



## Prevalensi Kuman ESBL (*Extended Spectrum Beta Lactamase*) dari Material Darah di RSUP Dr. Kariadi Tahun 2004-2005

Winarto \*

### ABSTRACT

*Prevalence of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL)-bacteria of Blood Isolates in Dr. Kariadi Hospital Semarang 2004–2005*

**Background:** Prevalence of ESBL bacteria varies among hospitals, which its resistance could be spread to other bacteria; causes infections with a high morbidity and mortality. There were no data of ESBL prevalence and its distribution within Dr. Kariadi hospital wards. Objective of the study were to determine the prevalence, distribution and antibiotic sensitivity pattern of ESBL bacteria in Dr. Kariadi hospital.

**Methods:** Retrospective study was used on laboratory records of in-patients at Clinical Microbiology Laboratory during 2004–2005. Blood culture was inoculated into BACTEC bottle medium, incubated at 37<sup>0</sup>C, isolated, identified and examined for antibiotic susceptibility by Kirby-Bauer method. Inclusion criteria were gram negative bacteria subjected to ESBL screening by cefotaxime, ceftazidime or ceftriaxone disc. Samples without clinical informations were excluded.

**Results:** Four thousand three hundred and fifty blood samples were examined during 2 years periode with culture positive rate was 34.76% consist of gram negative bacteria 59.6% in which ESBL bacteria was 50.6%. ESBL bacteria significantly high recovered from intensive wards. Predominance bacteria were *Ps. aeruginosa* (50.9%), *E. aerogenes* (37.5%) and *E. coli* (8.7%). Sensitivity patterns to meropenem >82.2%, quinolone >65.6% except *Ps. aeruginosa* 52.5%, fosfomisin >74% except *Ps. aeruginosa* 15.5%, amikacin >82% except *Ps. aeruginosa* 20.6%.

**Conclusions:** Bacterial culture positive rate was 34.76% with predominance bacteria was gram negative bacteria (59.6%), in which ESBL detected in 50.6%. The most predominance bacteria were *Ps. aeruginosa*, *E. aerogenes* and *E. coli*. Antibiotic sensitivity patterns mostly sensitive to meropenem, aminoglycoside and quinolone.

**Keywords:** ESBL, intensive wards, meropenem

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Prevalensi kuman ESBL berbeda diberbagai rumah sakit, mempunyai gen penyandi di plasmid yang mudah dipindahkan ke kuman lain dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Di RSUP Dr. Kariadi belum ada data komprehensif tentang prevalensi dan distribusi kuman ESBL. Maksud penelitian untuk memberikan gambaran tentang prevalensi, distribusi dan pola kepekaan kuman ESBL.

**Metode:** Penelitian bersifat retrospektif menggunakan catatan pemeriksaan darah pasien rawat inap yang dikultur menggunakan BACTEC di Laboratorium Mikrobiologi Klinik tahun 2004-2005. Tes kepekaan menggunakan metode Kirby-Bauer. Kriteria inklusi ialah kuman gram negatif yang resisten terhadap salah satu atau lebih dari disk antibiotika cefotaxim, ceftazidime dan cefipim, sedang kriteria eksklusi adalah keterangan klinik yang tidak lengkap.

**Hasil:** Didapat 4.350 sampel, yang tumbuh kuman sebanyak 1.512 (34,76%) terdiri dari kuman gram positif 611 (40,4%) dan kuman gram negatif 901 (59,6%), diantaranya kuman ESBL sebanyak 456 (50,6%). Kuman ESBL di ruang perawatan intensif lebih banyak dibandingkan ruang non-intensif ( $p=0,00$  chi square test). Prevalensinya adalah *Ps. aeruginosa* (50,9%), *E. aerogenes* (37,5%), *E. coli* (8,7%), *K. pneumoniae* (1,5%), *A. baumini* (1,1%) dan *E. clocae* (0,3%). Sensitifitas kuman terhadap antibiotika: meropenem >82,2%, kuinolon >65,6% kecuali *Ps. aeruginosa* 52,5%, fosfomisin >74% kecuali *Ps. aeruginosa* 15,5%, amikasin >82% kecuali *Ps. aeruginosa* 20,6%.

**Simpulan:** Hasil kultur positif 34,76%, kuman ESBL didapatkan 50,9% dengan dominan *Ps. aeruginosa*, *E. aerogenes* dan *E. coli*. Kuman ESBL di ruang perawatan intensif lebih banyak, dengan sensitifitas antibiotika yang masih baik ialah meropenem, aminoglikosida dan kuinolon.

