diagnosis baru uretritis meningkat di seluruh dunia setiap tahun, dan insidensinya dilaporkan sekitar 150 juta kasus(Mckechnie et al., 2009). Dalam literatur, ada kontroversi dalam klasifikasi patogen UNG. Kontroversi ini berpusat pada apakah patogen UNG tertentu yang ada secara komensal di flora uretra dapat dianggap sebagai patogen nyata. Karena patogen uretritis “klasik” adalah patogen menular seksual absolut dan gejala uretritis dimulai setelah hubungan seksual(Sarier and Kukul, 2019).

Terapi antibiotik harus dapat mencakup kedua penyakit yakni uretritis gonokokal dan uretritis non gonokokal. Apabila terapi gabungan keduanya tidak tersedia, resiko terjadinya uretritis pasca gonokokal kurang lebih 50%. Pilihan antimikrobia untuk penatalaksanaan uretritis termasuk seftriakson secara parenteral, azithromycin oral, ofloxacin oral, ciprofloxacin oral, cefixime oral, doxycycline oral, dan spectinomycin parenteral(Bleich et al., 2012).

Seftriakson adalah antibiotik yang berguna untuk pengobatan sejumlah infeksi bakteri. Yaitu termasuk infeksi telinga tengah, endokarditis, meningitis, pneumonia, infeksi tulang dan sendi, infeksi intra-abdominal, infeksi kulit, infeksi saluran kemih, gonore, dan penyakit radang panggul. Kadang-kadang juga digunakan sebelum operasi dan setelah luka gigitan untuk mencegah

infeksi. Seftriakson dapat diberikan melalui suntikan secara intravena atau intramuskular. Seftriakson adalah sefalosporin generasi ketiga yang bekerja dengan mencegah bakteri membuat dinding sel. Seftriakson termasuk dalam daftar obat esensial WHO, yaitu obat-obatan paling efektif dan aman yang dibutuhkan dalam sistem kesehatan (Alam et al., 2017).

Resistensi antimikroba di antara uropatogen terhadap antibiotik yang umum digunakan menjadi meningkat sehingga membuat para klinisi mengobati infeksi saluran kemih dengan pilihan obat yang sangat sedikit. Menurut *Alemu et al.*, pola kerentanan bakteri Gram negatif menunjukkan bahwa sebagian besar isolat sensitif terhadap kloramfenikol (100%), seftriakson (96,3%), siprofloksasin (96,3%), gentamicin (92,6%), norfloksasin (92,6%), amoksisilin-asam klavulanat (59,3%), kotrimoksazol (51,9%), dan tetrasiklin (40,7%) (Alemu et al., 2012).

Resistensi bakteri terhadap agen antibiotik adalah sebuah ancaman yang akan segera terjadi pada manajemen pasien di seluruh dunia. Resistensi antibiotik yang meningkat pesat adalah tantangan perawatan pasien yang komprehensif di semua cabang ilmu kedokteran dan menjadi masalah global, terutama di negara-negara berkembang. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten telah terbukti lebih sering dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas daripada yang disebabkan oleh patogen yang rentan. Kurangnya laboratorium mikrobiologi klinis untuk mengidentifikasi agen etiologi spesifik dan tes resistensi antibiotik, telah meningkatkan terapi empiris yang pada gilirannya mengarah pada munculnya resistensi terhadap antibiotik. Selain itu, penggunaan antibiotik yang dibeli sendiri, kurangnya data

antibiogram lokal dan kesadaran yang buruk tentang resistensi adalah faktor lokal utama untuk pengembangan resistensi antibiotik(Dagin, 2018).

Data penelitian telah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan dalam pola resistensi dari waktu ke waktu, profil resistensi antibiotik bakteri bervariasi di antara populasi karena perbedaan dalam geografi, pemberian resep antibiotik lokal dan prevalensi strain bakteri resisten. Perbedaan seperti itu tidak pernah stabil dan dapat berubah dengan cepat terutama di tempat-tempat di mana penyalahgunaan antibiotik sering terjadi terutama di negara-negara berkembang. Dengan demikian, informasi terkini tentang resistensi antibiotik diperlukan untuk memandu penggunaan antibiotik secara rasional(Dagin, 2018).

Penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi profil mikrobiologis pasien dengan keluhan duh tubuh serta beraktivitas seksual secara aktif di Makassar dan profil sensitifitas antibiotik seftriakson dan gentamicin dari isolat bakteri yang ditemukan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat di rumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah bakteri terbanyak penyebab terjadinya duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar?
2. Apakah bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar peka terhadap pemberian antibiotik seftriakson dan gentamicin?

3. Bagaimana kepekaan seftriakson dibandingkan dengan gentamicin secara *in vitro* terhadap bakteri penyebab terjadinya duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum:

Mengisolasi, mengidentifikasi dan menilai kepekaan antibiotik seftriakson dan gentamicin secara *in vitro* yang terlibat dalam etiologi duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Menentukan bakteri etiologi terbanyak penyebab terjadinya duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
2. Menentukan kepekaan antibiotik seftriakson terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
3. Menentukan kepekaan antibiotik gentamicin terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
4. Membandingkan kepekaan antibiotik seftriakson dan gentamicin terhadap bakteri penyebab duh tubuh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.

1.4. Manfaat penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang data kepekaan seftriakson dan gentamicin terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif di Makassar.
2. Untuk kepentingan praktisi kesehatan sebagai pedoman dalam dasar pemilihan antibiotik yang tepat di Makassar.
3. Merupakan referensi di masa yang akan datang bagi penulis lainnya dalam meneliti efektifitas antibiotik terhadap bakteri penyebab duh genital pada pasien dengan aktifitas seksual aktif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infeksi Menular Seksual

Masa remaja membuat fisik dan emosional menjadi matang. Proses ini dapat mengarah pada hubungan sosial dan intim khusus antar remaja dan orang dewasa. Eksperimen hubungan seksual adalah salah satu kebutuhan paling penting di kalangan remaja, dewasa muda, dan dewasa. Aktivitas seksual yang tidak pasti dan tidak terkendali serta hubungan seksual dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius dan terjadinya *Urogenital Tract Infections* (UGTI). Penyakit kelamin dan *Sexually Transmitted-UGTI* (ST-UGTI) terjadi melalui aktivitas seksual anal, oral dan vagina (Antinori and Pezzani, 2018). Menurut laporan dari Centers for Disease Control Prevention (CDC), sekitar 19 juta kasus bertambah setiap tahun pada populasi pasien dengan Infeksi Menular Seksual (IMS). Karena konsekuensi epidemiologis yang merusak dari IMS, melakukan diagnosis dini dan pengobatan yang pasti sangat penting (Shipman et al., 2018). Terkadang, bakteri patogen penting, seperti *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* dan *Mycoplasma hominis*, sebenarnya adalah flora normal saluran kemih tetapi bertindak sebagai mikroorganisme patogen dalam etiologi infeksi urogenital. Dengan demikian, mengetahui pola mikrobiota terbaru dari saluran urogenital untuk membedakan mikroorganisme patogen dari strain komensal membantu kita memperkirakan status infeksi urogenital yang sebenarnya di antara populasi (Oyaert et al., 2018).

