
LAPORAN AKHIR PENELITIAN



Hubungan Kadar Gula Darah dengan Densitas Biofilm dan Gambaran Pola Sensitivitas terhadap Antimikroba pada Pasien Stroke dengan Kateterisasi Uretra di RS Bethesda Yogyakarta

TIM PENGUSUL

dr. Maria Silvia Merry, MSc (144E377)

dr. Yanti Ivana S., MSc (114 E 352)

Nigel Boeky (41150062)

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

NOVEMBER 2019

DAFTAR ISI

Halaman Sampul.....	i
Halaman Pengesahan Riset Pengembangan Dosen	1
Daftar Isi	2
Ringkasan.....	4
Bab I Pendahuluan	5
1.1 Latar Belakang	6
1.2 Peta Jalan Penelitian	7
1.3 Perumusan Masalah.....	6
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.6 Keaslian Penelitian.....	8
 Bab II Tinjauan Pustaka.....	 11
II. 1 Tinjauan Pustaka	11
II. 2 Hipotesis	16
 Bab III Metode Penelitian.....	 18
III.1 Desain Penelitian	18
III.2 Waktu dan Tempat.....	18
III.3 Populasi dan Sampel.....	18
III.4 Besar Sampel	18
III.5 Variabel dan Definisi Operasional.....	19
III.6 Alat dan Bahan.....	20
III.7 Pelaksanaan Penelitian.....	23
III.8 Analisis Data.....	24

BAB IV Hasil Penelitian.....	27
BAB V Kesimpulan dan Saran	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53



RINGKASAN

Pendahuluan: Penyakit infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen. Laju penularan yang lebih cepat daripada laju eradikasi menyebabkan penyakit infeksi menjadi tantangan terutama bagi negara berkembang. Beberapa tantangan mengeradikasi penyakit infeksi adalah adanya resistensi antibiotik dan kemampuan membentuk biofilm. Biofilm dapat terbentuk pada kateter urin. Kateter urin sering dipasang pada pasien stroke dengan inkontinensia urin maupun retensi urin. Selain menyebabkan resistensi antibiotik, biofilm juga dapat meningkatkan risiko CAUTI. Pembentukan biofilm disebabkan oleh beberapa hal salah satunya adalah kadar glukosa dan aliran dari cairan.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah dan kapasitas pembentukan biofilm serta gambaran pola kepekaan antibiotik pada kuman kateter pasien stroke di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Metode: Rancangan penelitian ini menggunakan metode deskriptif analitik

Hasil: Terdapat 45 pasien stroke yang terdiri dari 19 (63.3%) laki-laki dan 11 (36.3%) perempuan. Terdapat 16 (53.3%) pasien dengan penyakit komorbid. Penyakit komorbid tersebut adalah diabetes (20%) dan hipertensi (43.3%). Terdapat 17 (56.7%) pasien menggunakan antibiotik. Dari 51 kuman didapatkan 30 (67%) kuman tidak mampu membentuk biofilm, 5 (15%) kuman adalah pembentuk biofilm lemah, dan 10 (22.2%) kuman adalah pembentuk biofilm kuat. Kadar glukosa tinggi didapatkan pada 20 pasien (22%), dan hubungan antara kadar glukosa dengan densitas biofilm *p value* 0,012 ($p < 0.05$), yang berarti ada hubungan bermakna antara kadar glukosa darah dan densitas biofilm. Pada uji kepekaan antibiotik didapatkan resistensi antibiotik 100% pada Ampicillin-sulbactam, Tetracyclin, Ketokonazole, Itrakonazole, dan Terbinafine. Dari hasil analisa data didapatkan bahwa *Escherichia coli* yang mengalami *multidrug-resistant* (MDR) sebanyak 50%, *Klebsiella pneumoniae* yang MDR (57%), *extensively drug-resistant* (XDR) (29%), *pandrug-resistant* (PDR) (14%), *Acinetobacter baumannii* yang mengalami XDR (75%), PDR (25%).

