

**KAPASITAS PEMBENTUKAN BIOFILM DAN  
POLA KEPEKAAN ANTIBIOTIK PADA  
PASIEN STROKE DENGAN KATETERISASI  
URIN**

**KARYA TULIS ILMIAH**

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh :

**Christofer Sathya Wijaya Budi Sarwono**

**41150077**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA  
2019**

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

### KAPASITAS PEMBENTUKAN BIOFILM DAN POLA KEPEKAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN STROKE DENGAN KATETERISASI URIN

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**CHRISTOFER SATHYA WIJAYA BUDI SARWONO**

**41150077**

Dalam Ujian Skripsi Program Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
Dan Dinyatakan **DITERIMA**  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal :

**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

1. dr. Maria Silvia Merry, M.Sc  
(Dosen Pembimbing I)

: 

2. dr. Johana P. Dwi Pratiwi, M.Sc  
(Dosen Pembimbing II)

: 

3. dr. Sugianto Adisaputro, M.Kes, Sp.S, PhD  
(Dosen Penguji)

: 

**Yogyakarta, Janurari 2018**

**Disahkan Oleh :**

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,





Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA



dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

### **KAPASITAS PEMBENTUKAN BIOFILM DAN POLA KEPEKAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN STROKE DENGAN KATETERISASI URIN**

yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika kemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 6 Mei 2019

 

**(Christofer Sathya Wijaya Budi Sarwono)**

41150077

## **LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : **CHRISTOFER SATHYA WIJAYA BUDI SARWONO**

NIM : **41150077**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### **KAPASITAS PEMBENTUKAN BIOFILM DAN POLA KEPEKAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN STROKE DENGAN KATETERISASI URIN**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalihkan media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasi karya tulis ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Dengan pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 6 Mei 2019



**Christofer Sathya Wijaya Budi Sarwono**

**41150077**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat dan rahmat perlindungannya yang senantiasa menyertai, membimbing dan memberkati penulis dalam mengerjakan karya tulis ilmiah yang berjudul “Kapasitas Pembentukan Biofilm dan Pola Kepekaan Antibiotik pada Pasien Stroke dengan Kateterisasi Urin di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta”, sehingga dapat terselesaikan dengan baik. Penulisan karya tulis ilmiah ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang senantiasa mendampingi, membimbing, membantu dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah dari awal hingga akhir, yaitu:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah melindungi dan memberkati sehingga penulisan dan penelitian ini dapat berjalan dengan baik.
2. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah mengizinkan penelitian ini untuk dilanjutkan, serta memberikan dukungan selama penyusunan naskah karya tulis ilmiah.
3. dr. Maria Silvia Merry, M.Sc selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk ikut berpartisipasi dalam penelitian yang sedang dilakukan oleh dr. Maria Silvia Merry, M.Sc, sehingga penyusunan naskah karya tulis ilmiah ini dapat berjalan

dengan baik dan lancar. Selain itu, penulis juga ingin mengucapkan terima kasih atas ilmu baru dan pengalaman baru yang sudah penulis dapatkan selama penyusunan naskah karya tulis ilmiah berlangsung.

4. dr. Johana P. Dwi Pratiwi, M.Sc selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing, mendampingi, serta mengarahkan penulis selama penyusunan naskah karya tulis ilmiah, sehingga penulisan ini dapat berjalan dengan lancar.
5. Dr. dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes, Sp.S selaku dosen Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah bersedia menjadi penguji karya tulis ilmiah ini. Selain itu, penulis juga ingin mengucapkan terima kasih atas bimbingannya dan dukungannya dalam pengambilan data pada pasien stroke di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, sehingga penulisan ini dapat berjalan dengan baik dan lancar.
6. dr. Sugianto Adisaputro, M.Kes, Sp.S, PhD selaku dosen Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah bersedia menjadi pengganti penguji karya tulis ilmiah. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih atas masukan-masukan yang membangun wawasan peneliti terhadap cara pembuatan dan cara pengolahan data penelitian yang baik dan benar.
7. dr. Titik Nuryastuti, M.Si, Ph.D, Sp.MK(K) selaku konsultan prosedur pengolahan dan pemeriksaan sampel yang telah berkenan meluangkan waktu serta mencurahkan tenaga dan pikiran dalam penelitian ini,

sehingga pengolahan dan pemeriksaan sampel dapat berjalan dengan baik dan lancar.

8. Direktur Rumah Sakit Bethesda selaku yang berwenang untuk memberikan izin penelitian ini agar dapat dilakukan pada pasien stroke yang sedang dirawat di Rumah Sakit Bethesda. Peneliti ingin mengucapkan terima kasih atas izin yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan lancar dan baik.
9. Ibu Mulat, Ibu Siwie, Ibu Yuliana, Bapak Naryo, Ibu Erlina Sundari, selaku kepala bangsal pasien stroke rawat inap dan seluruh rekan perawat pada bangsal pasien stroke Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Peneliti ingin mengucapkan terima kasih yang sangat dalam atas segala kesabaran dan kerja keras dalam bekerjasama saat pengambilan sampel dan data pasien. Berkat bantuan dan dukungan dari bapak/ibu, penelitian ini dapat terlaksana dengan sangat baik dan selesai tepat waktu.
10. Ibu Yani selaku laboran dan seluruh Tim Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Peneliti ingin mengucapkan terima kasih atas segala ilmu dan kesabaran dalam membantu kami memahami alur protokol penelitian serta dukungannya dalam menganalisa sampel. Berkat kesabaran dan dukungannya, wawasan peneliti menjadi berkembang dan penelitian inipun dapat menghasilkan hasil yang bermanfaat bagi klinisi maupun akedemisi.