2.2. Faktor risiko Infeksi Menular Seksual

Berbagai faktor predisposisi berkontribusi terhadap IMS yang multifaktorial. Faktor-faktor risiko yang paling sering dilaporkan adalah: aktivitas seksual dini, frekuensi persetubuhan, frekuensi berkemih sebelum dan setelah persetubuhan, hubungan seksual dengan pasangan seks yang berbeda, pelecehan seksual, pemerkosaan, hubungan seksual dengan pasangan yang pecandu obat, hubungan seksual dengan pekerja seks, hubungan seksual dengan teman kencan online, hubungan seksual dengan pasangan seks baru dalam waktu kurang dari 2 bulan, riwayat GTI atau UTI sebelumnya, defisiensi imun, hubungan seksual dengan gay, lesbian atau mitra biseksual, status sosial ekonomi rendah, depresi, kecemasan, status pendidikan rendah, kebersihan pribadi yang buruk, akses yang buruk ke kondom dan alat kontrasepsi lainnya, penggunaan diafragma spermisida, akses yang buruk ke sistem perawatan kesehatan yang berkualitas, tingkat gangguan keluarga yang tinggi, dan gangguan mental. Selain itu, peningkatan dan penyebaran patogen yang resisten multi-obat dan bakteri penghasil *expanded spectrum beta lactamase* (ESBL) memiliki dampak yang cukup besar terhadap UGTI (Tenney et al., 2018).

2.3. Epidemiologi Infeksi Menular Seksual

Sesuai dengan laporan CDC, sekitar 20.000.000 pasien dengan IMS diakui sebagai kasus baru setiap tahunnya. Ada beberapa manifestasi klinis yang umum untuk UGTI. Pada saat yang sama, ada beberapa jenis UGTI yang tidak menunjukkan gejala. Selain masalah-masalah penting ini, pengetahuan tentang jumlah mikroba dan populasi sangat penting untuk deteksi dan

identifikasi agen patogen UGTI. Orang sehat memiliki mikrobiota saluran genital dengan pola mikroba mereka sendiri. Pada pasien dengan UGTI, ekosistem mikrobiotal menjadi tidak seimbang, yang menyebabkan terjadinya UGTI. Di masa yang akan datang, mengetahui pola mikroba dari saluran genital yang sehat dan UGTI akan menjadi alat biodiagnostik yang sangat berharga dan efektif. Itulah sebabnya sebagian besar pasien dengan UGTI menjalani perawatan yang salah dan tidak terdiagnosis atau salah didiagnosis. Dengan menggunakan metode diagnostik mikrobiologis yang canggih, dimungkinkan untuk mendapatkan interpretasi hasil yang jauh lebih akurat. Sehingga, metodologi standar emas dari teknik mikrobiologis harus dilengkapi dengan teknologi molekuler, pan-genomik dan *sequencing*. Dengan demikian, anamnesis pasien, manifestasi klinis, karakteristik diagnostik dan penerapan metode diagnostik yang tepat memungkinkan deteksi dan identifikasi yang dapat diandalkan yang diperlukan untuk perawatan yang tepat (Oyaert et al., 2018).

2.4. Mikrobiota Pada Saluran Urogenital

Ada berbagai mikroorganisme yang menyebabkan berbagai jenis IMS. Anamnesis pasien, pemeriksaan fisik, sindrom klinis, alat diagnostik, dan informasi lab regional mengenai infeksi lokal dan patogen terkait adalah hal penting untuk deteksi dan identifikasi UGTI. Karakteristik klinis, manifestasi, tanda dan gejala seperti piuria, disuria, sering buang air kecil, buang air kecil yang mendesak, hematuria, nyeri di daerah panggul dan suprapubik, demam dan menggigil biasa terjadi pada UGTI. Selain itu, duh tubuh pada pria dan wanita dapat terjadi, tetapi tidak selalu (Antinori and Pezzani, 2018).

Pengetahuan yang luas mengenai spektrum mikrobiota pada saluran genital telah diketahui. Penggunaan berbagai teknologi molekuler, berbasis asam nukleat, pan-genomik, dan generasi selanjutnya memungkinkan peningkatan kualitas informasi tentang mikrobiota saluran genital pada manusia. Saluran genital memiliki mikrobiota sendiri dan tidak hanya berbeda antara pria dan wanita tetapi juga dari orang ke orang. Ada banyak mikroorganisme yang dapat hidup tetapi tidak dapat dibiakkan yang dapat diidentifikasi melalui alat molekuler canggih, teknik sequencing dan teknologi microarray. Mikrobiota saluran genital bermanfaat menjamin kesehatan saluran genital, dan setiap perubahan dalam pola mikrobiota saluran genital menyebabkan ketidakseimbangan dan terjadinya UGTI. Dalam waktu dekat, pola mikroba saluran genital akan menjadi biomarker yang sangat berharga. Tampaknya mikrobiota saluran genital manusia juga berbeda di wilayah geografis yang berbeda; selain itu, efek perilaku seseorang pada mikrobiota saluran genitalnya dapat dideteksi. Sebagai contoh, pola mikroba saluran genital pada individu yang sering melakukan hubungan seksual dengan pasangan berbeda lebih bervariasi daripada orang dengan aktivitas seksual normal. Setiap pasangan seks membagikan mikrobiota saluran genitalnya dengan yang lain. Seperti dilaporkan sebelumnya, penggunaan mainan seks oleh wanita dapat mengakibatkan penurunan populasi vagina *Lactobacillus spp.* dan peningkatan *Gardnerella vaginalis*. Sehingga, pengurangan populasi *Lactobacillus* dapat memberikan lingkungan yang menguntungkan bagi mikroorganisme patogen. Ini berarti bahwa *Lactobacillus spp.* adalah biobarrier sentinel yang menstabilkan lingkungan saluran genital dan menjaganya tetap sehat. *Lactobacillus spp.* mencegah terjadinya ST-UGTI pada wanita. Laporan

sebelumnya menunjukkan bahwa *Lactobacillus crispatus* dalam lingkungan vagina yang sehat menjebak partikel virus HIV dalam lendir serviks, dan menghilangkan bakteri patogen *Neisseria gonorrhoeae* dan *Escherichia coli*. Kehadiran *lactobacilli* mencegah UGTI berulang pada wanita yang rentan. Lebih lanjut, dilaporkan efek bakterisida dari *lactobacilli* terhadap *Chlamydia trachomatis*. *C. trachomatis* adalah agen penyebab bakteri utama IMS di seluruh dunia. Dalam beberapa kasus, seperti terjadinya trikomoniasis, kehadiran *Trichomonas vaginalis* berkorelasi dengan kehadiran *Mycoplasma spp.*, Misalnya, *Mycoplasma hominis*, dan pengurangan populasi *L. crispatus*(Aragón et al., 2018).