Simpulan: Terdapat hubungan bermakna antara kadar glukosa darah dan densitas biofilm pada kateter uretra pasien stroke. Semakin tinggi kadar gula darah, densitas biofilm semakin kuat. Sementara itu, mikroba yang ditemukan telah mengalami resistensi antibiotik 100% pada Ampicillin sulbactam dan Tetracyclin.

Kata kunci: Glukosa darah, Biofilm, Kepekaan Antibiotik, Kateter uretra, Stroke

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Resistensi antimikroba mulai menjadi masalah global pada satu dekade terakhir. Penggunaan antimikroba yang tidak rasional menjadi penyebab utama, di samping beberapa penyebab lain misalnya sifat genetik asli dari mikroorganisme itu sendiri. Kondisi resistensi antimikroba tidak hanya terjadi pada satu agen, atau disebut dengan multiresisten. Hal tersebut terutama terjadi pada infeksi yang terjadi di lingkungan rumah sakit (*health care associated infection*), sehingga semakin menyulitkan terapi dan penatalaksanaan pasien (Tambunan, 2012).

Munculnya bakteri resisten maupun multiresisten tersebut juga mempengaruhi produktivitas, harapan hidup, dan pembiayaan kesehatan pasien. Hal tersebut dikemukakan oleh Kementerian Kesehatan, bahwa kematian akibat Resistensi Antimikroba tahun 2014 mencapai 700.000 jiwa pertahun, dan jika tidak dikendalikan akan mencapai 10 juta pertahun pada 2050. Angka kematian tersebut melebihi angka kematian akibat kanker (Kemenkes RI, 2016). Menurut data Riskesdas 2013, angka kejadian Resistensi Antimikroba/RAM di beberapa Rumah Sakit Indonesia mencapai angka 56.8% pada *Eschericia coli*, dan 56,4% pada *Klebsiella pneumonia*. Beberapa antimikroba yang terdeteksi resisten adalah cefotaxime, ceftriaxone, cefixime, levofloxacin, dan beberapa antimikroba yang masih sensitif adalah piperacilin-tazobactam, meropenem, tigecyclin, di mana obat-obat tersebut dapat diperoleh dengan harga mahal (Riskesdas, 2013).

Antimikroba sering dipergunakan sebagai agen profilaksi sebelum penatalaksanaan tindakan bedah. Pemberian antibiotika profilaksi yang benar dapat menurunkan risiko resistensi, namun apabila pemberian kurang tepat maka risiko resistensi dapat meningkat. Pemberian yang tepat yaitu tepat dosis, durasi, dan cara pemberian (Mardiastuti *et al.*, 2007). Pemberian antimikroba subklinis akan memacu mikroorganisme dalam tubuh membuat mekanisme pertahanan diri salah satunya dengan membentuk lapisan biofilm. Lapisan biofilm tersebut akan menghindarkan mikroorganisme dari paparan antimikroba lebih lanjut, dan dengan demikian memicu terjadinya resistensi. Saat ini sudah diestimasi bahwa 65% infeksi nosocomial disebabkan

oleh bakteri yang membentuk biofilm, dan infeksi yang disebabkan oleh biofilm ini 10 sampai 1000 kali lebih resisten terhadap antimikroba (Abdallah *et al.*, 2011).

Infeksi sebagai komplikasi pasien stroke berkontribusi pada luaran fungsional pada berbagai penelitian. Infeksi yang paling sering terjadi pada pasien stroke adalah infeksi saluran kemih (ISK) pada penggunaan kateter intrauretra (Stephan *et al.*, 2006). Penggunaan kateter pada pasien stroke meningkatkan risiko ISK pada penggunaan dua hari atau lebih, dan meningkatkan risiko penggunaan antimikroba yang masif. Lebih lanjut, hal tersebut akan memperburuk luaran pasien dan memperlama lama rawat inap (Hald *et al.*, 2008). Evaluasi kapasitas pembentukan biofilm dan resistensi antimikroba pada pasien dengan gejala ISK tersebut dapat dipakai untuk menyusun protokol penanganan pasien stroke dan perbaikan prosedur operasional standar yang sudah ada. Di RS Bethesda, studi sejenis belum dilakukan. Berdasarkan latar belakang di atas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui kapasitas pembentukan biofilm dan resistensi antimikroba pada bakteri penyebab ISK pasien stroke di RS Bethesda.

