



**INFEKSI OLEH BAKTERI PENGHASIL  
*EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL)*  
DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG:  
FAKTOR RISIKO TERKAIT PENGGUNAAN ANTIBIOTIK**

*INFECTION BY EXTENDED-SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)  
PRODUCING BACTERIA IN Dr. KARIADI HOSPITAL SEMARANG:  
RISK FACTOR RELATED TO THE USAGE OF ANTIBIOTIC*

**ARTIKEL ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat strata-1 kedokteran umum**

**AGNO PAJARIU  
G2A 006 007**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

**Infeksi Oleh Bakteri Penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*  
(ESBL) Di RSUP Dr. Kariadi Semarang:  
Faktor Risiko Terkait Penggunaan Antibiotik**

Agno Pajariu<sup>1</sup>, Stefani Candra Firmanti<sup>2</sup>, Bambang Isbandrio<sup>2</sup>

**ABSTRAK**

**Latar Belakang** : Pemberian antibiotik yang berlebihan terutama golongan cephalosporin dan fluoroquinolone dapat meningkatkan kejadian infeksi oleh bakteri penghasil *extended spectrum β-lactamases* (ESBL). Delapan puluh persen pasien rawat inap di RSUP Dr. Kariadi mendapatkan terapi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antibiotika terutama golongan cephalosporin dan fluoroquinolone terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

**Metode** : Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol, yang melibatkan pasien hasil kultur dan sensitivitas ESBL positif sebagai kelompok kasus dan ESBL negatif dimasukkan sebagai kelompok kontrol. Riwayat penggunaan antibiotik selama rawat inap di RSUP Dr. Kariadi ditelusuri dalam rekam medis secara retrospektif. Data dianalisis menggunakan uji *chi-square* atau uji alternatif fisher dilanjutkan dengan perhitungan *odd ratio*.

**Hasil** : Dari 141 pasien (57,4% dengan *E. coli*, 21,3% dengan *Enterobacter Sp.* dan 21,3% dengan *Klebsiella sp.*), 70 pasien masuk dalam kelompok kasus dan 71 masuk ke kontrol. Analisis bivariat menunjukkan bahwa riwayat penggunaan antibiotik secara umum ( $p=0,100$ ), golongan cephalosporin ( $p=0,355$ ), golongan fluoroquinolone ( $p=0,795$ ) dan antibiotik dalam terapi kombinasi ( $p=0,448$ ) tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL. Riwayat penggunaan ampicillin ( $p=0,027$ , OR=2,7, CI=1,097-6,773) dan gentamycin ( $p=0,011$ , OR=4,1, CI=1,304-13,445) memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.

**Kesimpulan**: Pada penelitian ini riwayat penggunaan antibiotik secara umum, golongan cephalosporin dan golongan fluoroquinolone dan dalam terapi kombinasi bukan merupakan faktor risiko penyebab infeksi oleh bakteri penghasil ESBL. Riwayat penggunaan ampicillin dan gentamycin merupakan faktor risiko penyebab infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.

**Kata kunci**: ESBL, antibiotik, cephalosporin, fluoroquinolone

<sup>1</sup>Mahasiswa program pendidikan S-1 Kedokteran umum FK Undip

<sup>2</sup>Staf pengajar Bagian Mikrobiologi FK Undip, Jl Dr. Sutomo No. 18 Semarang

***Infection By Bacteria Producing Extended-Spectrum Beta-lactamase  
(ESBL) At Dr. Kariadi Hospital:  
Risk Factors Related to Use of Antibiotics***

*Agno Pajariu<sup>1</sup>, Stefani Candra Firmanti<sup>2</sup>, Bambang Isbandrio<sup>2</sup>*

***ABSTRACT***

***Background:*** Excessive use of antibiotics, especially cephalosporin and fluoroquinolone classes can increase the incidence of infection by bacteria producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL). Eighty percent of patients hospitalized at Dr. Kariadi hospital receive antibiotic therapy. This study aimed to determine the relationship prior use of antibiotics, especially cephalosporin and fluoroquinolon class on the incidence of infection by ESBL producing bacteria in Dr. Kariadi Hospital.

