

## RESISTANCE TEST OF BACTERIAL CAUSES OF URINARY TRACT INFECTION AGAINST CIPROFLOXACIN AND CEFTRIAXONE ANTIBIOTICS

**Zamharira Muslim\*, Aisyah Novrianti, Dira Irnamera**

<sup>1</sup>Poltekkes Kemenkes Bengkulu, Jalan Indragiri Nomor 03 Padang Harapan Kota Bengkulu, 38225

E-mail: [zamhariramuslim@yahoo.com](mailto:zamhariramuslim@yahoo.com)

Submitted: 15<sup>th</sup> March 2020; Accepted: 9<sup>th</sup> June 2020

<https://doi.org/10.36525/sanitas.2020.19>

### ABSTRACT

Urinary Tract Infection (UTI) is an infection caused by bacteria in the urinary tract. UTI is the second infectious disease after respiratory infections with the highest number of cases of 8.3 million each year. The main therapy for UTIs is the use of antibiotics. However, at present there are many incidents of antibiotic resistance. This study aims to determine the sensitivity of antibiotics to bacteria that cause urinary tract infections. Sampling was taken using accidental sampling method and willing to fit the research context. The antibiotics tested were Ciprofloxacin and Ceftriaxone. The number of samples in this study was 18 samples with the finding of 15 Gram positive and 3 Gram negative samples after Gram staining. The results of the examination of the inhibition zone diameter of the ciprofloxacin antibiotic were mostly resistance (72.2%), a small proportion of intermediates (5.6%), and a small proportion were still sensitive (22.2%). Ceftriaxone antibiotic almost all (77.8%) resistance, a small proportion (5.6%) intermediates, a small proportion (16.7%) sensitive to urinary tract infections. From these results it can be concluded that the inhibition zone diameter of ciprofloxacin and ceftriaxone antibiotics is mostly resistant, so it is less effective for use in the treatment of urinary tract infections.

**Keywords:** Resistance Test; Urinary Tract Infection (UTI); Ciprofloxacin; Ceftriaxone.

**This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms. ©2020 Sanitas**

## Uji Resistensi Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih Terhadap Antibiotik Ciprofloxacin dan Ceftriaxone

### ABSTRAK

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri pada saluran kemih. ISK merupakan penyakit infeksi kedua setelah infeksi saluran pernapasan dengan jumlah kasus terbanyak 8,3 juta setiap tahun. Terapi utama ISK adalah penggunaan antibiotik. Namun pada saat ini banyak sekali kejadian kejadian resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sensitivitas antibiotik terhadap bakteri penyebab Infeksi Saluran Kemih. Pengambilan sampel diambil dengan menggunakan metode *accidental sampling* dan bersedia yang sesuai dengan konteks penelitian. Antibiotika yang diujikan adalah Ciprofloxacin dan Ceftriaxon. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 18 sampel dengan ditemukannya 15 sampel gram positif dan 3 gram negatif setelah dilakukan pewarnaan gram. Hasil pemeriksaan diameter zona hambat antibiotik ciprofloxacin sebagian besar resistensi (72,2%), sebagian kecil intermediet (5,6%), dan sebagian kecil masih sensitif (22,2%). Antibiotik ceftriaxone hampir seluruh (77,8%) resistensi, sebagian kecil (5,6%) intermediet, sebagian kecil (16,7%) sensitif terhadap penyakit infeksi saluran kemih. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa diameter zona hambat antibiotik ciprofloxacin dan ceftriaxone sebagian besar terjadi resistensi, sehingga kurang efektif untuk digunakan dalam pengobatan infeksi saluran kemih.