---

\* Bagian Mikrobiologi / SMF Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran UNDIP – RSUP Dr Kariadi Semarang, Jl. Dr. Sutomo 16 Semarang

## PENDAHULUAN

Kuman ESBL (*Extended Spectrum Beta Lactamase*) adalah kuman yang memproduksi enzim yang dapat menghidrolisis penisilin, sefalosporin generasi pertama, kedua, ketiga dan aztreonam (kecuali cefamycin dan carbapenem) dimana aktivitas enzim dapat dihambat oleh penghambat  $\beta$  lactam. Gen pengkode ESBL berada di plasmid yang mudah dipindahkan ke kuman lain sehingga terjadi penyebaran resistensi.<sup>1</sup> Kuman yang paling banyak memproduksi ESBL adalah kuman famili *Enterobacteriaceae*, terutama *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*.<sup>2</sup> Sefalosporin generasi ketiga yang dipasarkan tahun 1980-an semula ditujukan untuk mengatasi kuman resisten penghasil  $\beta$ -lactamase, mempunyai efek nefrotoksik yang lebih kecil dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin sehingga lebih disenangi dan banyak digunakan.<sup>1</sup> Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam secara luas diduga menjadi penyebab utama terjadinya mutasi sehingga muncul kuman ESBL.<sup>1,2</sup> Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa kuman ESBL menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kuman non-ESBL.<sup>1,2,3</sup>

Publikasi pertama tentang  $\beta$ -lactamase yang dapat menghidrolisis *extended spectrum cephalosporin* pada tahun 1983. Enzim ini diantaranya ialah TEM1, TEM2 dan SHV1 (*sulphydril variable*). Tahun 1983 ditemukan tipe SHV-2 dari kuman *Klebsiella ozaenae* yang berbeda dengan tipe SHV-1 sebelumnya. Dari analisis selama 15 tahun dari SHV-2 yang didapatkan diberbagai benua, menunjukkan bahwa yang bertanggung jawab atas munculnya SHV-2 ini adalah adanya *selection pressure* dari sefalosporin generasi ke-3 yang sampai Juli 2006 telah dapat diidentifikasi 335 ESBL.<sup>1,4</sup> Pembatasan penggunaan sefalosporin generasi ketiga dikombinasikan dengan tindakan penanganan infeksi (*infection control measures*) dapat menurunkan frekuensi ESBL.<sup>1,2</sup>

Faktor risiko terjadinya kolonisasi kuman ESBL pada manusia ialah lama pemakaian antibiotika, lama perawatan di ICU/rumah sakit, instrumentasi/kateterisasi dan penyakit berat (*severe illness*).<sup>1,2</sup> Secara epidemiologi, ESBL didapatkan di berbagai negara di dunia dengan prevalensi yang berbeda tergantung dari pola pemakaian antibiotika. Tahun 1988 di Asia, kuman ESBL didapatkan sebesar 5–8% dan Indonesia sebesar 12–24%.<sup>1</sup> Penelitian SENTRY tahun 1998-1999 didapatkan prevalensi kuman ESBL di Hongkong *E.coli* 13%, *K. pneumoniae* 8%; di Filipina *E.coli* 13%, *K. pneumoniae* 31%, *Enterobacter* 1,8%, di Singapura *K. pneumoniae* 18%, dan tahun 2004 prevalensi *E.coli* ESBL di Surabaya sebesar 10,8%.<sup>5,6</sup> Di RSUP Dr. Kariadi Semarang belum ada data yang menggambarkan prevalensi

ESBL dengan sumber data yang cukup banyak sehingga besaran masalah tentang prevalensi kuman ESBL di berbagai ruang perawatan beserta gambaran pola kepekaan terhadap antibiotika belum diketahui.

Maksud dari tulisan ini adalah menyajikan data tentang prevalensi kuman ESBL di RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk meningkatkan kewaspadaan tentang keberadaan kuman ESBL beserta kemungkinan faktor risiko yang menyebabkannya, sehingga klinisi dan manajemen dapat melakukan tindakan untuk mencegah/mengatasinya, baik pada saat pengobatan pasien secara individu maupun penanganan secara menyeluruh di rumah sakit.

## METODE

Data diambil secara retrospektif dari hasil pemeriksaan kultur darah pasien rawat inap yang dikerjakan di laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2004–2005. Darah pasien diambil secara aseptis di vena kubiti mediana sebanyak 3–10 ml untuk pasien dewasa dan 0,5–5 ml untuk pasien bayi dan anak, kemudian dimasukkan ke dalam botol BACTEC untuk dewasa dan BACTEC *Peds* untuk bayi dan anak, diinkubasikan diinkubator BACTEC pada suhu 37°C semalam. Botol yang menunjukkan pertumbuhan kuman kemudian dilakukan pengecatan gram dan dilakukan isolasi primer di medium pelat agar darah dan *Mc Conkey*, dieramkan pada suhu 37°C semalam. Koloni terpisah yang tumbuh dicat Gram dan diidentifikasi menggunakan tes biokimia dan tes mini API.<sup>7,8</sup>

Koloni terpisah (*isolated colony*) diambil dan dilarutkan pada medium *Brain Heart Infusion broth* dengan kekeuhan Mc Farland 0,5 kemudian dilakukan tes kepekaan terhadap antibiotika dengan cara difusi kertas cakram pada media pelat agar Muller Hinton menurut Kirby Bauer, dieramkan semalam pada suhu 37°C untuk menilai zona hambatan disekitar kertas cakram antibiotika.<sup>7,8</sup> Kriteria inklusi sebagai kuman ESBL adalah kuman bentuk batang gram negatif yang resisten terhadap salah satu atau lebih dari kertas cakram (*disk*) antibiotika cefotaxim, ceftazidime dan cefipim. Kuman *Salmonella typhi* dan ketidaklengkapan data bangsal perawatan digunakan sebagai kriteria eksklusi.