11. Seluruh pasien stroke rawat inap di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Penulis ingin mengucapkan terima kasih atas dukungan bapak/ibu terhadap penelitian ini. Berkat dukungannya, penelitian ini dapat berjalan dengan lancar dan diharapkan penelitian ini mampu memberi kontribusi bagi klinisi rumah sakit untuk meningkatkan derajat kesehatan pasien stroke dengan kateterisasi urin lebih baik.
12. Nigel Boeky selaku rekan kerja dalam penelitian ini. Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sangat dalam atas kerja samanya dan kesabaran selama melakukan penelitian, mulai dari awal sampai sidang akhir. Terima kasih atas dukungan yang diberikan sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar dan selesai tepat waktu.
13. Seluruh dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Penulis ingin mengucapkan terima kasih atas dukungan yang diberikan, baik dukungan yang terlihat maupun dukungan yang tidak terlihat sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
14. Orang tua penulis yang telah mendukung, baik secara moral dan material sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sangat dalam atas semangat yang dicontohkan dan diberikan kepada penulis sehingga penulis mampu memiliki motivasi yang tinggi untuk mendapatkan hasil yang bermutu dan berkualitas.



15. Rekan kerja PTI yang telah memberikan dukungan sejak KTI ini dimulai. Penulis ingin mengucapkan terima kasih atas kesabaran dan motivasi yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan KTI tepat waktu.
16. Seluruh sejawat angkatan 2015 yang telah memberikan dukungan moral yang berdampak besar bagi terselesaikannya KTI ini.

Yogyakarta, 6 Mei 2019

Penulis,



Christofer Sathya Wijaya Budi Sarwono

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL.....                           | i    |
| LEMBAR PENGESAHAN.....                       | ii   |
| LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....     | iii  |
| LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI..... | iv   |
| KATA PENGANTAR.....                          | v    |
| DAFTAR ISI.....                              | x    |
| DAFTAR TABEL.....                            | xiii |
| DAFTAR GAMBAR .....                          | xiv  |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                         | xv   |
| DAFTAR SINGKATAN .....                       | xvi  |
| ABSTRAK.....                                 | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN.....                       | 1    |
| 1.1 Latar Belakang Penelitian.....           | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah Penelitian.....          | 6    |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....                  | 7    |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                  | 7    |
| 1.5 Keaslian Penelitian .....                | 9    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....                 | 10   |
| 2.1 Tinjauan Pustaka .....                   | 10   |
| 2.1.1 Biofilm .....                          | 10   |
| a Sejarah dan Definisi Biofilm .....         | 10   |
| b Mekanisme Terbentuknya Biofilm .....       | 11   |
| c Struktur Biofilm.....                      | 14   |
| d <i>Quorum Sensing</i> .....                | 16   |

|                                   |   |    |
|-----------------------------------|---|----|
| e                                 | Faktor yang Mempengaruhi Perlekatan Bakteri .....                             | 18 |
| f                                 | Kemampuan Jamur dalam Membentuk Biofilm .....                                 | 19 |
| g                                 | Bahaya Biofilm .....  | 22 |
| h                                 | Strategi Penanganan Biofilm .....   | 25 |
| 2.1.2                             | Stroke .....  | 26 |
| 2.1.3                             | Infeksi Saluran Kemih .....   | 28 |
| 2.1.4                             | Penelitian Kepekaan Antibiotik Kuman penyebab ISK pada Pengguna Kateter ..... | 30 |
| 2.1.5                             | <i>Tissue Culture Plate</i> (TCP) <i>Method</i> dengan ELISA reader ....      | 31 |
| 2.1.6                             | Metode Kirby-Bauer .....  | 33 |
| 2.2                               | Landasan Teori .....  | 34 |
| 2.3                               | Kerangka Teori .....  | 36 |
| BAB III METODE PENELITIAN .....   |   | 37 |
| 3.1                               | Desain Penelitian .....   | 37 |
| 3.2                               | Tempat dan Waktu Penelitian .....   | 37 |
| 3.3                               | Populasi dan Sampling .....   | 37 |
| 3.4                               | Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....                            | 39 |
| 3.5                               | Perhitungan Besar Sampel .....  | 40 |
| 3.6                               | Etika Penelitian .....  | 40 |
| 3.7                               | Alat dan Bahan Penelitian .....   | 44 |
| 3.8                               | Pelaksanaan Penelitian .....  | 44 |
| 3.8.1                             | Pengambilan Sampel .....  | 44 |
| 3.8.2                             | Pengolahan Sampel .....   | 45 |
| 3.8.2.1                           | Pola Kuman .....  | 45 |
| 3.8.2.2                           | Pola Kepekaan Antibiotik .....  | 49 |
| 3.8.2.3                           | <i>Biofilm Forming Capacity</i> (CBF) .....                                   | 51 |
| 3.9                               | Analisa Data .....  | 53 |
| 3.10                              | Jadwal Penelitian .....   | 53 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN ..... |   | 54 |
| xi                                |   |    |
| 4.1                               | Hasil .....   | 54 |
| 4.1.1                             | Karakteristik Responden .....   | 54 |