***Methods:*** This study was a case control study, involving patients with culture and sensitivity results that ESBL positive as case group and ESBL negative result as the control group. Historical use of antibiotics during hospitalization in Dr. Kariadi traced in medical records retrospectively. Data were analyzed using chi-square test or fisher alternative test followed by odd ratio calculation.

***Results:*** a total of 141 patients (57.4% with *E. coli*, 21.3% with *Enterobacter Sp.* and 21.3% with *Klebsiella sp.*), 70 patients are included into the case group and 71 into the control group. Bivariate analysis showed that a history of antibiotic use in general ( $p = 0.100$ ), cephalosporin group ( $p = 0.355$ ), fluoroquinolone group ( $p = 0.795$ ) and combination in antibiotics therapy ( $p = 0.448$ ) did not have a significant relationship with the incidence of infection by bacteria ESBL producers. Historical use of ampicillin ( $p = 0.027$ , OR = 2.7, CI = 1.097 to 6.773) and Gentamycin ( $p = 0.011$ , OR = 4.1, CI = 1.304 to 13.445) has a significant relationship with the incidence of infection by ESBL-producing bacteria.

***Conclusion:*** In this study, a history of antibiotic use in general, cephalosporin and fluoroquinolone class in combination therapy is not a risk factor for infection by ESBL-producing bacteria. Prior use of Ampicillin and Gentamycin is a risk factor for infection by bacteria producing ESBL.

***Key word:*** ESBL, antibiotic, cephalosporin, fluoroquinolone

<sup>1</sup>Undergraduate student, Medicine Faculty Diponegoro University Semarang

<sup>2</sup>Staf of Microbiologi Laboratory, Medicine Faculty Diponegoro University Semarang

## PENDAHULUAN

Dalam beberapa dekade terakhir infeksi yang diakibatkan oleh bakteri penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) meningkat<sup>1,2,3</sup>. Di Indonesia sendiri, terutama di RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama kurun waktu 2004-2005 didapatkan proporsi bakteri penghasil ESBL sebesar 50,6% berdasarkan tes skrining awal.<sup>1</sup> Infeksi oleh bakteri memberikan akibat yang signifikan bagi pasien rawat inap dikarenakan pilihan terapi infeksi untuk bakteri penghasil ESBL sangat terbatas dan infeksi oleh bakteri ini menyebabkan angka mortalitas yang lebih tinggi pada pasien rawat inap.<sup>3</sup>

ESBL merupakan enzim yang dapat menghidrolisis penicillin, cephalosporin generasi I, II, III dan aztreonam (kecuali cephamycin dan carbapenem).<sup>1,2</sup> ESBL berasal dari  $\beta$ -laktamase yang termutasi. Mutasi ini menyebabkan peningkatan aktivitas enzimatik  $\beta$ -laktamase sehingga enzim ini dapat menghidrolisis cephalosporin generasi III dan aztreonam.<sup>4</sup>

Penggunaan antibiotika golongan cephalosporin generasi III secara luas untuk pengobatan infeksi di rumah sakit disebutkan menjadi salah satu faktor risiko infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.<sup>4</sup> Selain resisten terhadap antibiotika golongan cephalosporin, bakteri penghasil ESBL juga sering menunjukkan resistensi pada penggunaan fluoroquinolone.<sup>4,5,6</sup> Selain penggunaan antibiotika secara berlebihan, pasien dengan penyakit berat, LOS (*Length of Stay*) yang lama dan dirawat dengan alat-alat medis yang sifatnya invasif (kateter urin, kateter vena dan endotracheal tube) untuk waktu yang lama juga merupakan risiko tinggi untuk terinfeksi oleh bakteri penghasil ESBL.<sup>4</sup>

Dari data penelitian yang telah dilakukan di RSUP Dr.Kariadi diketahui bahwa antibiotika cephalosporin dan fluoroquinolone banyak digunakan sebagai pengobatan pasien rawat inap.<sup>7</sup> Akan tetapi data penelitian tentang hubungan antara pemberian antibiotika golongan cephalosporin dan fluoroquinolone terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL di Indonesia terutama di