Untuk pasien dengan UGTI asimtomatik, beberapa penelitian telah menemukan bahwa menentukan pola mikroba mereka dapat memberikan solusi. Misalnya, dengan adanya UGTI tanpa gejala yang disebabkan oleh *C. trachomatis*, populasi bakteri yang berguna seperti *lactobacilli* berkurang di servikovagina, sementara populasi bakteri anaerob seperti *G. vaginalis* meningkat(Aragón et al., 2018).

Ini menunjukkan bahwa penerapan alat dan teknologi diagnostik yang akurat, cepat, sensitif dan spesifik jelas memiliki efek langsung pada kemampuan kita untuk mendeteksi dan mengidentifikasi UGTI. Oleh karena itu, pengetahuan tentang kualitas dan pengaruh teknik diagnostik yang relevan sangat penting(Behzadi et al., 2019).

2.4.1. *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis adalah bakteri Gram-negatif yang tumbuh sebagai parasit intraseluler. *C. trachomatis* adalah penyebab UNG yang

dominan dan paling sering(Kurahashi et al., 2007). *C. trachomatis* adalah penyebab uretritis akut paling umum pada populasi muda yang aktif secara seksual. Meskipun prevalensinya bervariasi secara geografis, infeksi ini menyumbang 20-50% dari kasus UNG(Ito et al., 2017b). *C. trachomatis* adalah patogen yang ditularkan secara seksual secara mutlak, dan lebih sering diisolasi di negara-negara maju. Penting diketahui bahwa *C. trachomatis* dapat tidak menunjukkan gejala pada pria dan wanita. *C. trachomatis* juga dapat menyebabkan servisititis pada wanita, dan epididimitis dan infertilitas pada pria. *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) adalah tes yang paling sensitif untuk mendeteksi infeksi *C. trachomatis* (Papp et al., 2014).

2.4.2. *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma genitalium adalah parasit intraseluler. Berbeda dengan *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* dimasukkan dalam pedoman sebagai penyebab UNG, dimana penularan secara seksual telah dikonfirmasi. Bakteri ini memiliki prevalensi 6-16,7% pada uretritis akut(Libois et al., 2018), dan dapat menyebabkan PID, servisititis dan infertilitas pada wanita. Namun, hubungannya dengan infertilitas pada pria masih kontroversial(Huang et al., 2015). NAAT adalah satu-satunya metode yang berguna secara klinis untuk mendeteksi *M. genitalium*(Libois et al., 2018).

2.4.3. *Ureaplasma urealyticum*

Ureaplasma urealyticum juga sebelumnya dikenal sebagai *Ureaplasma biovar 2*. Merupakan patogen oportunistik yang secara komensal terdapat di uretra. Dalam meta-analisis yang terdiri dari 1507 pasien UNG dan 1.223

subjek kontrol, ditunjukkan bahwa *U. urealyticum* sebagai penyebab UNG (Zhang et al., 2014). Pedoman *European Association of Urology* (EAU) terbaru juga menunjukkan *U. urealyticum* sebagai penyebab uretritis akut (Bonkat et al., 2017). Prevalensi *U. urealyticum* pada uretritis akut adalah 5–26% (Horner et al., 2016). Karena pertumbuhan *U. urealyticum* dalam media kultur sulit dan *U. urealyticum* dan *Ureaplasma parvum* tidak dapat dibedakan dalam kultur, NAAT adalah standar emas seperti halnya PCR. *U. urealyticum* juga bisa ada secara komensal; oleh karena itu, dapat dideteksi pada individu tanpa gejala. Dalam studi yang dilakukan terhadap sukarelawan, *U. urealyticum* terdeteksi di 26% dari peserta laki-laki (Kim et al., 2011). Dalam dua penelitian oleh Sarier et al., Di mana kasus uretritis akut dievaluasi, prevalensi *U. urealyticum* ditemukan 27,1% dengan PCR non-kuantitatif (Sarier et al., 2017), dan hanya 9,5% prevalensi *U. urealyticum* ditemukan dalam penelitian yang dilakukan dengan PCR kuantitatif (Sarier et al., 2018). Oleh karena itu, PCR kuantitatif adalah tes yang berharga untuk menunjukkan jumlah mikroba dan menghindari hasil positif palsu. *U. urealyticum* juga menyebabkan infertilitas pada pria. Dalam meta-analisis baru-baru ini, hubungan yang signifikan ditemukan antara infertilitas pria dan *U. urealyticum*, sedangkan tidak ada hubungan yang terdeteksi dengan *U. parvum* (Zhang et al., 2014).

2.4.4. *Haemophilus spp*

Di antara spesies *Haemophilus*, strain *Haemophilus influenzae* dan *Haemophilus parainfluenzae* dianggap bertanggung jawab atas uretritis akut. Meskipun bukan penyebab umum uretritis akut, prevalensinya mencapai hingga 12,6%, dan *Haemophilus influenzae* menyumbang 87%, dan

Haemophilus parainfluenzae 13% dari strain yang bertanggung jawab untuk uretritis akut(Deza et al., 2016). Transmisi oro-genital sangat relevan. Hal ini lebih sering terjadi pada pria yang berhubungan seks dengan pria (LSL)(Ito et al., 2017a). Temuan klinis disertai dengan duh uretra piogenik. Resistensi antibiotik merupakan masalah penting pada spesies *Haemophilus*. Dalam sebuah penelitian yang terdiri dari 38 seri uretritis *Haemophilus*, resistensi azitromisin ditemukan pada 34,2% kasus dan tetrasiklin pada 26,3% kasus(Magdaleno-Tapial et al., 2019).

2.4.5. *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis adalah patogen lain dalam etiologi uretritis akut. Namun, karena merupakan diplococci gram (-) seperti *Neisseria gonorrhoeae*, kesalahan diagnosis dapat terjadi pada kasus uretritis akut yang didiagnosis dengan pewarnaan Gram. Oleh karena itu, insidensinya hanya ditunjukkan dalam presentasi kasus. Bakteri ini lebih sering terdapat pada pria heteroseksual dan prevalensinya pada uretritis akut adalah 0,3-0,7%(Bazan et al., 2017). Karena *N. meningitidis* dapat ada secara komensal pada flora orofaringeal, kontak orogenital dianggap sebagai bentuk penularan yang paling penting pada kasus uretritis akut(Dubois et al., 2017). Diperlukan lebih banyak penelitian dengan seri besar agar *N. meningitidis* dipertimbangkan sebagai bagian dari evaluasi rutin uretritis akut(Sarier and Kukul, 2019).