|                                 |  |                                 |
|---------------------------------|--|---------------------------------|
| 4.1.2                           | Pola Kuman.....                                  | 57                              |
| 4.1.3                           | Pola Kemampuan Pembentukan Biofilm.....          | 58                              |
| 4.1.4                           | Pola Resistensi Antibiotik.....                  | 59                              |
|                                 | 4.1.5  | Pola Sensitivitas Antibiotik 62 |
|                                 |  | 4.2 Pembahasan 65               |
|                                 | 4.2.1  | Karakteristik Responden 66      |
|                                 | 4.2.2  | Pola Bakteri 70                 |
| 4.2.3                           | Pola Kemampuan Pembentukan Biofilm.....          | 75                              |
| 4.2.4                           | Pola Resistensi dan Sensitivitas Antibiotik..... | 88                              |
| 4.2.5                           | Keterbatasan Penelitian.....                     | 98                              |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... |  | 99                              |
| DAFTAR PUSTAKA .....            |  | 101                             |
| LAMPIRAN.....                   |  | 106                             |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 1. Interpretasi produksi biofilm.....   | 33 |
| Tabel 2. Definisi Operasional.....  | 40 |
| Tabel 3. Tabel Interpretasi uji TSIA .....  | 49 |
| Tabel 4. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....  | 57 |
| Tabel 5. Pola Mikroba yang Tumbuh.....  | 59 |
| Tabel 6. Pola Kemampuan Pembentukan Biofilm .....   | 60 |
| Tabel 7. Pola Resistensi Antibiotik .....   | 62 |
| Tabel 8. Pola Sensitivitas Antibiotik.....  | 64 |
| Tabel 9. Kemampuan Pembentukan Biofilm berdasarkan Penyakit Penyerta.....   | 79 |
| Tabel 10. Kemampuan Pembentukan Biofilm berdasarkan Jenis Bakteri .....   | 83 |
| Tabel 11. Pola Penggunaan Antibiotik pada Pasien Stroke dengan Kateterisasi Urin di Rumah Sakit Bethesda .....                      | 93 |
| Tabel 12. Perbandingan Tingkat Sensitivitas Antibiotik Lini I CAUTI dengan Tingkat Sensitivitas Antibiotik Berdasarkan Uji AST..... | 93 |

## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| Gambar 1. Konsep model arsitektur <i>single-species</i> biofilm pada data yang kumpulan dari pengamatan dengan CSLM. Tampak perubahan bentuk mikrokoloni, mulai dari bentuk kerucut hingga bentuk jamur ..... | 16 |
| Gambar 2. Kerangka Teori.....   | 36 |
| Gambar 3. Pelaksanaan Penelitian .....  | 52 |
| Gambar 4. Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin.....  | 67 |
| Gambar 5. Karakteristik Responden Berdasarkan Usia .....  | 67 |
| Gambar 6. Karakteristik Responden Berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta ..  | 69 |
| Gambar 7. Pola Mikroba berdasarkan Jenis Mikroba yang Tumbuh.....   | 74 |
| Gambar 8. Pola Mikroba berdasarkan Spesies Mikroba yang Tumbuh.....   | 74 |
| Gambar 9. Gambaran Karakter Kepekaan Antibiotik pada Semua Golongan Kuman (baik yang membentuk maupun tidak membentuk biofilm).....   | 85 |
| Gambar 10. Pola Resistensi dan Sensitivitas Antibiotik pada Semua Sampel.....   | 89 |
| Gambar 11. Pola Resistensi dan Sensitivitas Antimikotik pada Sampel Jamur....   | 89 |
| Gambar 12. Pola Resistensi dan Sensitivitas Antibiotik pada <i>Escherichia coli</i> ...   | 95 |
| Gambar 13. Pola Resistensi dan Sensitivitas Antibiotik pada <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....  | 96 |
| Gambar 14. Pola Resistensi dan Sensitivitas Antibiotik pada <i>Acinobacter baumannii</i> .....  | 96 |
| Gambar 15. Pola Penggunaan Antibiotik pada Pasien Stroke dengan Kateterisasi Urin di Rumah Sakit Bethesda .....   | 97 |

## LAMPIRAN

|   |     |
|---|-----|
| Lampiran 1. Lembar Keaslian Penelitian.....   | 107 |
| Lampiran 2. Data Riwayat Hidup .....  | 108 |
| Lampiran 3. Daftar Tilik Kelengkapan Berkas Pengajuan <i>Ethical Clearance</i> ...                                  | 109 |
| Lampiran 4. Keterangan Kelayakan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....   | 110 |
| Lampiran 5. Surat Permohonan Izin Pelaksanaan Penelitian.....   | 111 |
| Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....  | 112 |
| Lampiran 7. Daftar Antibiotik yang Digunakan Untuk Uji Kepekaan Antibiotik<br>.....                                 | 113 |
| Lampiran 8. Daftar Antimikotik yang Digunakan Untuk Uji Kepekaan Antibiotik<br>.....                                | 115 |
| Lampiran 9. Analisa Bivariat hubungan antara Jenis Stroke dengan Kapastias<br>Pembentukan Biofilm<br>.....          | 116 |
| Lampiran 10. Analisa Bivariat hubungan antara Lama Penggunaan Kateter dengan<br>Kapastias Pembentukan Biofilm ..... | 117 |

## DAFTAR SINGKATAN

|       |   |
|-------|---|
| ASGM  | : Algoritma Stroke Gadjah Mada                |
| BFC   | : Biofilm Forming Capacity                    |
| CAUTI | : Catheter Associated Urinary Tract Infection |
| CFU   | : Colony Forming Unit                         |
| CLSI  | : Clinical and Laboratory Standards Institute |
| CRA   | : Congon Red Agar                             |
| CSLM  | : Confocal Scanning Laser Microscopy          |
| EPS   | : Extracellular Polymeric Substance           |
| FimA  | : Fimbria A                                   |
| INSK  | : Infeksi Nosokomial Saluran Kemih            |
| ISK   | : Infeksi Saluran Kemih                       |
| MC    | : Mac Concey                                  |
| MHA   | : Muller Hinton Agar                          |
| OD    | : Optical Density                             |
| ODc   | : Optical Density-cut off value               |
| SD    | : standar deviasi                             |
| SIM   | : Sulfide, Indole, Motility agar media        |
| TCP   | : Tissue Culture Plate                        |
| TM    | : Tube Method                                 |
| TSA   | : Trypton Soya Agar                           |
| TSB   | : Trypticase Soy Broth                        |
| TSIA  | : Triple Sugar Iron Agar                      |
| WHO   | : World Health Organization                   |



