

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Telaah Pustaka

#### 1. Infeksi Nosokomial pada Kateter

Infeksi nosokomial merupakan suatu infeksi yang didapatkan seseorang dari lingkungan rumah sakit karena rumah sakit sendiri merupakan tempat semua penyakit sedang berkumpul. Walaupun infeksi nosokomial tidak menjadi faktor penyebab kematian secara langsung, secara umum infeksi nosokomial ini menjadi perhatian yang sangat penting karena berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas (Nasution, 2012).

Salah satu infeksi nosokomia ada pada sistem saluran kemih. Penyebab infeksi ini biasanya adalah peralatan medis penunjang perawatan pasien yaitu kateter yang biasa disebut sebagai *Catheter Associated Urinary Tract Infection* (CAUTI). Kateter di rumah sakit digunakan untuk membantu pasien dalam mengalirkan air kemih keluar tubuh. Pasien-pasien yang biasanya diberikan kateter adalah pasien yang tidak sadar, pasien dengan masalah perkemihan, pasien operasi, pasien cedera, dan lain sebagainya (Agustiani, 2020). Karena hal tersebut, kateter menjadi peralatan medis yang paling umum digunakan di seluruh dunia. Diketahui bahwa sekitar 80% kejadian infeksi saluran kemih akibat kateter berkaitan dengan pembentukan biofilm (Nurdin *et al.*, 2020).

Walaupun merupakan alat sederhana, alat ini dapat memberikan manfaat yang cukup besar bagi banyak orang terutama pasien di rumah sakit karena merupakan salah satu jenis pengobatan modern, penggunaan kateter secara jangka panjang dapat merusak pertahanan alami saluran kemih. Dengan demikian manajemen pasien kateter sering dipersulit oleh infeksi di mana pembentukan biofilm adalah fitur kunci (Pelling *et al.*, 2019). Semakin panjang kateter maka semakin besar pula kemungkinan bakteriuria akan muncul. Walaupun tidak bertanggung jawab atas keadaan darurat

klinis, peningkatan signifikan sering terjadi pada sel biofilm, sehingga bakteri menjadi resisten terhadap agen antibakteri (Stickler, 2014). Menurut Saint *et al* (2000), lebih dari 100 juta kateter uretra terjual setiap tahunnya. Selain itu, menurut Darouiche (2001), lebih dari 30 juta kateter urin yang telah digunakan setiap tahunnya di Amerika Serikat.

## 2. Biofilm

Biofilm menjadi salah satu permasalahan dalam penanganan infeksi yang berkaitan dengan infeksi manusia (Hamzah *et al.*, 2020). Infeksi terkait biofilm merupakan satu permasalahan kesehatan yang meningkat di seluruh dunia terutama pasien yang menderita gangguan sistem kekebalan tubuh seperti kanker, transplantasi organ, gangguan pada saluran kemih, serta kekurangan gizi. Tidak banyak antibiotik yang tersedia dapat secara efektif melawan infeksi biofilm hal ini yang menyebabkan terjadinya resistensi obat yang sangat tinggi. Hingga saat ini, terjadi peningkatan infeksi terkait biofilm polimikroba, terutama pada infeksi saluran kemih (ISK) (Donlan, 2002).

Menurut Donlan (2002), suatu kumpulan sel-sel yang dinyatakan sebagai biofilm adalah sel-sel mikroba yang berkumpul membentuk koloni dan melekat secara irrevesibel pada suatu permukaan disertai dengan adanya terbentuknya matriks *Extracellular Polymeric Substances* (EPS) yang membungkus atau menyelimuti koloni tersebut. Matriks *Extracellular Polymeric Substances* (EPS) pada mikroba ini dihasilkan oleh mikroba itu sendiri yang kemudian akan terlihat adanya perubahan fenotip seperti perubahan tingkat pertumbuhan serta perubahan transkripsi gen pada sel planktonik ataupun sel bebas. Selain itu menurut P. Choudhary *et al* (2020), pada lapisan biofilm sendiri mikroba akan tumbuh dan berkembang dengan sangat pesat dan cepat sehingga koloni-koloni mikroba berkembang semakin banyak terutama pada permukaan bahan yang lebab serta kaya akan nutrisi.