## HASIL

Selama dua tahun sampel darah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 4.350, didapatkan steril sebanyak 2.813 (65,24%) sampel dan yang tumbuh kuman 1.512 (34,76%), yang terdiri dari 611 (40,4%) tumbuh kuman gram positif dan 901 (59,6%) tumbuh kuman gram negatif.

Pada tabel 1 terlihat bahwa kuman terbanyak adalah *P. aeruginosa* (49,2%) dan *E. aerogenes* (39%) sedangkan

kuman yang sedikit adalah *Proteus sp* (0,2%), *Providencia sp* (0,2%) dan *E. colacae* (0,1%). Diantara kuman gram negatif, kuman ESBL didapatkan sebanyak 50,6% (456/901) dan kuman non ESBL sebesar 49,4% (445/901).

Tabel 1. Distribusi kuman ESBL di antara kuman gram negatif semua isolat

	ESBL		Total
	ESBL	Non ESBL	
<i>Ps. Aeruginosa</i>	231	212	443 (49,2%)
<i>Ent. aerogenes</i>	171	180	351 (39%)
<i>E. coli</i>	40	36	76 (8,5%)
<i>K. pneumoniae</i>	7	7	14 (1,6%)
<i>A. baumannii</i>	5	6	11(1,2%)
<i>Proteus sp.</i>	0	2	2 (0,2%)
<i>Providencia sp</i>	0	2	2 (0,2%)
<i>E. cloacae</i>	1	0	1 (0,1%)
Total	456	445	901(100%)

Distribusi kuman ESBL pada berbagai ruang perawatan dapat dilihat pada tabel 2. Di ruang perawatan intensif yang terdiri dari ICU, PICU, NICU, HND dan BBRT didapatkan kuman ESBL lebih banyak secara bermakna dibandingkan kuman non-ESBL kecuali di BBRT ( $p=0,00$  – *Chi square test*). Sedangkan di ruang perawatan non intensif, kuman ESBL (39,3%) didapatkan lebih

sedikit secara bermakna dibandingkan kuman ESBL ( $p=0,00$  – *Chi square test*).

Secara rinci distribusi jenis kuman ESBL berdasarkan tempat perawatan dapat dilihat pada tabel 3. Kuman *Ps. aeruginosa* sebesar 50,9%, *E. aerogenes* sebesar 37,5%, *E. coli* sebesar 8,7%, *K. pneumoniae* sebesar 1,5%, *A. baumannii* sebesar 1,1% dan *E. cloacae* sebesar 0,3%. Kuman ESBL didapatkan di ruang perawatan non-ICU sebanyak 26,5% sedangkan pada ruang perawatan intensif yang terdiri dari NICU, PICU, HND, BBRT dan ICU sebanyak 73,5%. Diantara ruang intensif, terlihat bahwa frekuensi terbesar ditemukan secara berurutan di BBRT (29,2%), PICU (18,6%) dan NICU (10,5%) sedangkan di HND dan ICU di bawah 9%.

Kuman ESBL resisten terhadap antibiotika golongan  $\beta$ -laktam sehingga antibiotika tersebut tidak efektif untuk membunuh kuman ESBL. Antibiotika yang masih efektif untuk kuman ESBL ialah dari golongan carbapenems, terutama meropenem dan beberapa generasi baru.<sup>1,2</sup> Aminoglikosida dan fluoro kuinolon juga dilaporkan mempunyai efek yang baik terhadap kuman ESBL (2). Data tentang pola sensitifitas kuman ESBL terhadap aztreonam dan kuinolon dapat dilihat pada tabel 4. Sebagian besar kuman ESBL masih sensitif terhadap meropenem, sedangkan terhadap kuinolon masih mempunyai sensitifitas yang cukup kecuali *P. aeruginosa*.

Tabel 2. Distribusi kuman ESBL dan non ESBL berdasarkan tempat perawatan

Ruang Perawatan	Kuman		Total
	ESBL	Non ESBL	
ICU	31 (67,4%)	15 (32,6%)	46 (100%)
PICU	85 (64,4%)	47 (35,6%)	132 (100%)
NICU	48 (63,2%)	28 (36,8%)	76 (100%)
HND	38 (61,3%)	24 (38,7%)	62 (100%)
BBRT	133 (44,0%)	169 (56%)	302 (100%)
Non ICU	121 (39,3%)	187 (60,7%)	308 (100%)
Jumlah	456 (49,3%)	470 (50,7%)	926 (100%)

$p = 0,00$

Tabel 3. Distribusi dan pola urutan terbanyak kuman ESBL berdasarkan tempat perawatan

Kuman	Tempat perawatan						Total
	NICU	PICU	HND	BBRT	ICU	non ICU	
<i>Ps. aeruginosa</i>	20 (2)	41 (1)	21 (1)	78 (1)	17 (1)	55 (1)	232 (50,9%)
<i>E. aerogenes</i>	22 (1)	37 (2)	14 (2)	40 (2)	9 (2)	49 (2)	171 (37,5%)
<i>E. coli</i>	5 (3)	3 (3)	2 (3)	10 (3)	4 (3)	16 (3)	40 (8,7%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (4)	2 (4)	0	2 (5)	1 (4)	1 (4)	7 (1,5%)
<i>A. baumannii</i>	0	2 (4)	0	3 (4)	0	0	5 (1,1%)
<i>E. cloacae</i>	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (0,3%)
Total	48	85	38	133	31	121	456
%	10,5	18,6	8,4	29,2	6,8	26,5	100