I.2 Peta Jalan Penelitian Lima Tahun (2017 – 2021)

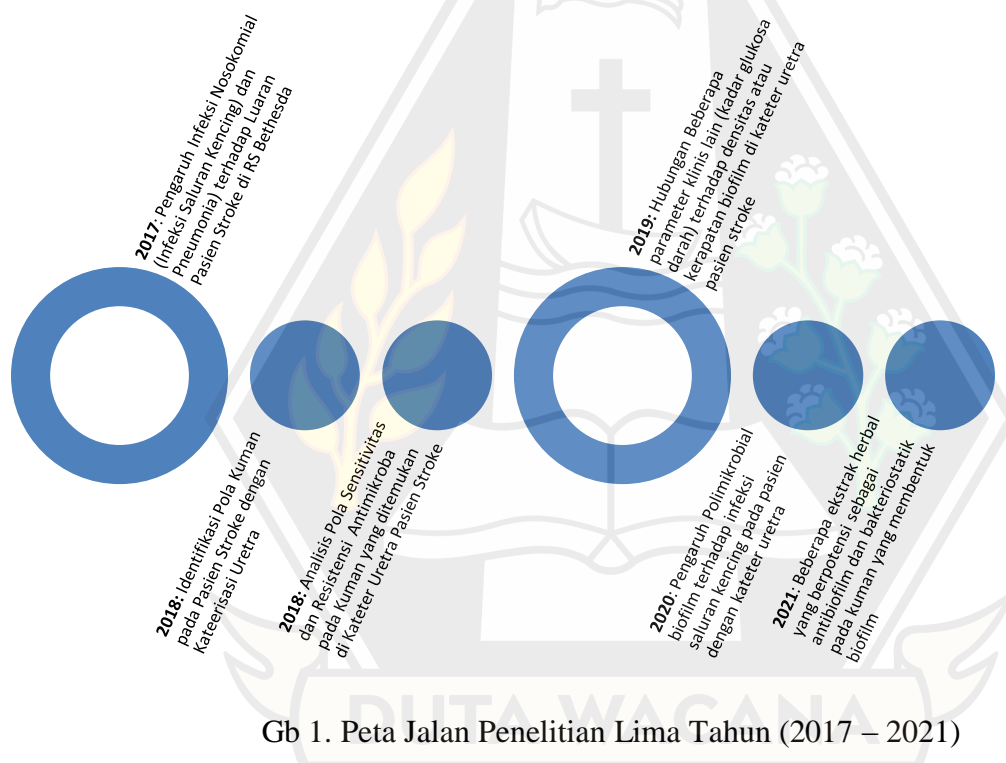
Penelitian ini adalah kelanjutan dari beberapa penelitian sebelumnya yaitu tahun 2017 dan 2018, dan hasil penelitian ini menjadi dasar untuk penelitian tahun 2020 dan 2021.

Hasil penelitian tahun 2017 yaitu adanya keterkaitan bermakna antara infeksi nosocomial terutama Infeksi Saluran Kencing dan Pneumonia terhadap luaran pasien stroke di RS Bethesda, di mana pasien dengan infeksi tersebut mempunyai riwayat pemanjangan masa rawat inap, adanya gejala sisa, maupun kematian. Sementara hasil penelitian tahun 2018 adalah pola kuman dan pola sensitivitas dari pasien dengan kateter uretra, serta kapasitas pembentukan biofilm pada hari ke 4-11. Nampak dari hasil penelitian bahwa mikroba tertentu cenderung membentuk biofilm dibandingkan dengan mikroba lainnya.