Dalam beberapa tahun terakhir ini juga, penggunaan kateter medis seperti kateter semakin meningkat secara signifikan. Alat ini menjadi tempat yang disukai mikroba membentuk biofilm yang terdiri dari sel mono atau poli mikroba yang tertanam dalam matriks bahan polimer ekstraseluler. Pelepasan mikroba dari biofilm dapat menyebabkan munculnya infeksi akut. Infeksi yang disebabkan biofilm pada kateter sangat sulit diatasi, karena mikroba biofilm membentuk pertahanan yang kuat dari terapi antibiotik (Donlan & Costerton, 2002). Menurut Almalki & Varghese (2020) serta Andersen & Flores-Mireles (2020), pertumbuhan biofilm pada kateter dikaitkan dengan infeksi nosokomial saluran urin dan menyebabkan peningkatan kematian setiap tahunnya.

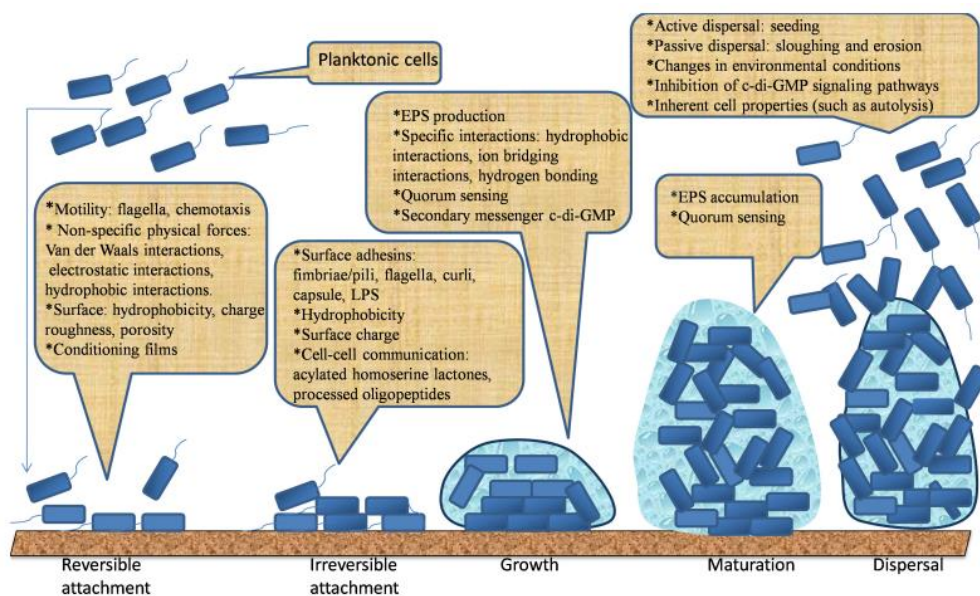
Menurut Hidayati & Liuwan (2019), terdapat banyak variasi morfologi biofilm tergantung pada konstituen mikroba yang dapat dipengaruhi oleh tempat tumbuh atau berkembangnya biofilm tersebut. Pada tahun 2019 lalu, ditemukan adanya pembentukan biofilm yang mulai resistensi terhadap antimikroba yang menyebabkan terjadinya kematian yang tinggi. Kelompok-kelompok bakteri ini disebut dengan SEKAPE yaitu *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp.*

Selain itu menurut beberapa penelitian, biofilm didefinisikan sebagai suatu asosiasi mikroorganisme di mana sel-sel mikroba yang membentuk koloni tersebut akan menempel satu sama lain pada permukaan hidup ataupun tidak hidup di dalam suatu matriks yang mikroba tersebut produksi yang disebut dengan *Extracellular Polymeric Substances* (EPS) (Hidayati & Liuwan, 2019). Menurut Homenta (2016), struktur biofilm sendiri bersifat heterogen baik di dalam ruang dan waktu. Hal ini sendiri akan terus berubah dikarenakan proses eksternal maupun internal. Matriks EPS sendiri dapat berbeda berdasarkan sifat kimia dan fisika, tetapi hal ini juga