Tabel 4. Pola sensitifitas kuman ESBL terhadap antibiotika aztreonam dan kuinolon

Antibiotika / Kuman	Sensitif	Intermediate	Resisten	Jumlah
<b>Meropenem</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	106 (82,2%)	0	23 (17,8%)	129 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	92 (93%)	0	7 (7%)	99 (100%)
<i>E. coli</i>	17 (94,4%)	0	1 (5,6%)	18 (100%)
<i>A. baumannii</i>	5 (100%)	0	0	5 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (83,3%)	0	1 (16,7%)	6 (100%)
<b>Ciprofloxacin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	51 (52,5%)	0	46 (47,5%)	97 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	59 (86,7%)	0	9 (13,3%)	68 (100%)
<i>E. coli</i>	11 (68,7%)	0	5 (31,3%)	16 (100%)
<i>A. baumannii</i>	2 (100%)	0	0	2 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	2 (100%)	0	0	2 (100%)
<b>Gatifloxacin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	83 (54,6%)	0	69 (45,4%)	152 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	93 (81,5%)	0	21 (18,5%)	114 (100%)
<i>E. coli</i>	21 (65,6%)	0	11 (34,4%)	32 (100%)
<i>A. baumannii</i>	3 (100%)	0	0	3 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (60%)	0	2 (40%)	5 (100%)
<i>E. cloacae</i>	1 (100%)	0	0	1 (100%)

Tabel 5. Pola sensitifitas kuman ESBL terhadap antibiotika golongan aminoglikosida

Kuman	Sensitif	Intermediate	Resisten	Jumlah
<b>Gentamycin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	16 (7,5%)	0	198 (92,5%)	214 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	49 (30%)	0	114 (70%)	163 (100%)
<i>E. coli</i>	13 (37%)	0	22 (63%)	35 (100%)
<i>A. baumannii</i>	3 (60%)	0	2 (40%)	5 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	2 (28,5%)	0	5 (71,5%)	7 (100%)
<i>E. cloacae</i>	1 (100%)	0	0	1 (100%)
<b>Amikasin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	41 (20,6%)	2 (1%)	156 (78,4%)	199 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	124 (82,6%)	0	26 (77,4%)	150 (100%)
<i>E. coli</i>	32 (88,8%)	0	4 (11,2%)	36 (100%)
<i>A. baumannii</i>	4 (80%)	0	1 (20%)	5 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	6 (85,7%)	0	1 (14,3%)	7 (100%)
<i>E. cloacae</i>	1 (100%)	0	0	1 (100%)
<b>Dibekacin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	3 (3,4%)	0	84 (96,6%)	87 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	22 (32,3%)	1 (1,5%)	45 (66,2%)	68 (100%)
<i>E. coli</i>	8 (44,4%)	0	10 (55,6)	18 (100%)
<i>A. baumannii</i>	0	0	1 (100%)	1 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	3 (100%)
<b>Fosfomycin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	30 (15,5%)	1 (0,5%)	162 (84%)	193 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	103 (74,6%)	0	35 (25,4%)	138 (100%)
<i>E. coli</i>	36 (94,7%)	0	2 (5,3%)	38 (100%)
<i>A. baumannii</i>	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	3 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	4 (100%)	0	0	4 (100%)
<i>E. cloacae</i>	1 (100%)	0	0	1 (100%)

Tabel 6. Pola sensitifitas kuman ESBL terhadap antibiotika golongan lain

Kuman	Sensitif	Intermediate	Resisten	Jumlah
<b>Cotrimoxazole</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	128 (57,4%)	0	95 (42,6%)	223 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	37 (21,9%)	0	132 (78,1%)	169 (100%)
<i>E. coli</i>	6 (15,8%)	0	32 (84,2%)	38 (100%)
<i>A. baumannii</i>	2 (40%)	0	3 (60%)	5 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (14,3%)	0	6 (75,7%)	7 (100%)
<i>E. cloacae</i>	0	0	1 (100%)	1 (100%)
<b>Chloramfenikol</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	168 (77%)	0	50 (33%)	218 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	45 (28,6%)	0	112 (71,4%)	157 (100%)
<i>E. coli</i>	10 (25,6%)	0	29 (74,4%)	39 (100%)
<i>A. baumannii</i>	0	0	2 (100%)	2 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (16,6%)	0	5 (83,4%)	6 (100%)
<i>E. cloacae</i>	0	0	1 (100%)	1 (100%)
<b>Netilmisin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	41 (45%)	0	50 (55%)	91 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	124 (86,7%)	1 (0,7)	18 (12,6%)	143 (100%)
<i>E. coli</i>	32 (94,1%)	0	2 (5,9%)	34 (100%)
<i>A. baumannii</i>	4 (80%)	0	1 (20%)	5 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	6 (100%)	0	0	6 (100%)
<i>E. cloacae</i>	1 (100%)	0	0	1 (100%)
<b>Tetrasiklin</b>				
<i>Ps. aeruginosa</i>	15 (6,7%)	0	207 (93,3%)	222 (100%)
<i>E. aerogenes</i>	58 (35%)	0	108 (65%)	166 (100%)
<i>E. coli</i>	9 (23%)	0	30 (77%)	39 (100%)
<i>A. baumannii</i>	2 (40%)	0	3 (60%)	5 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	7 (100%)	7 (100%)
<i>E. cloacae</i>	1 (100%)	0	0	1 (100%)

Aminoglikosida sering digunakan sebagai obat kombinasi dengan sefalosporin untuk pilihan terapi empirik pada bakteremia atau sepsis. Data tentang pola sensitifitas kuman terhadap aminoglikosida dapat dilihat pada tabel 5.