Penelitian tahun 2019 ini menitikberatkan pada analisis parameter klinis lain yaitu kadar glukosa darah terhadap densitas atau kepadatan biofilm dan melihat lebih jauh gambaran pola kepekaan antimikroba pada mikroba tersebut. Penelitian ini akan dilanjutkan pada tahun 2020 yaitu polimikrobia atau sosiomikrobiologi dari biofilm, untuk melihat perilaku bakteri dan jamur

yang cenderung untuk membentuk biofilm dan faktor eksternal yang mempengaruhi. Selain itu juga akan melihat potensi beberapa ekstrak herbal sebagai antibiofilm.

Hasil akhir dari penelitian multitalahun ini adalah sebuah formula antibiofilm yang dapat diaplikasikan pada kateter pasien untuk mengurangi risiko infeksi saluran kencing pada pemakaian kateter lebih dari 4 hari. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian kolaborasi dengan bidang keahlian lain yaitu mengembangkan model pembelajaran biofilm dinamis di laboratorium (Desain Produk) dan mengembangkan bahan kateter yang mempunyai antibiofilm sehingga bakteri tidak mudah berkoloni di selang kateter tersebut. Peta jalan penelitian secara bagan ditampilkan pada bagan di bawah ini.



I.3 Perumusan Masalah Penelitian

Masalah yang akan ditelaah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana hubungan kadar gula darah dengan densitas biofilm pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra di RS Bethesda Yogyakarta?
2. Bagaimana pola sensitivitas terhadap antimikroba pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra di RS Bethesda Yogyakarta?

I.4 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan umum penelitian ini adalah:

Mengetahu hubungan kadar gula darah dengan densitas biofilm pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra di RS Bethesda Yogyakarta

I.3.2 Tujuan khusus penelitian ini adalah:

- a. Mengidentifikasi bakteri pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra
- b. Mengetahui kapasitas pembentukan biofilm pada masing-masing isolat bakteri
- c. Mengetahui pola resistensi dan sensitivitas antimikroba bakteri-bakteri tersebut

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Bagi Klinisi

Hasil penelitian akan memberikan wawasan bagi para klinisi tentang hubungan kadar gula darah dengan densitas biofilm dan sensitivitas terhadap antimikroba pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra di RS Bethesda Yogyakarta sehingga pencegahan dan pengobatan terhadap kejadian maupun keparahan infeksi dapat dilakukan lebih baik.

I.5.2 Bagi Akademisi

Hasil penelitian akan memberikan wawasan bagi para akademisi tentang hubungan kadar gula darah dengan densitas biofilm dan sensitivitas terhadap antimikroba pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra di RS Bethesda Yogyakarta sehingga dapat memperkaya bahan ajar

dalam membekali mahasiswa Fakultas Kedokteran sesuai dengan permasalahan klinis yang dihadapi nantinya.

I.5.3 Bagi Institusi

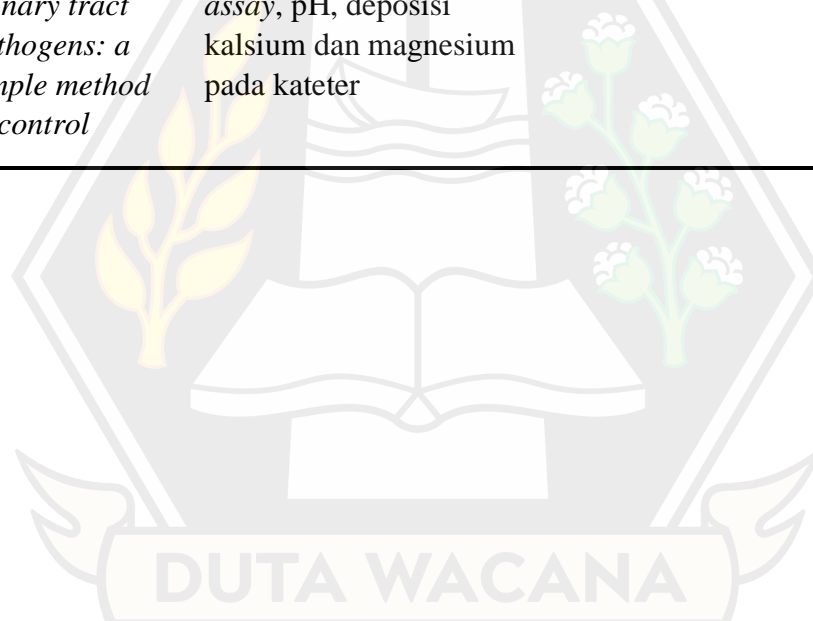
Hasil penelitian akan memberikan pandangan bagi para pengelola institusi terutama pihak Rumah Sakit tentang hubungan kadar gula darah dengan densitas biofilm dan sensitivitas terhadap antimikroba pada pasien stroke dengan kateterisasi uretra di RS Bethesda Yogyakarta sehingga ada masukan bagi prosedur penanganan pasien.