2.4.6. *Mycoplasma hominis*

Status *Mycoplasma hominis* sebagai penyebab uretritis akut masih kontroversial. Sebaliknya untuk *M. genitalium* dalam genus yang sama, dapat

ada secara komensal di flora uretra dari 9% pria sehat(Kim et al., 2011). Karena penularan seksualnya masih dibahas seperti patogen oportunistik lainnya, perannya dalam uretritis akut juga menimbulkan pertanyaan. Meskipun ada penelitian yang mengevaluasi *M. hominis* sebagai penyebab UNG(Kılıç et al., 2004), ada juga publikasi lain yang menunjukkan bahwa itu bukan patogen UNG(Horner et al., 2018). Bakteri ini memiliki prevalensi 3% pada pria dengan uretritis akut dikonfirmasi dengan pewarnaan Gram yang dinilai oleh PCR kuantitatif(Cox et al., 2016). Bakteri ini mungkin sering dilihat sebagai penyebab koinfeksi. Hal ini menunjukkan bahwa bakteri ini mungkin penyebab sekunder infeksi karena flora yang terganggu. Dalam sebuah penelitian tentang patogen UNG, semua kasus *M. hominis* ditemukan sebagai bentuk koinfeksi, dan yang menarik bahkan tidak ditemukan kasus individual. *M. hominis* bisa menjadi patogen serius pada pasien yang mengalami immunosupresi. Sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala karena karakteristik inflamasi yang rendah. Oleh karena itu, dapat dianggap sebagai penyebab uretritis dengan jumlah mikroba yang tinggi. Dengan demikian, analisis PCR kuantitatif memainkan peran penting dalam diagnosis karena juga dapat menunjukkan jumlah mikroba. Dan ada juga bukti yang menunjukkan bahwa *M. hominis* dapat menyebabkan infertilitas pria. Dalam meta-analisis baru-baru ini, *M. hominis* terbukti dikaitkan dengan infertilitas pria(Kılıç et al., 2004). Meskipun doksisisiklin dapat menjadi pengobatan yang efektif, pemberantasan *M. hominis* melalui terapi antibiotik mungkin sulit karena aktivitas bakterisidal antibiotik yang tidak memadai pada *M. hominis*(Mihai et al., 2011). Saat ini, masih dini untuk mengesampingkan *M. hominis* sebagai penyebab uretritis akut. Studi yang didukung case-controlled

dan khususnya kuantitatif PCR akan menjadi pertimbangan(Sarier and Kukul, 2019).

2.4.7. *Gardnerella vaginalis*

Gardnerella vaginalis adalah bakteri yang paling dikenal menyebabkan bakterial vaginosis. Meskipun merupakan faktor penting vaginitis akut pada wanita, perannya sebagai penyebab uretritis pada pria dipertanyakan. Dalam studi kasus-terkontrol, *G. vaginalis* ditemukan, secara statistik signifikan, penyebab uretritis akut. Namun, *G. vaginalis* adalah patogen yang juga terdeteksi pada uretritis pria yang berkembang pada pria setelah hubungan seksual dengan wanita yang memiliki vaginitis terkait *G. vaginalis*(Sarier and Kukul, 2019). Dalam sebuah penelitian dengan serangkaian besar pasien dengan uretritis akut, prevalensinya ditemukan sebagai 14%(Shigehara et al., 2011). Bakteri ini bisa terdapat pada wanita dan pria secara komensal. Dalam sebuah studi, *G. vaginalis* ditemukan pada 37% pria tanpa gejala(Frølund et al., 2011), dan menjadi gejala pada jumlah mikroba yang tinggi. *G. vaginalis* sangat umum dalam flora uretra pria homoseksual(Hay, 2017). *G. vaginalis* masih belum dimasukkan sebagai penyebab uretritis akut dalam pedoman EAU terbaru(Bonkat et al., 2017). Metronidazole atau tinidazole harus dipertimbangkan untuk terapi. Sejalan dengan informasi di atas, perlu digarisbawahi bahwa *G. vaginalis* dapat dianggap sebagai penyebab uretritis akut pada beban mikroba yang tinggi(Sarier and Kukul, 2019).

2.4.8. *Ureaplasma parvum*

Bertolak belakang dengan *U. urealyticum*, sangat sedikit bukti bahwa *U. parvum* dianggap sebagai penyebab uretritis akut. *U. parvum* juga dikenal sebagai *Ureaplasma biovar 1*. Bakteri ini merupakan patogen tidak seperti *U. urealyticum* yang dapat ada secara komensal di uretra. Meskipun publikasi menganggapnya sebagai penyebab uretritis akut di dengan jumlah mikroba yang tinggi, sampai sekarang belum diakui sebagai patogen uretritis akut karena tingkat bukti yang rendah. Dalam sebuah studi kasus-terkontrol, jumlah bakteri dari *U. parvum* ditemukan serupa pada kelompok UNG dan kelompok kontrol (Frølund et al., 2016). Dalam meta-analisis baru-baru ini mengevaluasi studi kasus-terkontrol, *U. parvum* terbukti tidak terkait dengan UNG (Zhang et al., 2014). Demikian pula dalam meta-analisis lain, berbeda dengan *U. urealyticum* dan *M. hominis*, tidak ada hubungan yang ditemukan antara kesuburan pria dan *U. parvum* (Huang et al., 2015).

2.4.9. Spesies *Streptococcus*

Peran spesies *Streptococcus* dalam uretritis akut juga dipertanyakan. Dalam tiga studi prevalensi uretritis akut yang berbeda, prevalensi *Streptococcus pneumoniae* ditemukan 0,48% (Frølund et al., 2016), *Streptococcus agalactiae* 1,5% (Todorović et al., 2007) dan *Streptococcus pyogenes* 0,16% (Orellana et al., 2009). Secara umum, prevalensinya pada pasien uretritis akut kurang dari 1%. Kurangnya jumlah studi kasus-terkontrol membuat sulit untuk membangun pemahaman yang jelas terhadap subjek. Dalam sebuah studi kasus-terkontrol, *Streptococcus pneumoniae* ditemukan lebih umum pada subjek kontrol daripada pasien UNG akut (Frølund et al.,

2016). Saat ini, tidak ada bukti yang cukup untuk menganggapnya sebagai penyebab uretritis akut. Studi kasus-terkontrol dengan seri besar akan memberikan panduan(Sarier and Kukul, 2019).