Pola sensitifitas kuman ESBL terhadap antibiotika golongan lain dapat dilihat pada tabel 6. Pada plasmid kuman ESBL selain mengandung gen  $\beta$ -lactamase, sering juga mengandung gen resistensi terhadap antibiotika lain sehingga kuman menjadi multiresisten. Data ini memberikan gambaran kepada kita tentang ko-resistensi kuman ESBL terhadap antibiotika lain.

## PEMBAHASAN

Kultur darah menggunakan medium *Brain Heart Infusion Broth* di India didapatkan hasil positif (*positive rate*) sebesar 47,5%.<sup>9</sup> Medium BACTEC mengandung resin, suatu zat yang dapat menetralkan efek antibiotika yang sudah diberikan kepada pasien sebelumnya sehingga hasil positif dapat menjadi lebih besar.<sup>8</sup> Hasil positif

kultur darah menggunakan medium BACTEC di New York sebesar 7,7%, di Australia sebesar 10%, di Germany sebesar 13,4% dan Ohio USA sebesar 45,8%.<sup>7-10</sup> Pasien yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi pada umumnya sudah mendapat pengobatan antibiotika sebelumnya, tetapi kultur menggunakan BACTEC didapatkan hasil kultur positif sebesar 34,76%, lebih rendah dari pada di India dan Ohio, tetapi lebih tinggi dibanding New York, Australia dan Germany.

Tiga mekanisme resistensi terhadap antibiotika  $\beta$ -laktam ialah: (1) pengurangan afinitas target obat dengan substitusi asam amino yang terjadi pada kuman gram (+) dan gram (-); (2) penurunan permeabilitas obat misalnya mengurangi pembentukan porin yang terdapat pada kuman gram (-) dan (3) produksi enzim  $\beta$ -lactamase yang dapat menghidrolisis cincin  $\beta$ -laktam yang terdapat pada kuman gram (+) dan gram (-), diantaranya adalah kuman ESBL. Pada kuman gram (-)  $\beta$ -lactamase terdapat di ruang periplasmik, sedangkan pada kuman gram (+) diekskresi keluar dari badan kuman.<sup>14</sup>

Identifikasi kuman ESBL merupakan tantangan yang besar bagi laboratorium mikrobiologi klinik.<sup>1,2</sup> Afinitas ESBL terhadap substrat dan efek inokulum sangat bervariasi sehingga isolat yang sensitif secara *in vitro*, mungkin akan gagal secara klinik. Misalnya *K. pneumoniae* yang mempunyai TEM 26 yang resisten terhadap ceftazidime tetapi sensitif terhadap cefotaxim, apabila cefotaxim digunakan untuk mengobati pasien, maka tidak akan memberikan hasil yang baik.<sup>2</sup> Penggunaan tes sensitifitas terhadap sefalosporin generasi ketiga saja untuk menentukan ESBL adalah tidak tepat. Cefpodoxime dan ceftazidime dapat digunakan sebagai indikator kuman penghasil ESBL, tetapi cefotaxime atau ceftriaxone merupakan indikator yang jelek, karenanya penggunaan sefalosporin generasi ketiga hanyalah untuk skrining saja yang masih harus dikonfirmasi.<sup>1</sup> Menurut NCCLS (*National Committee on Clinical Laboratory Standards*) untuk mendeteksi ESBL ialah dengan membandingkan penambahan asam klavulanat pada antibiotika, dicurigai sebagai kuman ESBL apabila pada metode dilusi menurunkan MIC  $\geq 4$  kali atau pada metode difusi kertas cakram menaikkan zona inhibisi  $> 5$  mm.<sup>1,2</sup>

Di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang, skrining ESBL dikerjakan dengan cara tes kepekaan difusi kertas cakram menggunakan cefotaxim, ceftazidime dan cefipim dengan maksud meningkatkan sensitifitas. Walaupun demikian hasil dari penelitian ini angkanya mungkin lebih tinggi dari yang sebenarnya, karena kemungkinan tidak semua kuman yang didapatkan mengandung gen  $\beta$ -lactamase.<sup>1</sup> Sebenarnya hasil ini harus dikonfirmasi secara fenotipik (*phenotypic confirmation*) menggunakan kertas cakram (*disk*) cefotaxime 30  $\mu$ g dan ceftazidime 30  $\mu$ g dengan atau tanpa penambahan asam klavulanat dengan metode *double diffusion method*, yang memerlukan tambahan waktu 1 hari.<sup>1</sup> Ada keuntungan dan kerugian tes konfirmasi fenotipik ini, yaitu apabila tes konfirmasi ternyata bukan ESBL dan pasien telah diberi pengobatan carbapenem, maka menyebabkan pemakaian carbapenem yang sebetulnya tidak perlu. Sebaliknya apabila klinisi menunggu hasil konfirmasi fenotipik untuk memberikan pengobatan carbapenem, maka terjadi penundaan pengobatan yang dapat menyebabkan kerugian bagi pasien. Karenanya diperlukan tes konfirmasi yang cepat, hasilnya dipercaya dan dapat dikerjakan sebagai tes yang rutin.<sup>15</sup> Kuntaman di Surabaya membuktikan bahwa teknik *double diffusion* mempunyai ketepatan dengan VITEK 2 ESBL sebesar 90%.<sup>5</sup> Tes skrining ESBL menggunakan bahan chromogenik dapat memberikan hasil dalam 4 jam misalnya media *Dio-Sensimedia-ES (DSM-ES agar)*.<sup>16,17</sup> Pemeriksaan konfirmasi fenotipik yang lain ialah *ESBL E-test*, *Vitek ESBL*, *Microscan panels* atau *BD Phoenix Automated*