RSUP Dr. Kariadi Semarang masih belum diketahui. Oleh karena itu, hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol, yaitu studi yang membagi subjek penelitian ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Pengumpulan data penelitian dimulai dari pemeriksaan kultur dan sensitivitas pasien rawat inap RSUP Dr. Kariadi di Laboratorium Mikrobiologi FK. Undip Semarang. Sampel dari pasien dikultur dengan menggunakan media Mac Conkey yang kemudian di cat dengan menggunakan pengecatan Gram. Hasil kultur yang berupa bakteri bentuk batang Gram negatif, di lakukan tes dengan menggunakan tes oksidase. Famili *Enterobacteriaceae* ditandai dengan hasil tes oksidase negatif. Sampel yang berupa family *Enterobacteriaqceae* di uji sensitivitasnya dengan menggunakan *double disk synergy test* untuk menentukan apakah bakteri termasuk penghasil ESBL atau bukan. Selanjutnya sampel yang menunjukkan ESBL positif dimasukkan ke dalam kasus dan ESBL negatif dimasukkan ke dalam kontrol. Kemudian penelitian di lanjutkan ke bagian Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi untuk menelusuri faktor risiko. Data yang diperoleh selanjutnya diolah dan dianalisis untuk mencari hubungan antara faktor risiko dengan kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.

## **HASIL PENELITIAN**

Penelitian dilakukan pada pasien rawat inap yang diperiksa kultur dan sensitivitas di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang selama Januari sampai Juli 2010 didapatkan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 141 pasien yang terdiri dari 70 kasus dan 71 kontrol. Karakteristik sampel ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik sampel

Karakteristik	Kasus (ESBL+) n = 70	Kontrol (ESBL-) n = 71	p
Jenis kelamin			
Laki - laki	42%	58%	0,053
Perempuan	58%	42%	0,053
Rerata usia	30,4	37,6	0,118
System yang terkena			
Vascular	24	20	0,433
Gastrointestinal	11	12	0,849
Pernafasan	11	9	
Urogenitalia	10	7	0,420
Saraf	2	7	0,089
Muskuloskeletal	4	3	0,492
Keganasan	8	13	0,251

\* nilai p berasal dari uji fisher dimana nilai *expected* <5 lebih dari 20%

Dari total sampel yang dilibatkan dalam penelitian ini, bakteri *Enterobacteriaceae* penyebab infeksi terbanyak adalah *Escherichia coli* (57,4%) diikuti oleh *Enterobacter sp.*(21,3%) dan *Klebsiella sp.* (21,3%) seperti yang terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Pola distribusi *Enterobacteriaceae* pada sampel penelitian

Jenis Kuman	Kasus(ESBL+) n = 70	Kontrol(ESBL-) n = 71	P	Jumlah n = 141
<i>Escherichia coli</i>	44	37	0,197	81(57,4%)
<i>Enterobacter. sp</i>	15	15	0,965	30(21,3%)
<i>Klebsiella. sp</i>	11	19	0,109	30(21,3%)

Tabel 1 dan 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara karakteristik sampel dan jumlah dari masing-masing bakteri *Enterobacteriaceae* dalam kelompok kasus dan kontrol.

Dari data yang dikumpulkan dalam penelitian ini didapatkan bahwa 80% pasien telah menerima antibiotik sebelum dilakukan pemeriksaan kultur dan

sensitivitas kuman. Dari 80% pasien tersebut 49% pasien menerima cephalosporin, 18% menerima fluoroquinolone, 41% pasien menerima antibiotik golongan lain selain cephalosporin dan fluoroquinolone dan 54% pasien mendapatkan antibiotik kombinasi. Hal tersebut ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi antibiotik yang diberikan pada pasien rawat inap