2.4.10. *Moraxella catarrhalis*

Moraxella catarrhalis adalah diplococci gr (-) yang ada secara komensal pada 1–5% individu sehat dan sering dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan. Kasus uretritis akut terkait transmisi genital diterbitkan sebagai presentasi kasus dalam literatur. Gejalanya biasanya mirip dengan uretritis gonokokal. Tidak ada bukti yang cukup untuk menyatakan *M. catarrhalis* sebagai penyebab UNG absolut karena kurangnya studi kasus terkontrol dengan seri besar(Sarier and Kukul, 2019).

2.4.11. *Staphylococcus*

Staphylococcus (dari kata *staphyle*, sekelompok anggur) merupakan kelompok mikrokokus yang menyebabkan peradangan dan nanah. *Rosenbach* menggunakan istilah ini dalam pengertian taksonomi dan memberikan deskripsi pertama tentang genus *Staphylococcus*. Anggota genus *Staphylococcus* adalah coccus Gram positif (0,5-1,5 μ m) yang muncul secara tunggal, berpasangan, tetrad, rantai pendek dan berkluster "seperti anggur" yang tidak beraturan, anaerob fakultatif. Mereka bersifat non-motil dan non-spora. Sebagian besar spesies menunjukkan aktifitas katalase positif. Sebagian besar tumbuh pada persentase 10% natrium klorida dan 18-40° C. Mereka biasanya tidak enkapsulasi atau memiliki pembentukan kapsul terbatas (Saleki, 2002, Worthing, 2017).

S. saprophyticus sering dianggap sebagai patogen oportunistik yang lebih penting daripada *S. epidermidis* pada infeksi saluran kemih terutama pada perempuan muda dan aktif secara seksual, penelitian yang dilakukan oleh Hoveilius melaporkan bahwa *S. saprophyticus* merupakan etiologi dari UNG pada laki – laki (Onubogu, 1999).

2.5. Pemeriksaan Laboratorium

Sejalan dengan tanda dan gejala klinis, pemeriksaan fisik dan riwayat pasien, penggunaan alat diagnostik laboratorium yang tepat diperlukan. Jelas bahwa sampel urin midstream, duh tubuh penis dan vagina, perdarahan dan lesi diperlukan untuk memberikan diagnosis yang akurat dan pasti. Dipsticks, pengamatan mikroskopis, kultur mikrobiologis, strip tes, biomarker, *flow cytometry*, *mass spectrometry*, spektroskopi inframerah, mikrokolorimetri isothermal, biosensor, teknik berbasis asam nukleat (termasuk PCR), *microarray*, dan teknologi sequencing adalah beberapa teknik diagnostik modern dan biomarker mikroba. Tentu saja, penggunaan alat diagnostik yang sesuai memungkinkan kita mendeteksi UGTI dengan bias minimal(Oyaert et al., 2018).

Tes dipstick adalah metode diagnostik umum untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri uropatogenik, termasuk *E. coli* dan bakteri enterik lainnya. Tes ini dikenal sebagai tes skrining untuk UGTI untuk mengenali peradangan pada saluran genital dan bakteriuria dengan mendeteksi enzim leukosit esterase dan nitrit dalam sampel urin. Hasil dari teknik ini dapat membantu untuk mengkonfirmasi atau mengecualikan keberadaan UGTI. Sensitifitas dan spesifisitas uji dipstick dilaporkan masing-masing sebesar 77% dan 70%. Jelas bahwa hasil negatif dari tes dipstick harus diproses untuk

penilaian lebih lanjut, termasuk pengamatan mikroskopis, pewarnaan Gram dan kultur mikrobiologis. Hasil negatif dapat ditafsirkan sebagai tanda untuk bakteriuria asimtomatik atau infeksi saluran genital(Fritzenwanker et al., 2016).

Pengamatan mikroskopis biasanya dilakukan bersama dengan prosedur pewarnaan Gram. Metode-metode ini adalah elemen lain dari tes skrining untuk konfirmasi UGTI. Penting untuk memeriksa sampel klinis sedini mungkin, karena jumlah leukosit menurun pada suhu laboratorium dari waktu ke waktu. Piuria (diidentifikasi sebagai 5 leukosit dalam bidang mikroskopik daya tinggi) dipertimbangkan untuk UGTI. Sampel urin pagi hari lebih disukai untuk diagnosis yang lebih pasti. Pemeriksaan mikroskopis sampel harus dilakukan secara paralel dengan tes pelengkap lainnya untuk deteksi dan identifikasi UGTI(Fritzenwanker et al., 2016).

Kultur mikrobiologis adalah standar emas untuk bakteriuria (dalam 24 jam). Penggunaan media kultur penting yang berbeda, termasuk agar darah dan agar MacConkey dapat berguna. Kultur kuman adalah alat penting untuk mendeteksi dan mengidentifikasi berbagai jenis patogen yang dapat dikultur. Hasilnya mungkin menunjukkan penyakit menular multimikroba dari UGTI. Namun, teknik ini memiliki keterbatasan mengenai kontaminasi sampel, mikroorganisme yang tidak dapat dibiakkan, keterampilan dalam pengambilan sampel, masalah dan gangguan anatomi. Hasil positif dari spesimen non-invasif adalah 10^4 - 10^5 cfu / ml dan invasif adalah 10^2 cfu / ml(Fritzenwanker et al., 2016).

Strip tes adalah sejenis ELISA berdasarkan kertas yang mengandung antibodi terhadap agen penyebab mikroba dari UGTI. Strip tes menutupi kelemahan spesifisitas dipstick. Untuk mendeteksi dan mengidentifikasi agen

penyebab mikroba dari UGTI, uji ini mudah dilakukan, efektif, dan murah(Fritzenwanker et al., 2016).

Ada beragam biomarker (imunomarker) yang dapat digunakan untuk konfirmasi UGTI. Misalnya, *C-reactive protein* (CRP), interleukin, sitokin, kemokin, TLR, antibodi dan lain-lain sesuai untuk deteksi dan identifikasi UGTI(Fritzenwanker et al., 2016).

Flow cytometry adalah teknik yang didasarkan pada iluminasi laser dan melacak berkas yang tersebar. Dalam metode ini, urin diperiksa secara langsung untuk mengetahui mikroorganisme patogen, sel darah merah dan sel darah putih. Sensitifitas dan spesifisitas *flow cytometry* masing-masing sekitar 90% dan 65%. Teknik ini dapat digunakan sebagai alat skrining tunggal untuk diagnosis UGTI(Oyaert et al., 2018).

Spektrofotometri massa adalah teknik rutin lain untuk langsung menguji sampel urin. *Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrophotometry* (MALDI TOF MS) dapat digunakan untuk mengidentifikasi bakteri Gram-negatif dan Gram-positif. Sensitifitas dan spesifisitas teknik ini tinggi untuk bakteri Gram-negatif. Dengan demikian, teknik ini bermanfaat untuk UGTI yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif(Fritzenwanker et al., 2016).