*Microbiology System*, yang dapat diikuti dengan pemeriksaan biologi molekuler untuk mendeteksi gen pengkode ESBL.<sup>1</sup> Dengan demikian apabila terjadi *out-breaks* infeksi nosokomial dapat dibedakan apakah disebabkan oleh kuman ESBL yang monoklonal yang merupakan petunjuk adanya penyebaran dari satu pasien ke pasien lain (penyebaran horisontal) atau kuman yang poliklonal yang menunjukkan adanya *antibiotic pressure*, yang sangat berguna untuk memilih cara intervensi mengatasinya.<sup>1</sup>

Pada tabel 2 terlihat bahwa di ruang perawatan intensif seperti ICU, NICU, PICU dan HND prevalensi kuman ESBL didapatkan lebih banyak secara bermakna kecuali di BBRT dibandingkan kuman non ESBL, sedangkan di ruang perawatan non intensif didapatkan kuman ESBL lebih sedikit secara bermakna dibandingkan kuman non-ESBL. Di ruang perawatan intensif memungkinkan terjadinya *antibiotic pressure* yang lebih besar karena penggunaan antibiotika yang lebih agresif, adanya faktor risiko kolonisasi dan faktor risiko kejadian ESBL.<sup>1,2,3</sup>

Pada tabel 3 terlihat prevalensi jenis kuman ESBL di antara ruang perawatan intensif anak (BBRT, PICU dan NICU), kuman ESBL didapatkan sebesar 58,3%, sebanyak 8 kali lipat dibandingkan ICU dewasa yang sebesar 6,8%. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang faktor risiko apa yang berpengaruh disini, apakah faktor usia muda merupakan faktor risiko terbesar disamping faktor risiko yang lain.<sup>1,2,3</sup>

Faktor risiko untuk kejadian kuman ESBL ialah paparan antibiotika sebelumnya (OR=11,81), infeksi saluran kemih (OR=8,5), lama perawatan (OR=1,1), infeksi berat dan instrumenstasi.<sup>1,2</sup> Keterlambatan pemberian antibiotika yang efektif  $> 72$  jam setelah diagnosis, merupakan faktor risiko kematian (OR=3,32).<sup>18</sup> *Mortality rate* pada 21 hari perawatan, pasien dengan kuman ESBL sebesar 52%, sedangkan pasien dengan kuman non-ESBL sebesar 29%.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan pola urutan kuman terbanyak, ternyata di ruang perawatan intensif kumannya sama kecuali di NICU yang terbanyak *E. aerogenes* baru diikuti *Ps. aeruginosa*. Hal ini mungkin disebabkan karena tempat perawatan tersebut mempunyai faktor risiko yang sama, terutama pemakaian antibiotika. Kuntaman mendapatkan prevalensi *E. coli* ESBL di Surabaya sebesar 10,8%.<sup>5</sup> Tahun 1988 di Asia kuman ESBL didapatkan sebesar 5–8% di Korea, Jepang, Malaysia dan Singapura tetapi di Thailand, Taiwan, Filipina dan Indonesia sebesar 12–24%.<sup>1</sup> Penelitian SENTRY tahun 1998-1999 yang meliputi Asia Pasifik dan Afrika Selatan, didapatkan prevalensi kuman ESBL di China daratan: *E. coli* 40% dan *Enterobacter* 40%; di Hongkong: *E. coli* 13%, *K. pneumoniae* 8%; di Filipina: *E. coli* 13%, *K. pneumoniae*

31%, *Enterobacter* 1,8%; di Taiwan: *E. coli* 5%; di Jepang: *E. coli* 4%, *K. pneumonia* 9%; di Singapura: *K. pneumonia* 18% dan Afrika Selatan: *K. pneumonia* 9%.<sup>6</sup> Di RSUP Dr. Kariadi kuman ESBL terbanyak ada-lah *Ps. aeruginosa* sebesar 50,9% yang tidak dilaporkan di tempat lain, diikuti *E. aerogenes* sebesar 37,5% yang lebih kecil daripada di China dan lebih besar daripada di Filipina. *E. coli* sebesar 8,7% lebih rendah daripada di Surabaya dan negara Asia lainnya kecuali di Taiwan. *K. pneumonia* sebesar 1,1% dan *E. cloacae* sebesar 0,3%, didapatkan lebih rendah. *A. baumannii* sebesar 1,2%, juga tidak dilaporkan di negara lain.<sup>6</sup>