**Kata kunci** : Uji Resistensi; Infeksi Saluran Kemih; Ciprofloxacin; Ceftriaxone

### PENDAHULUAN

Infeksi Saluran Kemih (ISK) salah satu dari infeksi bakteri yang sering kali ditemui dinegara berkembang dan dapat menyebutkan kesakitan dan kematian yang signifikan (1). ISK merupakan masalah yang serius dan diperkirakan sekitar enam juta pasien mendatangi fasilitas kesehatan dan sekitar 300,000 pasien dirawat setiap tahunnya diseluruh dunia (2). ISK dapat menginfeksi siapa saja baik itu laki- laki maupun perempuan, dari berbagai usia yaitu remaja, dewasa hingga usia lanjut. Kejadian ISK penyebab utamanya adalah bakteri, tetapi 80% kejadian ISK di Rumah Sakit disebabkan pemasangan kateter yang tidak baik (3). Penyebab utama dari (ISK) adalah bakteri Gram-negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella* Sp, *Proteus* Sp, *Enterobacter* Sp) dan bakteri Gram-positif (*Enterococcus* Sp dan *Staphylococcus saprophyticus*)(4). Penelitian di India menunjukkan kejadian resistensi antimikroba terutama pada *Escherichia coli*. Diagnosa ISK dapat ditegakan apabila terdapatnya bakteri yang ada di dalam urine dalam jumlah yang signifikan. Bakteriuria dikatakan bermakna jika pertumbuhan mikroorganisme murni lebih dari  $10^5$  *colony forming units* (CFU)/ml pada biakan urine (5).

Salah satu penanganan ISK dapat dilakukannya terapi penggunaan antibiotik. Pemilihan antibiotik juga sangat berpengaruh terhadap penanganan suatu infeksi akibat bakteri

dikarenakan beragamnya keefektifannya dalam melawan berbagai jenis bakteri. Pemilihan terapi antibiotik yang rasional memerlukan pemahaman mengenai bagaimana mekanisme dan sensitifitas bakteri terhadap antibiotik. Permasalahan resistensi antibiotik akan timbul bila terapi antibiotik tidak dilakukan dengan rasional. Hampir diseluruh bagian dunia terjadi peningkatan resistensi antibiotik pada patogen penyebab ISK (6).

Uji sensitifitas antibiotik terhadap bakteri penyebab ISK dapat menunjang pemilihan terapi antibiotik. Antibiotik yang dilaporkan terjadi resistensi untuk pengobatan ISK adalah beta-lactams (57.4%), nalidixic acid (77.7%), quinolones (74.5%), gentamicin (58.2%), amikacin (33.4%), co-trimoxazole (48.5%), cefuroxime (56%) (7–10). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Ethiopia, kebanyakan dari bakteri yang diisolasi merupakan multidrugs resisten dan antibiotik yang direkomendasikan untuk pengobatan ISK adalah ciprofloxacin (CIP), ceftriaxone (CRO), cefotaxime (CTX), clindamycin (DA), cefuroxime (CXM), dan ceftazidime (CAZ) (11).

Namun, sepengetahuan kami, belumpernah dilakukan penelitian terkait uji sensitifitas antibiotik yang digunakan dalam terapi ISK di Kota Bengkulu. Oleh karena hal tersebut, penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan mengetahui sensitivitas antibiotik terhadap bakteri penyebab ISK di salah satu Rumah Sakit di Kota Bengkulu. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pemilihan antibiotik untuk terapi ISK lebih tepat.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan dengan survey dekriptif. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosa ISK yang sedang dirawat inap di Rumah Sakit Bhayangkara Kota Bengkulu sebanyak 18 sampel urine yang didapatkan dalam kurun waktu Desember 2018 hingga Mei 2019. Metode pengambilan sampel menggunakan *accidental sampling*. Pemeriksaan sample dilakukan di Laboratorium Terpadu Poltekkes Kemenkes Bengkulu dengan metode *Kirby Bauer*.

### **Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah petridisk steril (*pyrex*®), labu ukur (*pyrex*®), kaca arloji (*pyrex*®), pinset (*goot ts-14*®), beaker glass, corong (*pyrex*®), Erlenmeyer (*pyrex*®), pipet ukur (*pyrex*®), oven (*mommert un55*®), pipet tetes (*onemet*®), autoklaf (*all american type 75x*®), gelas ukur (*pyrex*®), mikropipet *dragon med*, spatula *stainless steel*, tabung reaksi (*pyrex*®), penggaris *stainless steel*, ose disposable (*isolab*®), kertas saring *whatman*, etiket, incubator (*mommert ICO105med*®), Bunsen, kapas lidi steril, hotplate (*kenko*®).

### **Bahan**

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah media Na (*Himedia*®) + darah, pewarnaan gram, media *Mueller Hinton Agar* (MHA) (*oxoid*®), Nacl Steril (*widatra*®), aquades steril (*waterone*), cakram disk antibiotik Ciprofloxacin dan Ceftriakson (*oxoid*®).