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu tantangan yang sedang dihadapi oleh semua negara, terutama negara berkembang (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Penyakit infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen dan bersifat sangat dinamis. Penyakit infeksi dapat ditularkan ke individu lain baik secara langsung maupun tidak langsung, serta dapat diterapi dengan agen-agen antimikroba. Laju penularan infeksi yang lebih cepat dari pada eradikasi penyakit infeksi inilah yang menyebabkan penyakit infeksi menjadi tantangan bagi berbagai macam negara, terutama negara berkembang. Berdasarkan hasil survey dari *World Health Organization* (WHO), tahun 2010, proporsi penyakit infeksi paling tinggi dimiliki oleh negara dengan kategori penghasilan rendah. Sedangkan, proporsi penyakit non-infeksi dan kecelakaan paling tinggi dimiliki oleh negara dengan kategori penghasilan tinggi (WHO, 2013).

Salah satu penyebab yang turut meningkatkan angka kejadian infeksi adalah infeksi nosokomial. Infeksi nosokomial adalah infeksi yang didapatkan oleh pasien selama dirawat di rumah sakit. Penyakit infeksi dikatakan penyakit nosokomial apabila pasien menderita gejala infeksi setelah 3x24 jam perawatan di rumah sakit dan tidak mengalami gejala infeksi sebelum perawatan di rumah sakit (Weisela, dkk., 2016). WHO melaporkan angka kejadian infeksi nosokomial pada empat region, yaitu Eropa (7,7%),

Mediteranian Timur (11,8%), Asia Tenggara (10%), dan Pasifik Barat (9%). Berdasarkan hasil survei yang dilakukan Kemenkes RI tahun 2014, angka kejadian infeksi nosokomial di rumah sakit pemerintah lebih tinggi daripada di rumah sakit swasta. Marwoto, tahun 2007, mengungkapkan beberapa angka kejadian infeksi nosokomial di lima rumah sakit pendidikan, yaitu RSUP Dr. Sardjito (7,94%), RSUD Dr. Soetomo (14,6%), RS Bekasi (5,06%), RS Hasan Sadikin Bandung (4,60%), dan RSCM Jakarta (4,60%).

Infeksi nosokomial dapat terjadi diberbagai bagian tubuh pasien, terutama pada daerah kontak antara mukosa tubuh pasien dengan alat-alat medis. Salah satu kejadian infeksi nosokomial paling sering adalah infeksi nosokomial saluran kemih (INSK). WHO (2002) mencatat terdapat 30-40% kejadian INSK diberbagai negara. Hasil survei di beberapa negara Amerika dan Eropa melaporkan bahwa INSK berada diperingkat pertama setelah infeksi daerah operasi dan *ventilator associated pneumonia*. Penelitian oleh Weisla (2016) di Jawa Timur, pada tahun 2011 -2013, terdapat 24 kasus INSK dan 67 kasus infeksi daerah operasi.

Data mengenai angka kejadian infeksi, baik nosokomial maupun non-nosokomial, menuntun para peneliti untuk mencari penyebabnya lebih lanjut. Beberapa hasil penelitian mengungkapkan bahwa terjadi resistensi bakteri terhadap antibiotik. Menurut *The Center for Disease Control and Prevention (USA)*, tahun 1992, terdapat 13.300 pasien meninggal akibat infeksi bakteri yang sudah resisten terhadap antibiotik. Angka kematian yang tinggi, akibat infeksi bakteri yang sudah resisten terhadap antibiotik ini, menyita perhatian

berbagai peneliti dari berbagai negara, salah satunya di negara India. Para peneliti di India telah menetapkan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik sebagai tantangan serius yang sedang dihadapi dunia kesehatan sekarang (Sengupta dan Chattopadhyay, 2012).

Menurut Kementerian Kesehatan RI, tahun 2011, hasil riset menemukan sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak membutuhkan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik di berbagai bagian rumah sakit di Indonesia ditemukan bahwa terdapat 30% hingga 80% penggunaan antibiotik yang tidak didasarkan pada indikasi yang tepat (Kemenkes RI, 2011). Hal ini akan menyebabkan bakteri semakin difasilitasi untuk membentuk kekebalan diri terhadap berbagai golongan antimikroba. Pada akhirnya, pasien menjadi sulit diterapi dengan agen-agen anti mikroba tersebut dan pasien dapat masuk ke dalam golongan *Multi Drugs Resistance* yang membutuhkan terapi khusus untuk eradikasi infeksi yang dialami pasien tersebut (Kemenkes RI, 2016).

Selain disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang irrasional, resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dapat disebabkan oleh kemampuan pembentukan biofilm atau *Biofilm Forming Capacity* (BFC) dari kuman penyebab infeksi. Biofilm adalah kumpulan mikroorganisme menempel pada permukaan benda hidup atau inert (Bueno, 2014) yang dilingkupi oleh matriks exo-polisakarida, protein, ekstraseluler mikrobial DNA yang berasal dari bakteri itu sendiri (Balasubramanian, dkk., 2012). Matriks ekstraseluler yang diproduksi bakteri dapat menghambat penetrasi antibiotik pada bakteri serta

meningkatkan pertumbuhan bakteri. Hal inilah yang membuat biofilm meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Biofilm, selain mampu menempel pada permukaan benda hidup, juga dapat menempel pada benda seperti prostese dan kateter (Sengupta dan Chattopadhyay, 2012).