Pada tabel 4 terlihat bahwa sensitifitas semua kuman ESBL terhadap meropenem >82% dan terhadap quinolon >60% kecuali kuman *Ps. aeruginosa* sebesar 52%. Carbapenem merupakan antibiotika yang efektif untuk kuman ESBL karena tahan terhadap hidrolisis  $\beta$ -laktam, tetapi pemakaian carbapenem secara bebas dan leluasa mempunyai risiko menjadi resisten karena dapat dihidrolisis oleh enzim *metallo- $\beta$ -lactamase*.<sup>2,19,20</sup> Meropenem adalah yang paling aktif dan mempunyai MIC yang lebih kecil dibandingkan imipenem, walaupun secara klinis efeknya tidak berbeda.<sup>2</sup> Golongan yang masih dalam evaluasi adalah ertapenem yang mempunyai *half-life* panjang sehingga dapat diberikan sekali sehari dan faropenem yang merupakan sediaan oral.<sup>2</sup>

Antibiotika lain yang dilaporkan juga efektif untuk kuman ESBL adalah golongan aminoglikosida.<sup>1,2</sup> Pada tabel 5 terlihat yang mempunyai sensitifitas tinggi terhadap kuman ESBL adalah fosfomisin >74% kecuali untuk *Ps. aeruginosa* yang hanya 15,5% dan amikasin >82% kecuali untuk *Ps. aeruginosa* yang hanya 20,6%. Sedangkan gentamisin tingkat resistensinya >40% bahkan untuk *Ps. aeruginosa* sebesar 92,5% dan dibekasin >55% bahkan untuk *Ps. aeruginosa* sebesar 96,6%. Mungkin hal ini sebagai akibat seringnya pemakaian gentamisin dan dibekasin sebagai salah satu kombinasi dengan golongan penisilin/cefalosporin untuk pengobatan empiris pada bakteremia.<sup>1,3,18,19</sup>

Pada tabel 6 dapat dilihat pola sensitifitas kuman ESBL terhadap antibiotika lain yang biasanya tidak digunakan untuk pengobatan infeksi kuman ESBL, tetapi untuk menunjukkan adanya ko-resistensi. Cotrimoxazole tingkat resistensinya >42,2%, chloramfenikol >71,4% kecuali untuk *Ps. aeruginosa* yaitu 33%, tetrasiklin >60% dan netilmisin <20% kecuali untuk *Ps. aeruginosa* sebesar 55%. Sebagian besar plasmid selain mengandung gen pengkode ESBL juga gen resisten terhadap antibiotika lain sehingga kuman ESBL mempunyai ko-resistensi akibatnya menjadi kuman yang multiresisten.<sup>2</sup> Plasmid mudah dipindahkan ke kuman lain sehingga dapat terjadi penyebaran yang horisontal, selain penye-

baran yang bersifat vertikal yaitu ke generasi berikutnya.<sup>2,19</sup>

Sebagian besar TEM dan SHV sensitif terhadap cefamincins seperti cefoxitin dan cefotetan, tetapi secara klinis kedua obat ini tidak relevan untuk penggunaan pada pasien infeksi serius.<sup>2</sup> Evolusi ESBL adalah masalah yang kompleks, tidak sekedar enzim TEM dan SHV tetapi ada juga perubahan protein dinding sel kuman.<sup>14</sup> Ceftriaxon dan cefotaxim sebagai monoterapi masih cukup baik untuk pengobatan bakteremia dan meningitis. Pengobatan empiris menggunakan ceftazidim dan aztreonam lebih banyak menyebabkan terjadinya ESBL. Flomoxef dari golongan cefamicin mempunyai efek klinik yang setara dengan carbapenem.<sup>21</sup> Kombinasi antara aminoglikosida dan ceftazidim meningkatkan keberhasilan untuk pengobatan infeksi kuman yang resisten terhadap ceftazidim.<sup>21</sup> Pada keadaan *non-outbreak*, carbapenem jangan digunakan sebagai pengobatan empiris infeksi kuman gram negatif yang tidak mengancam jiwa, sebab kalau sampai terjadi resistensi, maka tidak ada antibiotika lain yang efektif terhadap kuman ESBL sehingga angka kematiannya tinggi.<sup>20,22</sup>

Berdasarkan berbagai laporan, prevalensi ESBL dapat dikurangi dengan pembatasan pemakaian sefalosporin generasi ketiga dan penerapan *infection control measures*.<sup>1,2,14,22</sup> Pembatasan sefalosporin generasi ketiga dan penggunaan kombinasi piperacillin-tazobactam dan ampicillin-sulbactam sebagai pengganti ceftazidime pada pemakaian terapi empirik dapat menurunkan resistensi *K. pneumoniae* terhadap ceftazidime dari 88% menjadi 66%.<sup>2</sup> Kombinasi  $\beta$ -laktam dengan inhibitor  $\beta$ -laktam efektifitasnya berbeda-beda tergantung dari jenis enzim ESBL kuman.<sup>2</sup> Piperacillin-tazobactam atau kombinasi penisilin/sefalosporin dengan asam klavulanat merupakan pengganti *extended-spectrum* sefalosporin yang cukup baik, sementara itu carbapenem disimpan untuk menghadapi ESBL atau infeksi yang serius.<sup>1,14,22</sup> Walaupun demikian pemakaian antibiotika yang masih poten ini perlu dikontrol agar tidak terjadi resistensi. Di antaranya dengan cara pengendalian pemakaian antibiotika meliputi penggunaan *clinical pathway*, sistem informasi pemilihan antibiotika terkomputasi (*computerized*), pemakaian *form* resep antibiotika yang terkontrol, pelaporan kepekaan kuman secara berkala, edukasi dan advokasi kepada klinisi, penggunaan formulir rumah sakit dan rotasi pemakaian antibiotika (*antibiotic cycling*).<sup>23</sup> Untuk itu kiranya peran PPAR (Panitia Pengendali Resistensi Antibiotika), Komite Farmasi dan Terapi (KFT), klinisi, SMF Mikrobiologi Klinik dan manajemen perlu secara terpadu dan konsisten untuk melakukan upaya pengendalian penggunaan antibiotika di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## SIMPULAN