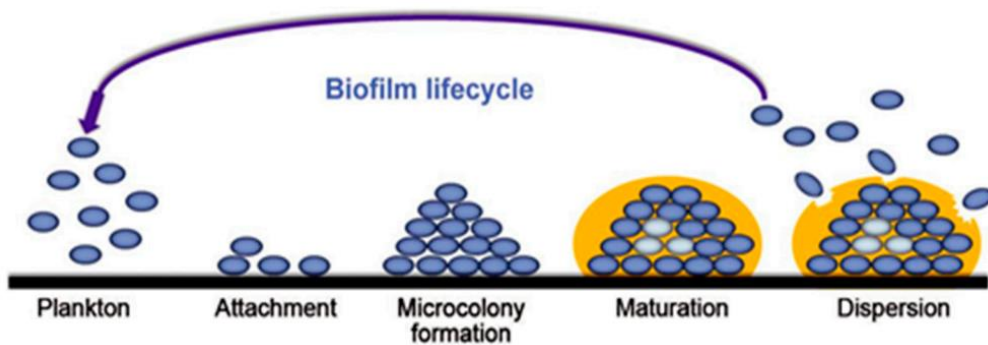
dapat bersifat polisakarida di mana beberapa polisakarida ini bersifat netral atau *polyanion* seperti EPS pada bakteri Gram negatif.

### 3. Mekanisme Pembentukan Biofilm

Proses pembentukan biofilm menurut Achinas *et al* (2019) dan Muhammad *et al* (2020) memiliki lima tahapan. Pada tahap pertama, sel-sel bakteri saling menempel pada permukaan substrat akibat pengaruh gaya *Van der Waals*. Pada tahap ini, proses perlekatan sel masih bersifat sementara, namun pada tahap kedua, sel-sel bakteri telah menempel secara permanen akibat terbentuknya material eksopolimer yang merupakan suatu senyawa perekat yang lebih kuat. Tahap ketiga ditandai dengan terbentuknya mikrokoloni dan biofilm mulai terbentuk. Sementara pada tahap keempat, biofilm yang terbentuk semakin banyak dan membentuk struktur tiga dimensi yang mengandung sel-sel terselubung dalam beberapa kelompok yang saling terhubung satu sama lainnya. Pada tahap terakhir, perkembangan struktur biofilm mengakibatkan terjadinya dispersi sel sehingga sel-sel tersebut lepas dari biofilm, menempel pada substrat baru dan membentuk biofilm yang baru (Achinas *et al.*, 2019 ; Muhammad *et al.*, 2020).



Gambar 1. Ilustrasi Mekanisme Pembentukan Biofilm (Muhammad *et al.*, 2020)



**Gambar 2. Ilustrasi Sederhana Mekanisme Pembentukan Biofilm (Achinas *et al.*, 2019)**

Keterangan:

- a. Sel-sel bakteri menempel pada permukaan (bersifat sementara).
- b. Terbentuknya material eksopolimer.
- c. Terbentuknya mikrokoloni dan biofilm mulai terbentuk.
- d. Biofilm terbentuk semakin banyak.
- e. Terjadinya dispersi sel sehingga sel-sel tersebut berpindah dan membentuk biofilm baru.

Pembentukan biofilm terjadi dengan syarat biofilm harus berada cukup dekat dengan suatu permukaan, yaitu dengan jarak sekitar 10-20 nm. Proses pembentukannya terdiri dari tiga tahap, yaitu perlekatan (*attachment*), pematangan (*maturation*), dan penyebaran (*dispersion*) (Achinas *et al.*, 2019). Pada tahapan yang pertama, mikroorganisme planktonik melekat pada suatu permukaan. Pada perlekatan awal, flagela dan pili tipe IV berperan penting dalam interaksi antara sel dan permukaan. Komponen tersebut sangat penting untuk memperkuat perlekatan koloni pada suatu permukaan (Achinas *et al.*, 2019 ; Muhammad *et al.*, 2020).

Pada patogen *Staphylococcus aureus*, langkah awal pembentukan biofilm adalah melekat pada human matrix proteins (*fibronectin*, fibrinogen, *vitronectin*, dan sebagainya). EPS akan diproduksi pada tahapan perlekatan selanjutnya. Komponen polisakarida dihasilkan dalam jumlah yang besar oleh biofilm dibandingkan dengan sel planktoniknya. Sekali lapisan pertama biofilm terbentuk, maka sel-sel yang ada didalamnya saling

berkomunikasi untuk merekrut sel yang sama sehingga terbentuk banyak lapisan hingga biofilm mengalami maturasi. Selama tahap maturasi, biofilm terus tumbuh sejalan dengan pertumbuhan koloni. Semakin lama biofilm semakin berkembang dengan penambahan ukuran dan perubahan bentuk (Muhammad *et al.*, 2020).