Pemasangan kateter urin sering dilakukan pada pasien dengan inkontinensia urin (Lee dan Malatt, 2011). Inkontinensia urin merupakan manifestasi dari lesi pada lobus frontalis, baik bagian kanan maupun bagian kiri yang mengikutsertakan bagian posterior dari lobus frontal bagian superior, girus cingulata anterior, dan keikutsertaan *white matter* sehingga menyebabkan kehilangan sensasi mikturisi dan defekasi (Ropper, dkk., 2005). Salah satu contoh pasien yang mengalami inkontinensia urin dan membutuhkan pemasangan kateter adalah pasien pasca stroke dengan keluhan inkontinensia urin. Pasien pasca stroke yang menggunakan kateter harus cepat diganti untuk menurunkan risiko terkena *catheter-associated urinary tract infection* (CAUTI) (Hidayati, 2008).

Pasien pasca stroke mempunyai risiko yang tinggi untuk terkena CAUTI. Kejadian ini bisa didapatkan baik secara kateter maupun non-kateter akibat immunosupresi dan *bladder dysfunction*. Risiko CAUTI dilaporkan meningkat 1-3% perhari pemasangan kateter dan 100% setelah 30 hari pemasangan kateter (Poisson *et al*, 2010). Salah satu penyebab CAUTI pada pasien stroke pengguna kateter adalah terbentuknya biofilm intramural. Menurut penelitian Poisson, dkk. tahun 2010, koloni bakteri pada biofilm di kateter dapat terbentuk hingga lebih dari  $10^5$  *colony forming-unit* (CFU)/mL

dalam 24 hingga 48 jam. Menurut Firmawati, dkk. (2016) kateter diganti setiap 7 hari sekali. Hal ini dapat meningkatkan risiko kejadian CAUTI pada pasien stroke (Firmawati, dkk., 2016).

Melihat adanya hubungan antara risiko CAUTI akibat penggunaan kateter pada pasien stroke dengan adanya kemampuan bakteri membentuk biofilm yang berdampak pada resistensi antibiotik menuntun para peneliti untuk meninjau epidemiologi hingga tatalaksana kasus tersebut lebih lanjut. Balasubramanian *et al.*, pada tahun 2012, telah melakukan penelitian mengenai pola kuman pembentuk biofilm pada kateter urin serta meneliti mengenai pola kepekaan antibiotik pada kuman tersebut. Namun, penelitian tersebut memberikan gambaran pola kuman pembentuk biofilm dan pola kepekaan antibiotik di negara India saja. Hassan *et al.*, tahun 2011, mengungkapkan bahwa bakteri paling kuat dalam membentuk biofilm adalah *S. Epidermidis* diikuti *E.coli*. Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa metode *Tissue Culture Plate* (TCP) dengan *ELISA reader* lebih baik untuk mendeteksi pembentukan biofilm daripada *tube method* (TM) dan *Congo Red Agar method* (CRA). Namun, penelitian ini tidak didapatkan secara khusus pada kateter urin saja melainkan sampel juga diambil dari pus, kateter intravena, urin, dan sputum. Murugan *et al.*, tahun 2016, juga telah melakukan penelitian mengenai pola kuman patogen pada *urinary indwelling catheter* serta formasi biofilm. Namun penelitian Murugan, selain menggambarkan pola kuman di negara Arab Saudi, belum dapat mengungkapkan kepekaan antibiotik pada kuman tersebut. Selain itu,

penelitian-penelitian tersebut juga belum meneliti kuman penyebab infeksi saluran kemih (ISK) pada kateter pasien stroke. Seta *et al.*, tahun 2015, turut mengadakan penelitian mengenai pola kuman serta pola kepekaan antibiotik kuman ISK pada anak di RSUP dr. Moh Hasin, Palembang. Penelitian Seta *et al.* tidak diambil dari spesimen yang berasal dari pasien stroke yang mengalami *catheter associated urinary track infection* (CA-UTI) melainkan dari pasien anak yang mengalami ISK tanpa pemasangan kateter. Asbon, tahun 2017, turut meneliti hubungan penggunaan kateter urin dengan kejadian ISK. Asbon juga ikut meneliti pola kuman penyebab ISK pada pengguna kateter di RS PKU Muhammadiyah. Tetapi, penelitian ini masih belum menggambarkan pola kuman penyebab pada pasien stroke pengguna kateter dan belum meneliti mengenai pola kepekaan antibiotik pada kuman tersebut.

Menimbang hubungan tingginya risiko ISK akibat pemasangan kateter dengan adanya kemampuan bakteri membentuk biofilm yang berdampak pada resistensi antibiotik memunculkan keinginan penulis untuk meneliti pola kuman, kemampuan pembentukan biofilm serta pola kepekaan antibiotik pada kuman ISK pasien stroke yang mengalami CA-UTI di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

## 1.2 Rumusan Masalah

- Bagaimana kapasitas pembentukan biofilm dan pola kepekaan antibiotik pada kuman di kateter urin pasien stroke yang sedang di rawat di Rumah Sakit Bethesda?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1. Tujuan Umum

- Mengetahui kapasitas pembentukan biofilm dan pola kepekaan antibiotik pada kuman di kateter urin pasien stroke yang sedang di rawat di Rumah Sakit Bethesda.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

- Mengetahui kemampuan pembentukan biofilm kuman yang ditemukan pada kateter urin pasien stroke berdasarkan pola kuman yang ditemukan.
- Mengetahui pola kepekaan antibiotik pada kuman yang ditemukan pada kateter urin pasien stroke berdasarkan pola kuman yang ditemukan.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### 1.4.1. Bagi pasien dan masyarakat

Peneliti berharap dengan adanya penelitian ini mampu meningkatkan efektivitas terapi pasien stroke dengan ISK sehingga dapat mengurangi lama perawatan di rumah sakit dan menurunkan biaya perawatan rumah sakit.