### **Pengambilan Sampel**

Untuk kesediaan pasien menjadi responden dalam penelitian ini, sebelum pengambilan sampel terlebih dahulu diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan dalam bentuk *Inform Concern*. Sampel yang digunakan adalah sputum yang dikeluarkan setelah pasien kumur-kumur dan dengan sekali batuk. Sampel dimasukkan ke dalam pot sputum steril kemudian tutup rapat dan diberi label identitas pasien. Kemudian dilakukan penanaman dan pembiakan bakteri pada media *Blood Agar Plate* (BAP). Setelah dilakukan penanaman dan pembiakan pada media BAP di lakukan pewarnaan gram untuk diketahui jenis bakteri apa yang terdapat pada media tersebut.

### **Uji Sensitifitas Antibiotik**

Metoda uji sensitivitas yang digunakan adalah metode *disc diffusion* (*Kirby Bauer*). Uji sensitivitas menggunakan cakram Ciprofloxacin dan Ceftriakson. Setelah diinkubasi 1 x 24 jam pada 37°C, dilakukan pengukuran zona hambat pertumbuhan dari cakram di media MHA. Hasil pengukuran diameter zona hambat dibandingkan dengan klasifikasi respon

hambat pertumbuhan bakteri yang dikeluarkan oleh *Clinical Laboratory Standar Institute* (CLSI) (12).

Tabel 1. Interpretasi Zona Ukur Bakteri (12)

| Antibiotik    | Potensi Cakram | Resisten | Intermedian | Sensitif |
|---------------|----------------|----------|-------------|----------|
| Ciprofloxacin | 5µg/ml         | ≤ 15 mm  | 16-19 mm    | ≥ 20 mm  |
| Ceftriaxone   | 30µg/ml        | ≤ 13 mm  | 14-20 mm    | ≥ 21 mm  |

## HASIL DAN PEMBAHASAN

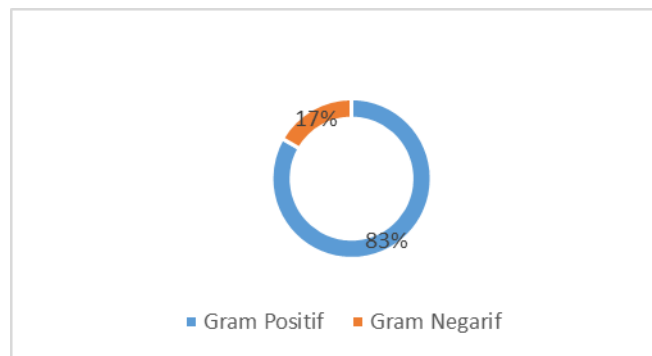
Dari data karakteristik pasien yang terlibat dalam penelitian diketahui perbandingan jumlah pasien berdasarkan jenis kelamin tidak jauh beda. Sebuah penelitian berkaitan dengan pola resistensi antibiotik pada pasien ISK terhadap jenis kelamin menghasilkan perbedaan bahwa tidak begitu signifikan (>5%) tetapi lebih sering ditemui pada wanita (7) (13). Infeksi saluran kemih (ISK) adalah salah satu penyakit infeksi yang dapat terjadi pada orang dari segala usia (7)(14).

Tabel 2. Karakteristik pasien infeksi saluran kemih di Rumah Sakit Bhayangkara Kota Bengkulu

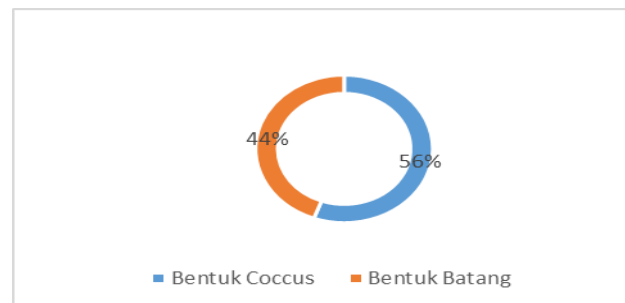
| Karakteristik Responden | Jumlah (n%) |        |
|-------------------------|-------------|--------|
| <b>Jenis Kelamin</b>    |             |        |
| Laki-laki               | 8           | 44,44% |
| Perempuan               | 10          | 55,56% |
| <b>Umur</b>             |             |        |
| <30 th                  | 6           | 33,33% |
| 31-50 th                | 4           | 22,22% |
| 51-64 th                | 3           | 16,67% |
| > 65 th                 | 5           | 27,78% |