#### 4. Tanaman Lakum (*Causonis trifolia* L.)

Tanaman lakum merupakan tanaman yang tumbuh menjalar atau memanjat dengan tanaman lain sebagai penyangganya (Choudhary *et al.*, 2008). Diketahui bahwa seluruh bagian tanaman lakum memiliki aktivitas biologis sebagai antidiabetes (Kumar *et al.*, 2011), penyembuhan patah tulang (Reddy *et al.*, 2011), antidiabetes (Batra *et al.*, 2013), hiperlipidemia (Setiawan *et al.*, 2020), antitumor (Gaur *et al.*, 2010), antikanker, hipoglikemik, antivirus, antiprotozoal, diuretik (Perumal *et al.*, 2015), anemia, antiinflamasi, antimikroba (Prasetyo *et al.*, 2016), antibakteri (Y *et al.*, 2018), dan lain sebagainya.

Menurut Kumar *et al* (2011) dan Siregar *et al* (2021) klasifikasi ilmiah atau taksonomi dari tanaman Lakum (*Causonis trifolia* Linn.) adalah sebagai berikut:

|                |                                       |
|----------------|---------------------------------------|
| Kingdom        | : <i>Plantae</i>                      |
| Subkingdom     | : <i>Tracheobionta</i>                |
| <i>Phyllum</i> | : <i>Tracheophyta</i>                 |
| Superdivisi    | : <i>Spermatophyta</i>                |
| Divisi         | : <i>Magnoliophyta</i>                |
| Kelas          | : <i>Magnoliopsida</i>                |
| Subkelas       | : <i>Rosidae</i>                      |
| Ordo           | : <i>Vitales / Rhamnales</i>          |
| Famili         | : <i>Vitaceae</i>                     |
| Genus          | : <i>Cayratia</i>                     |
| Spesies        | : <i>Cayratia trifolia</i> (L.) Domin |



**Gambar 3. Tanaman Lakum (*Causonia trifolia* Linn.) (google.com)**



**Gambar 4. Tanaman Lakum (*Causonia trifolia* Linn.) (google.com)**



**Gambar 5. Daun Lakum (*Causonia trifolia* Linn.) (google.com)**

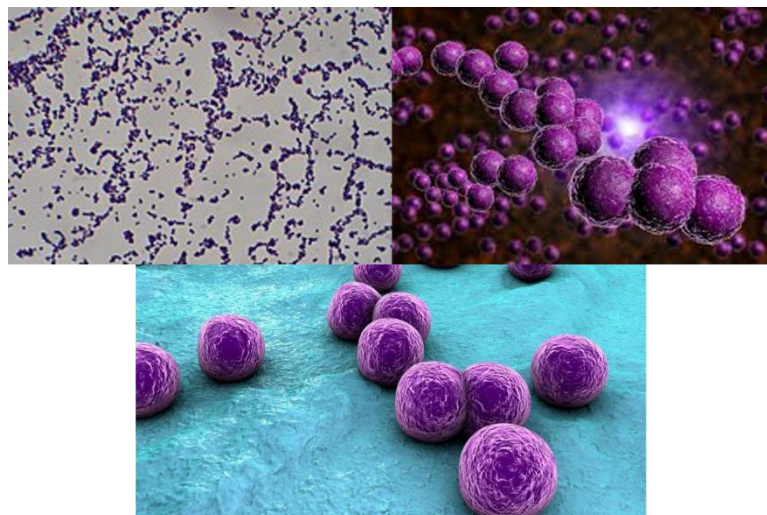
Diketahui bahwa daun lakum (*Causonis trifolia* L.) mengandung senyawa flavonoid (*cyanidin*) (Kumar *et al.*, 2011), terpenoid, steroid, squalene, nimbidin dan saponin (Setiawan *et al.*, 2020), antosianin, vitamin C (Prasetyo *et al.*, 2016), tanin, stilbenes (piceid, resveratrol, viniferin, ampelopsin), asam hidrosianat, delphinidin, kaempferol, *myricetin*, *quercetin*, triterpenes, epifriedelanol (Kumar *et al.*, 2011), dan lain sebagainya.