#### 1.4.2. Bagi penulis

Peneliti berharap dengan adanya penelitian ini mampu meningkatkan pengetahuan peneliti dalam bidang biofilm dan keterampilan peneliti dalam melakukan pemeriksaan bakteri, pemeriksaan biofilm, serta pemeriksaan kepekaan antibiotik.

#### 1.4.3. Bagi kemajuan ilmu kedokteran

Peneliti berharap dengan adanya penelitian ini mampu memacu penelitian selanjutnya untuk mengembangkan penemuan antibiotik-antibiotik baru yang berpotensi sebagai inhibitor pembentukan biofilm kuman yang memiliki kapasitas pembentukan biofilm. Selain itu, peneliti juga berharap dengan adanya penelitian ini mampu menambah wawasan ilmu kedokteran mengenai epidemiologi kuman, pola kepekaan, dan kemampuan pembentukan biofilm pada sampel yang diambil dari kateter urin pasien stroke.

#### 1.4.4. Bagi institusi dan tenaga kesehatan

Peneliti berharap dengan adanya penelitian ini mampu memberikan informasi kepada para tenaga kesehatan mengenai beberapa obat antibiotik yang telah mengalami resistensi maupun yang masih mengalami sensitisasi terhadap kuman penyebab ISK pasien stroke, terutama pasien di daerah Yogyakarta, sehingga terjadi penurunan persepsian tanpa indikasi yang dapat menyebabkan resistensi antibiotik. Peneliti juga berharap agar melalui penelitian ini, para tenaga kesehatan memiliki kewaspadaan dalam penggunaan kateter yang terlalu lama yang dapat meningkatkan risiko ISK sehingga dapat meningkatkan biaya perawatan rumah sakit, khususnya pada pasien stroke.



## 1.5 Keaslian Penelitian

**Tabel 1. Keaslian Penelitian**

| Nama (tahun)  | Judul  | Metode                 | Hasil  |
|---|--|------------------------|--|
| Balasubramanian <i>et al</i> (2012).                    | <i>Isolation and identification of microbes from biofilm of Urinary catheters and antimicrobial Susceptibility evaluation</i>                      | <i>Prospective</i>     | Terdapat hubungan pembentukan biofilm dengan resistensi antibiotik.  |
| Hassan <i>et al.</i> (2011)                             | <i>Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. The Brazilian Journal of Infectious Diseases</i>       | <i>Prospective</i>     | Tissue Cultere Plate (TCP) dengan ELISA reader adalah metode paling baik untuk evaluasi CBF bakteri.   |
| Murugan, K., Selvanayaki, K., & Al-Sohaibani, S (2016). | <i>Urinary catheter indwelling clinical pathogen biofilm formation, exopolysaccharide characterization and their growth influencing parameters</i> | <i>Prospective</i>     | Identifikasi karakter biofilm dapat menurunkan risiko pembentukan biofilm dan kejadian asosiasi ISK-pemasangan kateter.                                    |
| Seta, Indri S. , Hertanti Indah L, Rizka (2015).        | <i>Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih pada Anak Terhadap Antimikroba</i>   | <i>Cross sectional</i> | Kuman penyebab ISK pada anak di RSMH masih sensitif terhadap amikasin dan imipenem, tetapi sebagian besar resisten terhadap kotrimoksazol dan seftriakson. |
| Asbon, Elyse Maria Rosa, Maria Ulfa (2017).             | <i>Analisa Pengaruh Pemasangan Kateter Urin terhadap Insidensi Infeksi Saluran Kemih di Rumah Sakit</i>  | <i>Cross sectional</i> | Terdapat hubungan pemasangan kateter urin dengan kejadian ISK.   |

## BAB V

### PENUTUP

#### 5.1 Kesimpulan

##### 5.1.1 Pola kuman

Pada kateter urin pasien stroke yang sedang dirawat di Rumah Sakit Bethesda didapatkan bakteri *Escherichia coli* (22%) menempati jumlah paling banyak diikuti *Klebsiella pneumoniae* (19%), *Acinetobacter baumannii* (11%) sebagai 3 kuman terbanyak.

##### 5.1.2 Pola Kapasitas Pembentukan Biofilm

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa mikroba yang mampu membentuk biofilm hanya 8 sampel (24%) dan sisanya tidak mampu membentuk biofilm. Dari 8 sampel, 3 diantaranya merupakan *Candida*, 3 lainnya *Klebsiella pneumoniae*, dan sisanya adalah *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

##### 5.1.3 Pola Resistensi Antibiotik

Dari hasil analisa data didapatkan bahwa *Klebsiella pneumoniae* sudah tergolong *multidrug-resistant* (MDR), *Acinetobacter baumannii* sudah tergolong *extensively drug-resistant* (XDR), dan *Escherichia coli* telah mengalami resistensi 100% dengan Ampicilin saja. Secara keseluruhan, antibiotik yang telah mengalami resistensi 100 persen antara lain adalah Tetrasiklin, Ampi-sulbactam, dan 3 macam antimikotika (Terbinafine, Itrakonazole, Ketokonazole).