Proporsi hasil kultur 4.350 darah pasien rawat inap di RSUP Dr. Kariadi yang positif sebesar 34,76%, terdiri dari kuman gram positif sebesar 40,4% dan kuman gram negatif sebesar 59,6%. Prevalensi kuman ESBL di RSUP Dr. Kariadi sebesar 50,6% dari semua isolat kuman bentuk batang gram negatif dan 73,5% diantaranya ditemukan di ruang perawatan intensif. Meropenem masih mempunyai sensitifitas yang tinggi, disusul oleh kuinolon (ciprofloxacin dan gatifloxacin), fosfomisin dan amikasin. Antibiotika yang efektif terhadap ESBL sangat terbatas, sehingga harus ada pengaturan pemakaiannya karena telah dilaporkan adanya resistensi terhadap meropenem karena hidrolisis oleh *metallo-β-lactamase*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):657-86.
- Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis II JS. Extended-spectrum β-lactamases: epidemiology, detection and treatment. *Pharmacotherapy*. 2001;21(8):920-8.
- Blomberg B, et al. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamase in Dar es Salam, Tanzania. *J Clin Microbiol*. 2005;43(2):745-9.
- Giamarellou H. β-lactams without a suicide inhibitor. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;24:194-7.
- Kuntaman K, Mertaniasih NM, Purwanta M, Hadi U, Verbrugh HA. The antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in Surabaya, Indonesia. Denmark: ESCMID Copenhagen. 2005.
- Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of extended spectrum β-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial surveillance program (1998-99). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2002;42:193-8.
- Capuccino JG, Sherman N, editors. *Microbiology: a laboratory manual*. Massachusetts: Addison-Wesley Publ Co; 1983.
- Jorgensen JH, Ferraro MJ, Turnidge JD. Antibacterial agents and susceptibility test methods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*, 8<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 2003;1039-73.
- Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, Agarwal SK. Prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol*. 2003; 52:421-5.
- Gosbell IB, Newton PJ, Sullivan EA. Survey of blood cultures from five community hospitals in Southwestern Sydney, Australia, 1993-1994. *Aust NZ J Med*. 1999; 29:684-92.
- Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Baille BA, Washington JA. Controlled clinical evaluation of BACTEC plus aerobic/F and BacT/Alert FAN bottles for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol*. 1995;33(11):2856-58.
- Mirret S, Reller LB, Woods CW, Petti CA, Vazirani B, Sivasdas R, et al. Controlled clinical comparison of BacT/ALERT standard aerobic medium with BACTEC standard aerobic medium for culturing blood. *ASM Annual Meeting*. 2001.
- Ziegler R, Johnschner I, Martus P, Lenhardt D, Just HM. Controlled clinical laboratory comparison of two supplemented aerobic and anaerobic media used in automated blood culture systems to detect blood-stream infections. *J Clin Microbiol*. 1998;36(3):657-61.
- Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum β-lactamases. *Chest*. 2001;119(2):391-6.
- Thompson KS. Special issue: controversies about extended-spectrum and AmpC Beta-Lactamases. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7(2).
- Freitas ALP, Machado DP, Soares FSC, Barth AL. Extended-spectrum β-lactamases in *Klebsiella spp* and *Escherichia coli* obtained in a Brazilian Teaching Hospital: detection, prevalence and molecular typing. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2003;34:344-8.
- Cagatay AA, Kocagoz T, Eraksoy H. Dio-sensimedia: a novel culture medium for rapid detection of extended spectrum β-lactamases. *MBC Infectious Diseases*. [serial on the internet]. c2003[cited 2009 March 14]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/3/22>
- Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Blood-stream infections caused by Extended-Spectrum-β-Lactamase-producing *K. pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50:498-504.
- Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50: 1715-20.
- Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-β-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:516-9.
- Lee CH, Su LH, Tang YF, Liu JW. Treatment of ESBL-producing *K. pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58:1074-77.
- Wong-Beriger A. Therapeutic challenges associated with Extended-Spectrum, Beta-Lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2001;21:583-92.
- Dwiprahasto I. Kebijakan untuk meminimalkan risiko terjadinya resistensi bakteri di unit perawatan intensif rumah sakit. *JMPK*. 2005;08:177-81.

## **Synopsis**

Prevalensi kuman ESBL 50,6%, mempunyai gen resistensi di plasmid yang mudah dipindahkan ke kuman lain, prevalensinya lebih banyak di ruang perawatan intensif.