I.6 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti, Tahun, Tempat Penelitian	Judul Penelitian	Metode dan Variabel	Hasil Penelitian
Abdallah NMA, Elsayed SB, Yassin MM, El-Gohary GM, 2011, Kairo	<i>Biofilm forming bacteria isolated from urinary tract infection, relation to catheterization and susceptibility to antibiotics</i>	Studi komparatif antara bakteri yang diisolasi dari pasien dengan kateter dan tanpa kateter dengan gejala ISK sejumlah 30 sampel masing-masing kelompok, untuk diamati kapasitas pembentukan biofilm dan uji sensitivitas	Bakteri penyebab tersering adalah <i>E. coli</i> (31.7%), <i>Klebsiella</i> (15%), <i>Enterococcus</i> (11.7%). Bakteri dengan kapasitas membentuk biofilm sebanyak 43.3%. Kadar hambat minimal pada <i>biofilm-forming bacteria</i> dan <i>non biofilm-forming bacteria</i> berbeda signifikan
Moghadam SO, Pourmand MR, Aminharati F, 2014, Iran	<i>Biofilm formation and antimicrobial resistance in methicillin-resistant S. aureus isolated</i>	Studi deskriptif dengan sampel 135 pus atau usapan luka, diidentifikasi untuk <i>S. aureus</i> , selanjutnya dilakukan PCR dan pembentukan biofilm dengan Congo red agar dan metode mikrotiter. Uji	<i>S. aureus</i> diidentifikasi pada 48.8% sampel, dan 61.53% MRSA. Pembentukan biofilm 97.5% pada MRSA dan 61.53% pada MSSA. MRSA resisten terhadap amikasin, ciprofloxacin, gentamisin, dll.

	<i>from burn patients, Iran</i>	suseptibilitas antimikroba diamati juga	
Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG, Read RR, 2002, Calgary	<i>Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics</i>	Studi deskriptif melihat kemampuan pembentukan biofilm dengan <i>Calgary Biofilm Device</i> dan menentukan <i>minimum inhibitory concentration (MIC) value</i>	Biofilm tampak terdiri dari multikoloni yaitu <i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E.coli</i> . Bakteri yang membentuk biofilm nampak tidak sensitif terhadap antimikroba
Broomfield RJ, Morgan SD, Khan A, Stickler DJ, 2009, Bristol UK	<i>Crystalline bacterial biofilm formation on urinary catheters by urease-producing urinary tract pathogens: a simple method to control</i>	Studi deskriptif dengan subyek 12 koloni bakteri dari kateter dengan kateterisasi jangka lama dengan menggunakan <i>bladder model</i> . Diamati lumennya dengan mikroskop electron, <i>urease assay</i> , pH, deposisi kalsium dan magnesium pada kateter	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. regerri</i> dapat meningkatkan pH di atas 8.3, dan menimbulkan deposisi kristal. Untuk mencegah deposisi kristal adalah dengan meningkatkan aliran urin, mendilusi, dan meningkatkan konsentrasi sitrat.