## 5.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah menggali data yang lebih lengkap, seperti berat badan dan tanda-tanda ISK untuk melihat adanya faktor risiko CAUTI. Selain itu, waktu penelitian dapat dibuat lebih awal sebab jumlah pasien stroke dengan kateter tidak selalu ada. Penulis juga menyarankan penelitian mengenai hubungan kapasitas pembentukan biofilm pada jamur dengan kondisi pasien diabetes yang tidak terkontrol untuk melihat seberapa signifikan hubungan kedua variabel tersebut.

## Daftar pustaka

- Alchuriyah, Siti, Chatarina Umbul Wahjuni. (2016). Faktor Risiko Kejadian Stroke Usia Muda Pada Pasien Rumah Sakit Brawijaya Surabaya. *Jurnal Berkala EPIDEMIOLOGI*, 4(1): pp. 62-73. ISSN 2301-7171.
- Ansari, F., Jafri, H., Ahmad, I. dan Abulreesh, H. (2017). Factors Affecting Biofilm Formation in in vitro and in the Rhizosphere. *Biofilms in Plant and Soil Health*, pp.275-290.
- Asbon, Elyse Maria Rosa, Maria Ulfa. (2017). Analisa Pengaruh Pemasangan Kateter Urin terhadap Insidensi Infeksi Saluran Kemih di Rumah Sakit. *Jurnal Fakultas Kesehatan Masyarakat*, Vol 11. Issue 2: Pages 121-125. ISSN: 1978-0575.
- Balasubramanian, A., Chairman, K., Singh, A. dan Alagumuthu, G. (2012). Isolation and identification of microbes from biofilm of Urinary catheters and antimicrobial Susceptibility evaluation. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, S1780-S1783.
- Basak S., Singh P., Rajurkar M. (2016). Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: a study. *Journal of Pathogens*, 2016, pp.1-5.
- Black, J.M. dan Hawks, J.H. (2009). *Keperawatan medikal bedah, manajemen klinis untuk hasil yang diharapkan. Edisi 8*. Singapore: Elsevier.
- Bueno J. (2014). Anti-Biofilm Drug Susceptibility Testing Methods: Looking for New Strategies against Resistance Mechanism. *Journal Microbial Biochem Technology*, S3: 004. doi:10.4172/1948-5948.S3-004
- Cohen, L., Manion, L., dan Morrison, K. (2007). *Research methods in education*. London: Routledge.
- Costerton, J., Lewandowski, Z., Caldwell, D., Korber, D. dan Lappin-Scott, H. (1995). Microbial Biofilms. *Annual Review of Microbiology*, 49(1), pp.711-745.
- Council of International Organizations of Medical Science (CIOMS). (2002). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: CIOMS.
- Desai, J., Mitchell, A. dan Andes, D. (2014). Fungal Biofilms, Drug Resistance, and Recurrent Infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(10), pp.a019729-a019729.

- Devita, Wani Gunardi. (2014). Peranan Biofilm dalam Kaitannya dengan Penyakit Infeksi. *Journal Kedokteran*, 15(39A).
- Donlan RM, Costeron JW. Biofilm : Survival Mechanism of Clinically relevant Microorganism. *Clin Microbial Rev* 2002;15,pp.167-193.
- Farida dan Amelia. 2009. *Mengantisipasi Stroke*. Jogjakarta: Penerbit Buku Biru
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, dkk., editors. (2008). *Harrison's principles of internal medicine*. 17th Ed. New York: McGraw Hill, Health Professions Division.
- Firmawati, Erfin, Arianti, Fahni Haris, dkk. (2016). *Buku Modul Blok Sistem Perkemihan*. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Flemming, H., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. dan Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9), pp.563-575.
- Frankel, J. dan Wallen, N. (1993). *How to Design and evaluate research in education*. (2nd ed). New York: McGraw-Hill Inc.
- Gofir A. 2009. *Menejemen Stroke*. Yogyakarta: Penerbit Cendekia Press
- Gulati, M. dan Nobile, C. (2016). Candida albicans biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and Infection*, 18(5), pp.310-321.
- Hassan, A., Usman, J., Kaleem, F., Omair, M., Khalid, A. dan Iqbal, M. (2011). Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(4), pp.305-311.
- Hidayati, Wahyu. (2008). *Pengaruh Inisiasi Bladder Training terhadap Residu Urin pada Pasien Stroke yang terpasang kateter di Ruang B1 RSUP dr. Kariadi Semarang*. Thesis, Universitas Indonesia.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, dkk. (2008). NHSN Annual Update: Antimicrobial-resistant Pathogens Associated with Healthcare-associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008 Nov;29(11):996-1011.