Eksitasi elektromagnetik dan teknik hamburan cahaya spektroskopi inframerah bekerja pada sampel sel bakteri yang dikultur. Sensitifitas dan spesifisitas spektroskopi inframerah untuk bakteri Gram-positif adalah 100%. Metodologi ini berguna untuk menentukan bakteri multi-drug resistant (MDR) dan deteksi UGTI(Fritzenwanker et al., 2016).

Teknik mikrokalorimetri isothermal adalah metode cepat untuk mendeteksi dan mengidentifikasi agen mikroba dari UGTI. Ada batas cfu / ml spesifik untuk setiap agen mikroba. Meskipun terdapat beberapa keuntungan, uji ini tergantung pada hasil kultur(Fritzenwanker et al., 2016).

Pengujian menggunakan biosensor bersifat efektif, cepat, dan memiliki spesifisitas dan sensitifitas tinggi. Metode ini berguna untuk langsung menguji sampel urin. Teknologi berbasis biosensor memiliki batasan untuk mikroba cfu / ml; karenanya, bervariasi untuk spesies mikroba yang berbeda. Pentingnya teknik ini terletak pada kemampuannya untuk membedakan antara sel-sel mikroba hidup dan mati. Biosensor juga dapat mendeteksi spesies mikroba MDR. Teknik berbasis biosensor harus diatur untuk setiap spesies mikroba. Oleh karena itu, teknologi ini mungkin berguna untuk deteksi dan identifikasi UGTI yang andal(Fritzenwanker et al., 2016).

Saat ini, ada berbagai macam teknik berbasis asam nukleat termasuk PCR, *microarray* dan teknologi *sequencing* generasi berikutnya. Pada mikroorganisme yang hanya dapat dikultur dengan jumlah sampel klinis yang terbatas, alat molekuler PCR direkomendasikan. Tetapi dalam kasus gen dan sampel dengan jumlah besar, penggunaan teknologi pan-genomik canggih seperti *microarray* tidak dapat dihindari. Secara bersamaan, ada populasi besar mikroorganisme yang tidak dapat dikultur; kelompok mikroorganisme ini hanya dikenali melalui teknik *sequencing*. Untuk identifikasi pola mikroba yang akurat dari mikroorganisme terkait termasuk mikrobiota dan patogen, direkomendasikan penggunaan berbagai teknologi. Sebagai kesimpulan, penentuan pola mikroba untuk mendeteksi dan mengidentifikasi agen

penyebab mikroba dari UGTI tidak dapat dihindari dalam waktu yang akan datang(Fritzenwanker et al., 2016).

2.6. Sensitifitas Antibiotik

Resistensi antimikroba dari mikroorganisme adalah fenomena yang cukup dinamis. Oleh karena diperlukannya data prevalensi saat ini dan kerentanan data untuk institusi atau wilayah geografis. Kehadiran mikroba patogen ini di saluran genital mungkin disebabkan oleh kurangnya kebersihan atau adanya beberapa perilaku berisiko, seperti tidak menggunakan kondom atau melakukan hubungan seksual dengan lebih dari satu pasangan seksual(Karou et al., 2012).

Menurut penelitian yang dilakukan di Abakaliki, ditemukan bahwa antimikroba yang digunakan menunjukkan sensitifitas terbesar terhadap organisme yang terisolasi (*spesies Klebsiella, Staphylococcus, spesies Pseudomonas, spesies Streptococcus, E. coli, spesies Proteus dan spesies Citrobacter*) adalah gentamycin (45,5%), ceftriaxone (44,5%) dan ciprofloxacin (32,7%). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh *Samuel* di Uganda Obat yang paling aktif melawan organisme Gram positif terutama *Staphylococcus* adalah gentamicin (27,6%) dan yang paling resisten adalah penisilin (20,8%)(Samuel, 2014).

2.6.1. Sefalosporin

Sefalosporin diklasifikasikan menurut rute pemberian utamanya (parenteral / oral), dan dalam kelompok sesuai dengan spektrum antibakteri mereka. Untuk hubungan struktur-aktivitas, karakteristik yang sebanding dapat

dilihat seperti dengan penisilin. Substitusi pada rantai samping terutama mempengaruhi aktivitas, sedangkan modifikasi pada posisi 3 inti mempengaruhi terutama sifat farmakokinetik dan metabolisme obat ini. Berbagai kelompok sefalosporin berbeda satu sama lain dalam spektrum aktivitas dan potensi melawan bakteri Gram-negatif. Semua sefalosporin tidak aktif melawan *enterococci*. Sefalosporin baru dirancang untuk mengobati patogen yang resistan terhadap beberapa obat termasuk MRSA, di mana sefalosporin saat ini tidak efektif (Wagenlehner et al., 2011).

Generasi pertama sefalosporin, sefaleksin, mengandung rantai samping fenilglisin yang juga ditemukan dalam aminopenisilin. Sefaleksin terutama aktif terhadap stafilokokus, tetapi kurang aktif terhadap banyak bakteri Gram-negatif, karena dihidrolisis oleh laktamase. Bioavailabilitas sefaleksin adalah sekitar 90%, dan ekskresi ginjal juga sekitar 90%. Namun sefalosporin generasi pertama tidak dapat digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih, tetapi hanya untuk profilaksis, karena aktivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan sefalosporin generasi kedua (Wagenlehner et al., 2011).

Sefalosporin generasi kedua, seperti cefuroxime dan cefotiam, menunjukkan peningkatan stabilitas laktamase. Hal ini terutama disebabkan oleh gugus *oxime* dalam sefuroksim dan gugus tiazol-amino dalam sefotiam. Setelah injeksi intravena, ekskresi ginjal adalah 90% dalam cefuroxime dan 70% pada cefotiam. Berbeda dengan cefuroxime, *prodrug* cefuroxime yaitu axetil diserap dengan bioavailabilitas total 40% setelah hidrolisis cepat ke senyawa aktif utama, cefuroxime. Terhadap bakteri Gram-negatif yang sensitif, sefalosporin generasi kedua memiliki empat hingga delapan kali lebih kuat daripada senyawa generasi pertama. Tidak ada aktivitas melawan *P. vulgaris*,

Morganella spp., *Serratia spp.* dan *P. aeruginosa*. Cefotiam lebih aktif melawan *E. coli*, *Klebsiella spp.* dan *P. mirabilis* dari sefuroksim(Wagenlehner et al., 2011).