## 5. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* merupakan suatu bakteri Gram positif berbentuk bulat seperti anggur karena biasanya bakteri ini tersusun dalam bentuk menggerombol yang tidak teratur seperti anggur. Dalam pertumbuhan bakteri, ada beberapa tipe media *Staphylococcus aureus* untuk bertambah dengan cepat aktif melakukan metabolisme, fermentasi karbohidrat dan menghasilkan bermacam-macam pigmen dari warna putih hingga kuning gelap. *Staphylococcus aureus* cepat menjadi resisten terhadap beberapa antimikroba (Jawetz *et al.*, 2008).

Menurut Jawetz *et al* (2008), klasifikasi ilmiah atau taksonomi dari bakteri *Staphylococcus aureus* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Protozoa  
Divisio : *Schizomycetes*  
Class : *Schizomycetes*  
Ordo : *Eubacterialos*  
Family : *Micrococcaceae*  
Genus : *Staphylococcus*  
Species: *Staphylococcus aureus*



**Gambar 6. Bakteri *Staphylococcus aureus* (google.com)**

*Staphylococcus aureus* tumbuh dengan baik pada berbagai media bakteriologi dibawah suasana aerobik ataupun mikroaerofilik. Bakteri ini tumbuh dengan cepat pada temperatur 20–35°C. Selain itu

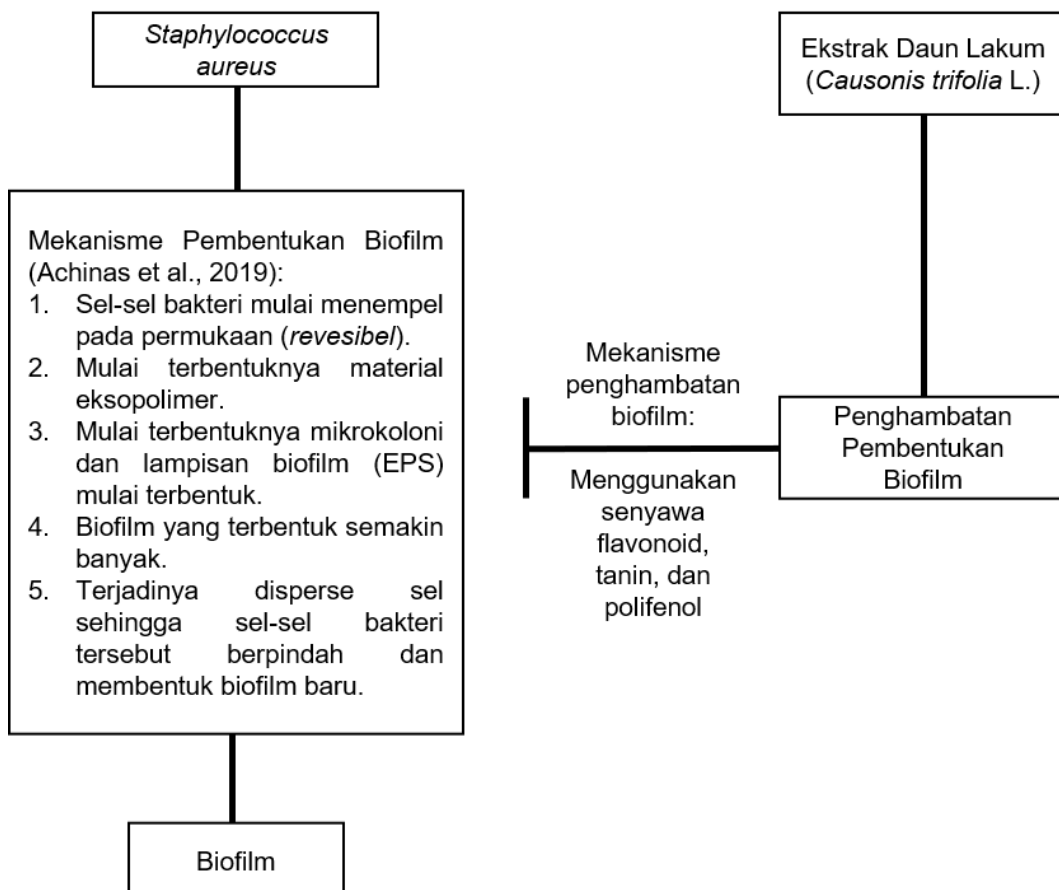


juga, koloni pada media padat berbentuk bulat, lambat dan mengkilat (Jawetz *et al.*, 2008).