Dari hasil pewarnaan gram teridentifikasi kebanyakan bakteri gram positif (Gambar 1). Selain itu hasil pengamatan menggunakan mikroskop terlihat morfologi bakteri penyebab ISK bentuk batang dan coccus (Gambar 2). Beberapa jenis bakteri yang teridentifikasi sebagai penyebab ISK adalah bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli*, spesies

*Klebsiella*, spesies *Enterobacter*, spesies *Proteus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* dan bakteri Gram positif seperti spesies *Enterococcus*, dan *Staphylococcus saprophyticus*. *E. coli* adalah bakteri paling umum yang menyebabkan ISK didapat di komunitas maupun di rumah sakit (15). Salah satu keterbatasan dari penelitian ini tidak mengidentifikasi bakteri penyebab ISK hingga nama spesies bakterinya.



**Gambar 1** Jenis bakteri penyebab ISK berdasarkan pewarnaan gram.



**Gambar 2** Morfologi bakteri penyebab ISK

Pengamatan hasil penelitian dilakukan dengan melihat zona hambat yang terbentuk disekitar cakram antibiotik berwarna bening. Zona hambat yang terbentuk diukur menggunakan mistar dalam skala mm (millimeter) yang kemudian dibandingkan dengan klasifikasi zona hambat sesuai *Clinical Laboratory Standar Institute* (CLSI) untuk menetapkan tingkat sensitivitas antibiotik terhadap bakteri penyebab penyakit ISK. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa antibiotik ciprofloxacin sebagian besar terjadi resistensi (72,2%) dan hanya sebagian kecil yang masih sensitif (22,2%). Hal yang hampir sama terlihat dari hasil antibiotik ceftriaxone, yaitu hampir seluruhnya terjadi resistensi

(77,8%), dan sebagian kecil yang masih sensitif (16,7%) terhadap bakteri yang menyebabkan penyakit ISK (Gambar 3). Pada penelitian lain dinyatakan bahwa sensitifitas ciprofloxacin dan ceftriaxone kecil yaitu 11-25% (16).



**Gambar 3** Persentase sensitifitas antibiotik terhadap bakteri penyebab infeksi saluran kemih

Bakteri yang dibiakan dari sampel urin pasien ISK dilakukan pengujian tingkat resistensi terhadap antibiotik ciprofloxacin dan ceftriaxone. Ciprofloxacin dan ceftriaxone merupakan antibiotik yang menjadi pilihan untuk terapi empiris ISK (17)(16). Ciprofloxacin masih menjadi pilihan utama untuk infeksi ISK yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* (9). Ciprofloxacin merupakan antibiotik kelas quinolone. Cara kerja antibiotik ciprofloxacin adalah dengan menghentikan pertumbuhan bakteri atau bakteristatik. Ciprofloxacin bekerja dengan menghambat mekanisme kerja yang umum enzim DNA girase yang berperan dalam pembelahan sel bakteri. Penelitian di salah satu Rumah Sakit di Jakarta menyebutkan bahwa kejadian bakteri yang resisten terhadap ciprofloxacin mencapai 100% adalah bakteri *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella ozaenae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Morganella morganii* dan *Staphylococcus saprophyticus* disusul *Escherichia coli* (84,6%) (18).

Konsentrasi ciprofloxacin yang lebih tinggi diperlukan untuk mengganggu sintesis DNA pada isolat resisten dibandingkan dengan strain induk, sebuah temuan yang menunjukkan ketidakpekaan relatif dari DNA gyrase terhadap ciprofloxacin. Pengambilan

ciprofloxacin yang berkurang terlihat pada satu isolat dan mungkin telah berkontribusi pada resistensi ciprofloxacin tetapi tidak terkait dengan perubahan pada protein membran luar atau sitoplasma, hasil yang menunjukkan bahwa perubahan tersebut tidak diperlukan untuk menurunkan serapan fluoroquinolon ke dalam sel (19).