Golongan Antibiotik	ESBL+	ESBL-	P	OR	CI 95%(lower-upper)
Riwayat penggunaan Ab	60(53%)	53(47%)	0,100	2	0,865-4,800
Cephalosporin	37(53,6%)	32(46,4%)	0,355	1,4	0,705-2,650
Ceftriaxone	22(53,6%)	19(46,3%)	0,542	1,3	0,605-2,599
Cefotaxim	15(53,6%)	13(46,4%)	0,643	1,2	0,531-2,788
Ceftazidime	1(25%)	3(75%)	0,620*	0,3	0,033-3,273
Cefixime	0(0%)	1(100%)	0,504*	0	
Cefepime	1(100%)	0(0%)	0,496*	0	
Fluorokuinolone	13(52%)	12(48%)	0,795	1,1	0,472-2,633
Ciprofloxacin	12(50%)	12(50%)	0,970	1,0	0,423-2,499
Levofloxacin	1(100%)	0(0%)	0,496*	0	0,743-2,860
Antibiotik lain	32(55,1%)	26(44,9%)	0,273	1,4	0,743-2,860
Ampicilin	18(69,2%)	8(30,8%)	0,027	2,7	1,097-6,773
Amikacin	1(25%)	3(75%)	0,620*	0,3	0,033-3,237
Amoksisilin	0(0%)	1(100%)	0,504	0	
Clindamycin	1(50%)	1(50%)	1,000*	1,0	0,062-16,545
Doksisiklin	1(100%)	0(0%)	0,496*	0	
Fosfomycin	0(0%)	1(100%)	1,000*	0	
Gentamycin	14(77,7%)	4(22,2%)	0,011	4,1	1,304-13,445
lincomycin	0(0%)	1(100%)	1,000*	0	
Trobamycin	0(0%)	1(100%)	1,000*	0	
Meropenem	3(100%)	0(0%)	0,120*	0	
Chloramfenicol	2(40%)	3(60%)	1,000*	0,6	0,108-4,117
Cotrimoxazole	0(100%)	1(100%)	1,000*	0	
Metronidazole	7(46,6%)	8(53,3%)	0,512	0,8	0,299-2,558
Ab Kombinasi	29(53,7%)	25(46,3%)	0,448	1,3	0,659-2,571

OR = odd ratio, CI = confidence interval

\* nilai p berasal dari uji fisher dimana nilai *expected* <5 lebih dari 20%

Berdasarkan analisis bivariat terhadap penggunaan antibiotik pada kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL dari kelompok kasus dan kelompok kontrol didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna pada kedua kelompok pada riwayat penggunaan antibiotik secara umum, dan secara khusus pada golongan cephalosporin, fluoroquinolone, antibiotik golongan lain

(selain ampicilin dan gentamisin) dan antibiotika kombinasi ( $p > 0,05$ ). Akan tetapi ditemukan adanya hubungan yang bermakna pada penggunaan ampicillin dan gentamycin ( $p < 0,05$ ) terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.

## **PEMBAHASAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antibiotika terutama golongan cephalosporin dan fluoroquinolone terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa riwayat penggunaan antibiotik secara umum (kecuali ampicillin dan gentamycin), dan secara khusus golongan cephalosporin, fluoroquinolone dan antibiotik dalam terapi kombinasi pada pasien rawat inap bukan merupakan faktor risiko kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL. Dari semua variabel yang diuji, riwayat penggunaan ampicillin dan gentamycin pada pasien rawat inap merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian infeksi oleh ESBL.

Hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan karena antibiotik secara umum, dan antibiotik golongan cephalosporin dan fluoroquinolone secara khusus banyak digunakan sebagai terapi empirik pada hampir seluruh pasien secara tidak rasional sehingga tidak dapat dilihat adanya perbedaan yang signifikan akan hubungan penggunaan antibiotik tadi dengan kejadian infeksi oleh bakteri khususnya di RSUP Dr. Kariadi Semarang.<sup>8</sup> Hal lain yang menyebabkan hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya adalah dalam penelitian ini riwayat penggunaan antibiotik sebelum pasien dirawat tidak diketahui dan dapat menjadi variabel pengganggu yang tidak dapat dikendalikan karena keterbatasan informasi yang hanya didapatkan dari rekam medis pasien.

Temuan menarik yang didapatkan dari penelitian ini adalah riwayat penggunaan ampicillin dan gentamycin yang memiliki hubungan bermakna terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL. Ampicillin dan



gentamycin banyak digunakan sebagai terapi empirik pada pasien neonatus dan anak. Temuan ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh V. Crivaro, et al, pada penelitian tersebut disebutkan bahwa penggunaan ampicillin dan gentamycin memiliki efek yang serupa dengan penggunaan cephalosporin generasi III dalam kaitannya dengan infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.<sup>9</sup> Lopez corero di spanyol, telah melakukan study kasus pada bayi yang dilahirkan oleh ibu yang mengkonsumsi ampicillin dan gentamycin selama antepartum, didapatkan bahwa ampicillin dan gentamycin berpengaruh terhadap kejadian infeksi oleh ESBL.<sup>10</sup>