*Staphylococcus aureus* memiliki 4 karakteristik khusus, yaitu faktor virulensi yang menyebabkan penyakit berat pada normal hast, faktor diferensiasi yang menyebabkan penyakit yang berbeda pada sisi atau tempat berbeda, faktor persisten bakteri pada lingkungan dan manusia yang membawa gejala karier, dan faktor resistensi terhadap berbagai antibiotik yang sebelumnya masih efektif (Taylor & Unakal, 2022). *Staphylococcus aureus* menghasilkan katalase yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen (Jawetz *et al.*, 2008).

## B. Kerangka Teori Penelitian

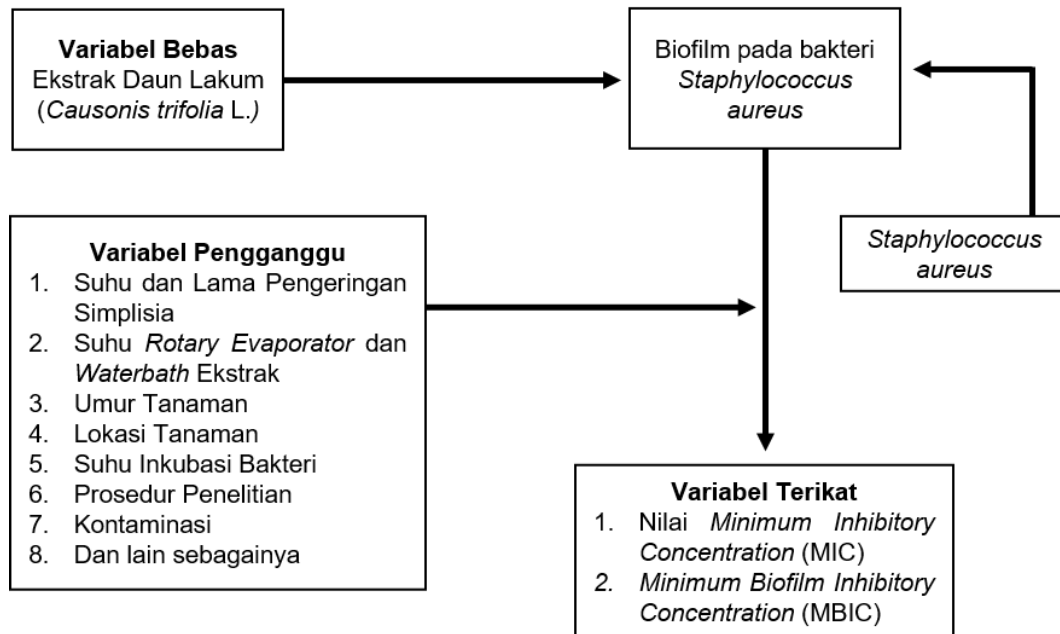
Penyusunan kerangka teori penelitian berdasarkan latar belakang dan tinjauan pustaka peneliti, maka disusunlah kerangka teori penelitian dalam bentuk gambar di bawah ini.



Gambar 7. Kerangka Teori Penelitian

### C. Kerangka Konsep Penelitian

Penyusunan kerangka konsep penelitian berdasarkan latar belakang dan tinjauan pustaka peneliti, maka disusunlah kerangka konsep penelitian dalam bentuk gambar di bawah ini.



Gambar 8. Kerangka Konsep Penelitian

### D. Hipotesis Penelitian (pada penelitian Analitik)

Ekstrak daun lakum (*Causonis trifolia*) memiliki aktivitas penghambatan sebagai antibiofilm pada bakteri monomikroba *Staphylococcus aureus* pada kateter secara *in vitro*.