Generasi 3a sefalosporin, seperti sefotaksim dan seftriakson, dan zat aktif cefpodoxime-proxetil dan ceftibuten, menunjukkan peningkatan aktivitas terhadap organisme Gram negatif, karena rantai samping melindungi molekul dari sefalosporinase dengan hambatan sterik. Cefotaxime dimetabolisme sekitar 30% menjadi desacetyl-cefotaxime, yang menunjukkan aktivitas anti mikrobiologis yang lebih rendah. seftriakson mengalami ekskresi bilier parsial sekitar 45%. Ketersediaan hayati cefpodoxime-proxetil adalah sekitar 40%, sementara ketersediaan hayati ceftibuten adalah sekitar 90%. Tingkat ekskresi ginjal sekitar 80%, 55%, 90% dan 90% masing-masing untuk cefotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime dan ceftibuten. Generasi 3 sefalosporin kira-kira 10 kali lebih aktif melawan enterobacteria daripada senyawa generasi 2. Generasi 3a sefalosporin saat ini direkomendasikan sebagai pengobatan empiris gonore oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), karena tingginya tingkat resistensi antibiotik lain(Wagenlehner et al., 2011).

Generasi 3b terdiri atas sefalosporin yang diberikan secara intravena. Bagian propylcarboxy pada rantai samping bertanggung jawab untuk meningkatkan afinitas terhadap protein pengikat penisilin dari basil Gram-negatif dan untuk stabilitas tinggi terhadap laktamase. Kelompok piridin bertanggung jawab atas penetrasi intrabakterial yang cepat dan sifat farmakokinetik yang menguntungkan. Ceftazidime tidak mengalami metabolisme yang relevan dan ekskresi urin yang tidak berubah rata-rata 90%.

Dibandingkan dengan cefotaxime, ceftazidime menunjukkan peningkatan aktivitas 10 kali lipat terhadap *P. aeruginosa*(Wagenlehner et al., 2011).

Generasi 4 sefalosporin terdiri dari cefepime yang diberikan secara intravena. Cefepime mengandung gugus tiazol-amino dan gugus oksim pada posisi 7 dan substituen amonium kuaterner pada posisi 3. Nitrogen kuaterner memberikan stabilitas laktamase dan meningkatkan penetrasi sel dan sifat farmakokinetik. Ekskresi urin dari obat yang tidak berubah menyumbang sekitar 85%. Cefepime menunjukkan aktivitas luar biasa melawan *P. aeruginosa* dan stabilitas yang baik terhadap laktamase(Wagenlehner et al., 2011).

Dampak signifikan sefalosporin pada flora gastro-intestinal telah dipelajari dengan baik. Pola umum adalah pengurangan dari *Enterobacteriaceae*, peningkatan cocci Gram-positif aerobik dan umumnya pertumbuhan berlebih *Clostridium difficile*. Munculnya strain *E. coli* multi-resisten baru-baru ini telah menjadi perhatian utama, yang mengancam untuk gagalnya terapi antibiotik yang efektif untuk infeksi umum seperti infeksi saluran urogenital. Sefalosporin telah disarankan untuk menjadi salah satu agen dalam terapi *E. coli* yang resistan terhadap beberapa obat(Wagenlehner et al., 2011).

2.6.2. Aminoglikosida

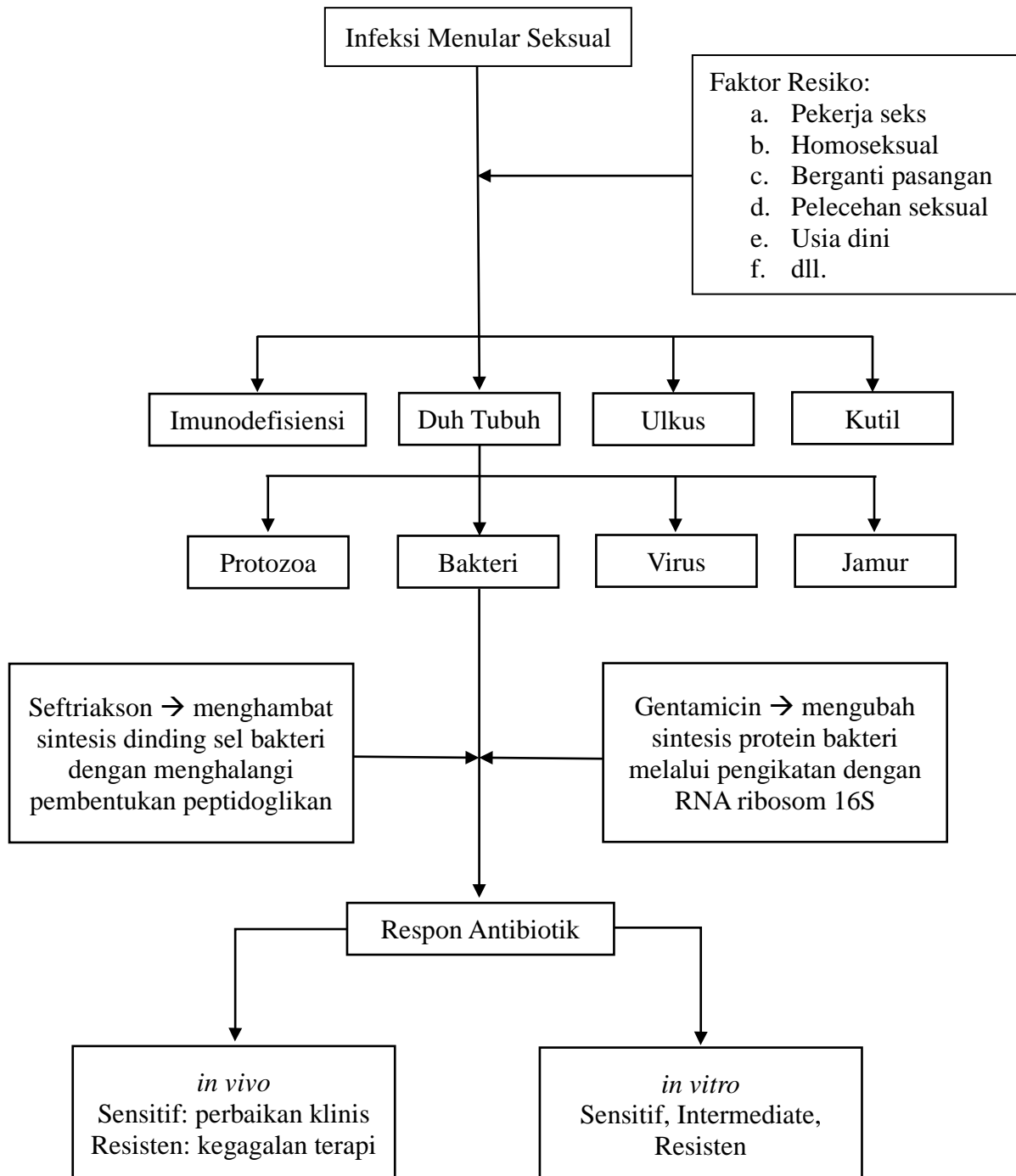
Aminoglikosida adalah gula hidrofilik multifungsi yang memiliki beberapa fungsi amino dan hidroksi. Aminoglikosida bertindak terutama dengan mengubah sintesis protein bakteri melalui pengikatan dengan RNA ribosom 16S dalam ribosom prokariotik. Tidak ada klasifikasi klinis aminoglikosida yang disepakati secara umum. Karena itu klasifikasi terutama mengikuti struktur