Meskipun penggunaan antibiotik secara umum dan secara khusus golongan cephalosporin, fluorokuinolon dan antibiotika dalam terapi kombinasi tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL, pengawasan dan kebijakan terhadap penggunaan antibiotik yang rasional tetap dibutuhkan. Temuan tentang riwayat penggunaan ampicillin dan gentamycin sebagai faktor risiko penyebab kejadian infeksi oleh ESBL memperingatkan mengenai pentingnya pengawasan dan evaluasi terhadap standar operasional prosedur tata laksana penyakit infeksi, ampicillin dan gentamycin rutin diberikan sebagai terapi empirik karena dianggap paling aman. Namun bila penggunaannya tidak diawasi, dapat meningkatkan seleksi resistensi penghasil ESBL.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Bambang Isbandrio Sp. MK(K), dr. Stefani Candra Firmanti dan dr. Rebriarina Hapsari atas segala bimbingannya, juga kepada dr. Purnomo Hadi M. Si dan dr. Herniah Asti W, Sp. PK atas segala masukan yang diberikan, seluruh staf Laboratorium Mikrobiologi FK. Undip, seluruh staf bagian Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang turut membantu dan mendukung penelitian ini sehingga dapat diselesaikan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Winarto. Prevalensi Kuman ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase) dari

Material Darah di RSUP Dr. Kariadi Tahun 2004-2005. Semarang: Media Medika Indonesia. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2009 ; 260 – 67.

2. Arnita. The 8,th Jakarta Antimicrobial Update 2007[homepage terdapat di internet]. Juni 2007; 3(11) [dikutip 30 Januari 2010]. Didapat dari: <http://www.majalah-farmaciacom>

3. Emily P. Hyle, Adam D. Lipworth, Theoklis E. Zaotis, Nachamkin. Irvin, Neil

O. Fishman, Warren B. Bilker, et al. Risk Factor for Increasing Multidrug Resistance among Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. Chicago Journal [serial terdapat di internet]. 1 mei 2005 [dikutip 31 januari 2010]. Didapat dari: <http://www.journals.uchicago.edu>

4. David L. Paterson, Robert A. Bonomo. Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamases: a

Clinical Update. American Society For Microbiology [serial online]. 2005 [dikutip 31 januari 2010]. Didapat dari: <http://cmr.asm.org>

5. Loh. Li-Cher, Hanim. Nor Izran bt Abdul Samad, Masayuni. Rosdara bt Mohd

Sani, et all. Hospital Outcomes Of Adult Respiratory Tract Infection With Extended-Spectrum B-Lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae*. Malaysian journal of medical sciences. July 2007;14(2):36 – 40.

6. Szabo. Dora, Kocsis. Bela, Rokusz. Laszlo, et all. First Detection Of Plasmid-

Mediated Quinolone Resistance Determinants qnrA, qnrB, qnrS and aac (6<sup>1</sup>)-*ib-cr* in Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-Producing (ESBL) Enterobacteriaceae in Budapest Hungary. England: Journal Of Antimicrobial Chemotherapy [serial online]. 13 May 2008[dikutip 1 februari 2010]; 630-32. Didapat dari:

<http://jac.oxfordjournals.org>

7. Lestari. Endang Sri, Severin. Juliette Astrid. Antimicrobial Resistance In Indonesia: Prevalence, Determinats And Genetic Basis. Rotterdam: Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam. 2009; 172 - 252.

8. Yuniftiadi Fajar. Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik di *Intensive Care*

*Unit* di RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode Juli-Desember 2009. Semarang. Universitas Diponegoro.2010.

9. V. Crivaro, M. Bagattini, M.F. Salza, F. Raimondi, F.Rossano, M.Triassi, et

al. Risk Factors for Extended-Spectrum B-lactamase-Producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumonia* acquisition in a Neonatal Intensive Care Unit. Journal of Hospital Infection[serial online]. 2007 [dikutip 12 Agustus 2010]; 67,135-41.

10. Lopez-Cerero. Lorena, De Cueto. Marina, Saenz. Carlos, Navarro. Delores,

Velasco. Carmen, Rodriguez-Bano. Jesus, et al. Neonatal sepsis caused by a CTX-M-32-producing *Escherichia coli* isolate. Journal of Medical Microbiologi (2008), 57, 1303-1305.