- Jawets, Melnick, Adelberg. (2008). *Mikrobiologi Kedokteran Edisi 23*. Jakarta: EGC.
- K.B. Barken, S.J. Pamp, L. Yang, M. Gjermansen, dkk. (2008). Roles of type IV pili, flagellum mediated motility and extracellular DNA in the formation of mature multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Environ Microbiol.*, 10, 2331–2343
- Keehoon Lee, Sang Sun Yoon. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm, a Programmed Bacterial Life for Fitness. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2017 ; 27(6): 1053~1064
- Kementerian Kesehatan RI. (2011). *Pedoman penggunaan antibiotik*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2014). *Prosedur Pemeriksaan Bakteriologi Klinik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementrian kesehatan RI. (2016). *Mari Bersama Atasi Resistensi Antimikroba (AMR)*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Kowalak, Jennifer P., Wiliam Welsh, Brenna Mayer. (2011). *Buku Ajar Patofisiologi*. Jakarta: EGC.
- Kurniawan, Isti Suharjanti, Rizaldy T Pinzon. (2016). *Acuan Panduan Praktik Klinis Neurologi, Vol 1*. Issue 1. Pages 170-178 ISBN: 978-602-60196-0-8
- Lamsudin, Rusdi. (1997). Algoritma stroke Gadjah Mada – Penerapan klinis untuk membedakan stroke perdarahan intraserebral dengan stroke iskemik akut atau stroke infark. *Berkala Ilmu Kedokteran 1997, XXIX(1)*, Vol. 29, No. 1. Yogyakarta: Departement of Neurology
- Lee EA dan Malatt C. (2011). Making the hospital safer for older adult patients: A focus on the indwelling urinary catheter. *Perm J*.15:49–52.
- Marlin, Roni A Samad. (2013). Pengaruh Pemasangan Kateter Dengan Kejadian Infeksi Saluran Kemih Pada Pasien Di Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUDZA Banda Aceh Tahun 2012. *Jurnal Keperawatan Medikal Bedah* . Volume 1, No. 1, Mei 2013; 35-47
- Murugan, K., Selvanayaki, K., dan Al-Sohaibani, S. (2016). Urinary catheter indwelling clinical pathogen biofilm formation, exopolysaccharide characterization and their growth influencing parameters. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(1), 150–159. <http://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.04.016>

- Niveditha, S. (2012). The Isolation and the Biofilm Formation of Uropathogens in the Patients with Catheter Associated Urinary Tract Infections (UTIs). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6(9): 1478-1482.
- Osipova, E. dan Shipitsyna, I. (2018). Informational characteristics of microbial biofilms formed by clinical strains of *Klebsiella pneumoniae* in vitro on the surface of the cover glass. *Genij Ortopedii*, 24(4), pp.478-481.
- Penta Kurnia Seputra, dkk. (2015). *Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria 2015 edisi ke-2*. Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Poisson, S., Johnston, S. dan Josephson, S. (2010). Urinary Tract Infections Complicating Stroke: Mechanisms, Consequences, and Possible Solutions. *Stroke*, 41(4), pp.e180-e184.
- Rezaie, P., Pourhajibagher, M., Chiniforush, N., Hosseini, N. and Bahador, A. (2018). The Effect of Quorum-Sensing and Efflux Pumps Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Against Photooxidative Stress. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 9(3), pp.161-167.
- Ropper, A. H., Adams, R. D., Victor, M., Brown, R. H., dan Victor, M. (2005). *Adams and Victor's principles of neurology*. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division.
- Sahputri Juwita, Lindarto, Dharma, Ganie, Ratna Akbari. (2018). Hubungan Antara Pembentukan Biofilm Oleh Bakteri Gram Negatif dengan Resistensi Antibiotik Pada Wanita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Averrous*, 4(1), 1-12
- Sengupta, S. dan Chattopadhyay, M. (2012). Antibiotic resistance of bacteria: A global challenge. *Resonance*, 17(2), pp.177-191.
- Seta, Indri S., Hertanti Indah L, Rizka. (2015). Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih pada Anak Terhadap Antimikroba. *Majalah Kedokteran SRIWIJAYA*, 47(2), pp.85-90.
- Silva, S., Rodrigues, C., Araújo, D., Rodrigues, M. dan Henriques, M. (2017). *Candida Species Biofilms' Antifungal Resistance*. *Journal of Fungi*, 3(1), p.8.
- Sitorus, Hadisaputra, Kustiowati. (2008). Faktor-faktor Risiko Yang Mempengaruhi Kejadian Stroke Pada Usia Muda Kurang Dari 40 Tahun Di Rumah Sakit Di Kota Semarang. ([http://eprints.undip.ac.id/6482/1/Rico\\_Januar\\_Sitorus.pdf](http://eprints.undip.ac.id/6482/1/Rico_Januar_Sitorus.pdf)) Diakses tanggal 21 Februari 2019

- Stahlhut, S., Struve, C., Krogfelt, K. dan Reisner, A. (2012). Biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* on urethral catheters requires either type 1 or type 3 fimbriae. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 65(2), pp.350-359.
- The, Marcellia Anastasya. (2017). *Pola Kuman dan Kepekaan terhadap Antibiotik pada Pasien Stroke Akut dengan Infeksi Saluran Kemih*. Skripsi, Universitas Kristen Duta Wacana.
- Toyofuku, M., Inaba, T., Kiyokawa, T., Obana, N., Yawata, Y. dan Nomura, N. (2015). Environmental factors that shape biofilm formation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 80(1), pp.7-12
- Tumbarello, M., Fiori, B., Trecarichi, E., Posteraro, P., Losito, A., De Luca, A., Sanguinetti, M., Fadda, G., Cauda, R. dan Posteraro, B. (2012). Risk Factors and Outcomes of Candidemia Caused by Biofilm-Forming Isolates in a Tertiary Care Hospital. *PLoS ONE*, 7(3), p.e33705.
- Uppuluri, P., Chaturvedi, A., Srinivasan, A., Banerjee, M., Ramasubramaniam, A., Köhler, J., Kadosh, D. dan Lopez-Ribot, J. (2010). Dispersion as an Important Step in the *Candida albicans* Biofilm Developmental Cycle. *PLoS Pathogens*, 6(3), p.e1000828.
- Weisela, Edel Permata Sari, Prijono Satyabakti. (2016). Perbedaan Risiko Infeksi Nosokomial Saluran Kemih berdasarkan Kateterisasi Urin, Umur, dan Diabetes Melitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol. 3, No. 2, pp. 205-216.
- World Health Organization. (2013). *Mortality and global health estimates*. Geneva. Switzerland: World Health Organization.