kimia yang berbeda. Antibiotik aminoglikosida dapat dibagi sesuai dengan sifat inti cincin aminocyclitol menjadi streptidine, bluensidine, 2-deoxystreptamine dan actinamine. Secara klinis aminoglikosida yang mengandung 2-deoxystreptamine adalah yang paling penting, yang dibagi lagi menjadi *4,6-disubstituted deoxystreptamines*, dan *4,5-disubstituted deoxystreptamines*. Kelompok *4,6-disubstituted deoxystreptamines* terdiri dari agen kanamycin, gentamicin, tobramycin, netilmicin dan amikacin. Kelompok *4,5-disubstituted deoxystreptamines* terdiri dari agen seperti neomycin, yang merupakan antibiotik yang lebih kuat, tetapi menunjukkan tingkat nefrotoksisitas dan ototoksisitas yang tinggi, yang hampir secara eksklusif mencegah penggunaan sistemik mereka. Oleh karena itu, untuk pengobatan infeksi saluran urogenital hanya diindikasikan kelompok *4,6-disubstituted deoxystreptamines*. Aktivitas antibiotik dalam kelompok ini terkait dengan jumlah dan lokasi gugus amino dalam gugus heksosa yang terkait dengan deoxystreptamine sebagai berikut dalam urutan menurun: 2, 6 -diamino> 6 -amino> 2 -amino> tidak ada kelompok amino. Aktivitas ini ditingkatkan jika gula primer yang sama tidak dihidroksilasi, sehingga gentamicin umumnya lebih kuat daripada kanamisin. Secara paralel, zat yang lebih aktif adalah substrat yang lebih baik untuk menonaktifkan nukleotidiltransferase. Karena cincin aminocyclitol, aminoglikosida adalah basa lemah dan memiliki tingkat kelarutan yang tinggi dalam air dan kelarutan yang buruk dalam lemak. Oleh karena itu mereka kurang diserap dan didistribusikan dalam jaringan dan harus secara aktif diangkut melintasi membran sel bakteri. Aminoglikosida hampir secara eksklusif diekskresikan dalam urin dengan filtrasi glomerulus, tetapi sekitar 5% dari dosis yang diberikan dipertahankan dalam sel epitel yang melapisi segmen S1 dan S2 dari tubulus proksimal.

Aminoglikosida dengan demikian terperangkap ion dalam lisosom sel tubular, yang akhirnya menyebabkan mereka pecah di atas konsentrasi tertentu. Aminoglikosida yang sangat terkonsentrasi bersama dengan enzim lisosom, kemudian dilepaskan ke dalam sitosol dan akhirnya menyebabkan kerusakan sel. Infus jangka pendek tunggal menunjukkan tingkat obat yang secara signifikan lebih rendah daripada infus berkelanjutan dengan dosis yang sama pada ginjal. Akumulasi sel tubulus ginjal ini menjadikan aminoglikosida cocok untuk pengobatan pielonefritis(Wagenlehner et al., 2011).

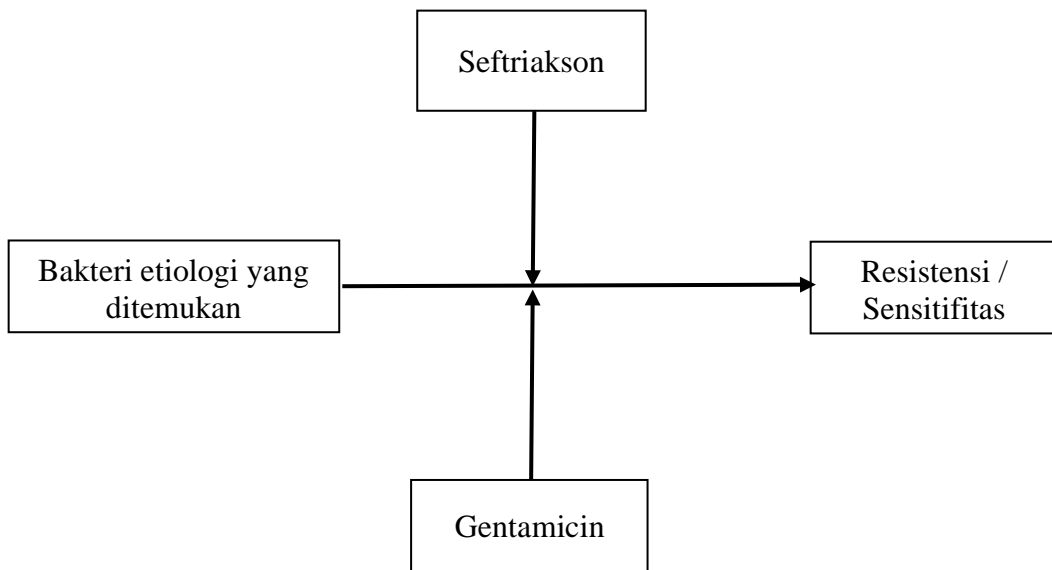
Ototoksik selalu menghambat penggunaan aminoglikosida dalam kemoterapi antibakteri. Tingkat toksisitas telinga bagian dalam dapat bervariasi, mulai dari gangguan frekuensi tinggi ringan hingga gangguan pendengaran berat, hingga gangguan vestibular. Toksisitas vestibular lebih sering diamati pada pemberian gentamicin dan streptomisin, sedangkan kanamisin, dan amikasin lebih sering terjadi kokleotoksik. Kerusakan yang disebabkan oleh *reactive oxygen species* diyakini sebagai fitur umum dari toksisitas sel rambut telinga bagian dalam yang ditimbulkan oleh aminoglikosida. Pada individu yang memiliki kecenderungan genetik, membawa A1555G dan mutasi lain yang menargetkan RNA ribosomal mitokondria 12S, tuli sensorineural berat terjadi hampir di semua kasus karena aminoglikosida mengganggu mitokondria dengan memengaruhi translasi dengan cara yang menyerupai aktivitas bakterisida mereka(Wagenlehner et al., 2011).

2.7. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

Keterangan:

- Variabel tergantung : Resistensi dan Sensitifitas
- Variabel bebas : Seftriakson dan Gentamicin
- Variable kendali : Bakteri etiologi yang ditemukan