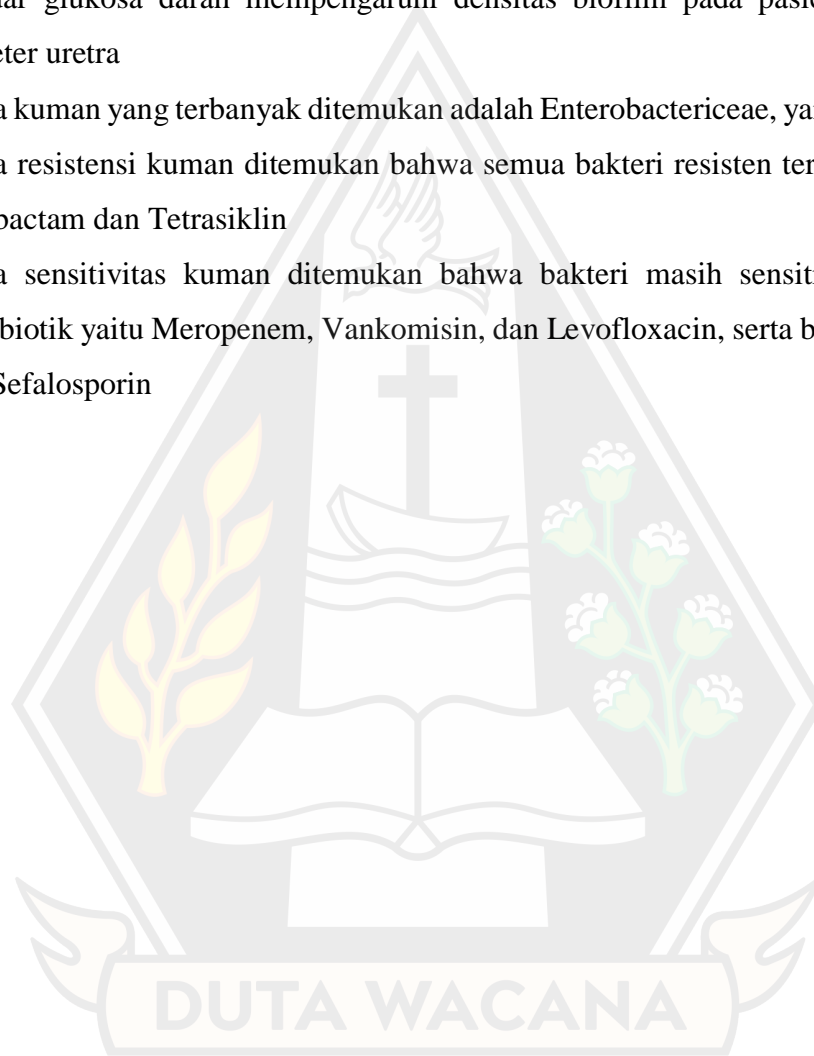


BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini disimpulkan beberapa hal:

1. Kadar glukosa darah mempengaruhi densitas biofilm pada pasien stroke dengan kateter uretra
2. Pola kuman yang terbanyak ditemukan adalah Enterobacteriaceae, yaitu *Eschericia coli*
3. Pola resistensi kuman ditemukan bahwa semua bakteri resisten terhadap Ampicillin Sulbactam dan Tetrasiklin
4. Pola sensitivitas kuman ditemukan bahwa bakteri masih sensitif pada beberapa antibiotik yaitu Meropenem, Vankomisin, dan Levofloxacin, serta beberapa golongan III Sefalosporin



DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2010. *Acute Stroke Clinical Care Standard*. Australia [Internet]. Available at <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2015/07/Acute-Stroke-Clinical-Care-Standard.pdf>
- Iskandar J. 2011. *Stroke: Waspada! Ancamannya*. Penerbit Andi Yogyakarta
- Anonim. 2013. *Diagnostic Criteria of Stroke*. [Internet] Available at http://www.cuore.iss.it/eurociss/reg_ictus/pdf/ictus_criteri-diagnostici.pdf
- Chen LF, Chang CY, Hsu LC, Tsai PH, Chang SJ, Chang SC. et al. 2013. *Bacterial pneumonia following acute ischemic stroke*. Journal of the Chinese Medical Association 76 (2013) 78e82
- Corso G, Bottachi E, Tosi P, Caligiana L, Lia C, Morosini MV, et al. 2014. *Outcome Predictors in First-Ever Ischemic Stroke Patients: A Population-Based Study*. Hindawi Publishing Corporation International Scholarly Research Notices, Article ID 904647, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/904647>
- Dziewas R, Ritter M, Schilling M, Konrad C, Oelenberg S, Nabavi DG, et al. 2014. *Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube*. J Neurol Neurosurg Psychiatry ;75:852–856
- Finlayson O, Kapral M, Hall B, Asllani E, Selchen D, Saposnik G. 2011. *Risk Faktors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke*. Neurology 77; 1338-1348,
- Gomes J, Wachsman AM. 2013. *Types of Stroke*. In *Handbook of Clinical Nutrition and Stroke*, Nutrition and Health, DOI 10.1007/978-1-62703-380-0_2, Springer Science Business Media New York
- Grabska K, Gromadzka G, Czlonkowska A. 2011. *Infections and Ischemic Stroke Outcome*. Hindawi Publishing Corporation Neurology Research International, Article ID 691348, 8 pages. doi:10.1155/2011/691348
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. 2010. *Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults:*

- 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Urinary Catheter Guidelines* • CID:50; 625-663
- Huff JS. 2013. *Stroke differential diagnosis: mimics and chameleon*. [Internet] Available at https://www.uic.edu/com/ferne/pdf2/aaem_sanfransisco_0302/huff_mimic_aaem_sanfransisco_0302.pdf
- Kim TG, Chin MH, Chang MC, Yang S. 2015. *Outcomes of Drug-Resistant Urinary Retention in Patients in the Early Stage of Stroke*. *Ann Rehabil Med*;39(2):262-267
- Li L, Zhang L, Xu W, Hu J. 2014. *Risk assessment of ischemic stroke associated pneumonia* *World J Emerg Med* 2014;5(3):209–213
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association* [Internet]. Downloaded from <http://www.cicr.ahajournals.org> on 23 January 2017
- Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. 2010. *Urinary Tract Infections Complicating Stroke Mechanisms, Consequences, and Possible Solutions* *Stroke*. 41:e180-e184.
- Raya S., Belbase A., Dhakal L., Prajapati KG., Baidya R., Bimali NK., 2019. *In Vitro Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance of Escherichia coli in Diabetic and Non Diabetic Patients*. *Biomed Research International* Volume 2019, Article ID 1474578,
- Riset Kesehatan Dasar. 2013. *Balitbangkes Kemenkes RI dan Data Penduduk Sasaran*. Pusdatin Kemenkes RI.
- Rowe TA, Mehta MJ. 2014. *Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults*. *Infect Dis Clin North Am.* ; 28(1): 75–89
- Sayal P., Devi P., Singh K., 2016. *Bacterial Colonization and Biofilm Formation among Diabetic Patients: A Therapeutic Challenge* *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* (2016)5(9): 174-181
- Sayed W, Adhyaman V, Chatopadyay. 2008. *Urinary retention after stroke*. *Geriatric Medicine. Neurology* [Internet] Available at https://www.gmjournals.co.uk/uploadedfiles/redbox/pavilion_content/our_content/social_care_and_health/gm_archive/2008/july/jul2008p377.pdf
- Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. 2009. *Urinary tract infection after stroke*. *QJ Med* 102: 243-249

- Visagan R. 2012. *Post Stroke Pneumonia – A Clinical Review of Emerging Concepts* – King's College London School of Medicine. [Internet] Available at.
http://www.bgs.org.uk/pdf_cms/essays/2012_visagan_amulree.pdf
- Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouschot J. 2011. *Infection after Acute ischemic Stroke: Risk Faktors, Biomarkers, and Outcome*. SAGE. Stroke Research and Treatment. art ID 830614. 8 pages
- Widiastuti P, Nuartha AABN. 2015. *Sistem scoring diagnosis untuk stroke: Skor Siriraj*. CDK 223; vol 42 (10); 776-779
- Wardlaw JM. 2001. *Radiology of Stroke*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **70** (suppl I):i7–i11