Ceftriaxone merupakan antibiotik golongan cephalosporine. Antibiotik ini bekerja dengan cara membunuh bakteri (bakteriosid). Mekanisme kerja ceftriaxone yaitu menghambat sintesis dinding sel bakteri. Ceftriaxone memiliki cincin beta laktam yang menyerupai struktur asam amino D-alanyl-D-alanine yang digunakan untuk membuat peptidoglikan. Penelitian lain menyatakan kejadian resisten tertinggi bakteri terhadap ceftriaxone mencapai 100% adalah bakteri *Staphylococcus saprophyticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas luteola*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter koserii*, *Enterobacter cloacae*, serta *Enterobacter aerogenes*. Ceftriaxone kurang aktif terhadap bakteri Gram-positif, karena dinding sel bakteri Gram-positif memiliki tekanan lebih besar menahan masuknya antibiotik ceftriaxone sedangkan pada kemampuan ceftriaxone terhadap Gram-negatif dapat mengakibatkan kerusakan bentuk atau lisis pada dinding sel bakteri (18).

## **SIMPULAN**

Tingkat kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotika Ciprofloxacin dan Ceftriaxone pada pasien ISK di salah satu rumah sakit di kota Bengkulu masih cukup tinggi. Disarankan untuk pemilihan antibiotik untuk terapi ISK dapat dilakukan uji sensitibilitas antibiotik terlebih dahulu.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih kami ucapkan kepada Direktur dan Civitas Akademika Poltekkes Kemenkes Bengkulu atas dukungan moril dan materinya dalam pelaksanaan penelitian ini.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Tessema B, Kassu A, Mulu A, Yismaw G. Pridominant isolates of urinary tract pathogens and their antimicrobial susceptiblity patterns in Gondar University Teaching Hospital, nothwest Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2007 Jan;45(1):61–7.
2. Akortha EE, Ibadin OK. Incidence and antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* amongst patients with urinary tract infection (UTI) in UBTH Benin City, Nigeria. *African J Biotechnol.* 2008;7(11):1637–40.
3. Titsworth WL, Hester J, Correia T, Reed R, Williams M, Guin P, et al. Reduction of catheter-associated urinary tract infections among patients in a neurological intensive care unit: A single institution’s success: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;116(4):911–20.
4. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
5. Sholihah AH. Analisis Faktor Risiko Kejadian Infeksi Saluran Kemih (Isk) Oleh Bakteri Uropatogen Di Puskesmas Ciputat Dan Pamulang Pada Agustus-Oktober 2017. *Dev Biol.* 2017;276(1):225–36.
6. Runehagen R, Kahlmeter G. A 10-year study of the consumption of quinolones, trimethoprim and mecillinam in relation to the development of antimicrobial resistance in a large number of species. In: *Proceeding of European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Poster.* 2002.
7. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6:1–7.
8. Kothari A, Sagar V. Antibiotic resistance in pathogens causing community-acquired urinary tract infections in India: a multicenter study. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(5):354–8.
9. Hasan AS, Nair D, Kaur J, Baweja G, Deb M, Aggarwal P. Resistance patterns of urinary isolates in a tertiary Indian hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(1):39–41.
10. Mathai E, Chandy S, Thomas K, Antoniswamy B, Joseph I, Mathai M, et al. Antimicrobial resistance surveilliance among commensal *Escherichia coli* in rural and urban areas in Southern India. *Trop Med Int Heal.* 2008;13(1):41–5.
11. Duffa YM, Kitila KT, Gebretsadik DM, Bitew A. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Uropathogens Isolated from Pediatric Patients at Yekatit 12 Hospital Medical College , Addis Ababa , Ethiopia. *Int J Microbiol.* 2018;2018(Cxm).
12. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ed. by Wayne, P.A.24th informational supplement. CLSI M100-S24,35(3):168-170. Vol. 3, international Journal of

- Scientific & Technology Research. 2015. 375–384 p.
13. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol.* 2013;190(1):222–7.
  14. Kunin CM. Chemoprophylaxis and suppressive therapy in the management of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:51–62.
  15. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles And Practice Of Infectious Diseases. 7th ed. Vol. 63, *Russian Journal of Plant Physiology.* Philadelphia; 2010. 401–408 p.
  16. Niranjan V, Malini A. Antimicrobial resistance pattern in *Escherichia coli* causing urinary tract infection among inpatients. *Indian J Med Res.* 2014;139(JUN):945–8.
  17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing NICE guideline. *Ng112.* 2018;(May):1–29.
  18. Pratiwi DS. Kajian Uji Resistensi Dan Sensitivitas Antibiotik Ceftriaxon dan Ciprofloxacin pada Penderita Infeksi Saluran Kemih di RSUP Fatmawati. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta; 2013.
  19. Kaatz GW, Seo SM. Mechanism of ciprofloxacin resistance in *pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis.* 1988;158(3):537–41.