

Artikel asli

PROFIL PENDERITA SEPSIS AKIBAT BAKTERI PENGHASIL ESBL

Danny Irawan, Hamidah, Purwati, Triyono EA, Bramantono,
Arfianto V, Hadi U, Nasronudin, Suharto, Soewandojo E
Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unair/RSUD Dr Soetomo Surabaya
Email: danny.irawan@gmail.com

ABSTRACT

Extended Spectrum β -Lactamases (ESBL) is plasmid enzyme which catalyzing hydrolysis and inactivation β -lactam antibiotic, including third generation of Cephalosporin, penicillin and aztreonam. This enzyme is mutation of β -lactamase TEM-1, TEM-2, and SHV-1 which commonly found in Enterobacteriaceae and normally have resistance to penicillin and first generation cephalosporin. The incidence of infection cause by ESBL bacterial is increasing worldwide. Antimicrobial Resistance in Indonesia: prevalence and prevention (AMRIN study) is showed incidence of infection ESBL bacterial 29% E. coli, and 36% K. pneumoniae. This study is descriptive and retrospectively learn about profile of DMK with septicemia patient caused by ESBL bacterial in Internal Medicine Ward RSUD Dr Soetomo within 1st January 2010 until 30th June 2011. Sixty four patient were recruited and 48 patients with ESBL bacterial positive. Mortality rate is 16.7%, severe septic condition 27.08%, septic shock 14.58%. The result of positive ESBL bacterial was found from urine culture (37.5%). Sensitivity of antibiotics results are meropenem (98.07%), amikacin (88.46%).

Keywords: ESBL, antibiotic, sensitivity

PENDAHULUAN

Extended Spectrum β -Lactamases (ESBL) adalah enzim plasmid yang memerantarai terjadinya hidrolisis dan inaktivasi dari antibiotika beta-laktam termasuk sefalosporin generasi ketiga, penisilin dan aztreonam.^{1,2} Enzim ini adalah hasil mutasi dari enzim beta-laktamase TEM-1, TEM-2, dan SHV-1 yang biasa ditemukan pada famili Enterobacteriaceae, yang secara normal akan memberikan resistensi pada penisilin dan sefalosporin generasi pertama.³ Enzim ini pertama kali diisolasi dari kuman K. ozaenae pada tahun 1983 di Jerman.^{2,4,5} Selain dihasilkan oleh Klebsiella pneumoniae dan E. coli, ESBL juga diproduksi oleh organisme lainnya seperti spesies Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, Morganellamorganii, Erratiamarcescens dan Enterobacteriaceae lainnya.^{1,6} Angka kejadian

infeksi akibat bakteri penghasil ESBL di Amerika Serikat sebesar 0 – 25%. Demikian pula di Eropa, kecuali Belanda, di mana didapatkan kejadian kurang dari 1%.⁷ Di negara-negara Asia lainnya kejadian ESBL yang diproduksi oleh E. coli dan K. pneumoniae bervariasi, di Korea 4,8%, Taiwan 8,5% dan Hongkong 12%.⁸

Hasil penelitian Antimicrobial Resistance in Indonesia: prevalence and prevention (AMRIN Study) menemukan bahwa kejadian ESBL cukup tinggi yakni 29% pada E. coli dan 36% pada K. pneumoniae.⁹ Mengingat pentingnya peta kuman dan sensitivitasnya terhadap antibiotika sebagai panduan penanganan penderita sepsis akibat bakteri penghasil ESBL, penulis mengadakan suatu penelitian mengenai profil penderita sepsis dengan bakteri penghasil ESBL di IRNA Medik Penyakit

Dalam RSUD Dr Soetomo Surabaya.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif, dengan populasi penelitian berupa data sekunder yaitu DMK penderita sepsis oleh karena bakteri penghasil *ESBL* yang dirawat di Instalasi Rawat Inap Medik Ruangan Penyakit Dalam Laki I, Penyakit Dalam Laki 2, Penyakit Dalam Wanita, Rawat Inap Intermediate (RPI), Tropik Infeksi Wanita, Tropik Infeksi Laki SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya antara tanggal 1 Januari 2010 – 30 Juni 2011.

Sampel penelitian adalah populasi yang terpilih melalui kriteria inklusi dan eksklusi dari populasi penelitian. Kriteria inklusi meliputi: (1) Pria dan wanita usia > 14 tahun. (2) Penderita sepsis dengan hasil kultur bakteri penghasil *ESBL* positif. (3) Dirawat antara tanggal 1 Januari 2010 sampai 30 Juni 2011. Kriteria eksklusi meliputi: (1) DMK yang tidak lengkap menurut variabel yang diteliti. (2) Penderita pindahan dari ruang rawat inap selain Penyakit Dalam. Besar sampel adalah seluruh DMK penderita sepsis dengan *ESBL* positif yang dirawat inap di Instalasi Rawat Inap Medik Ruangan Penyakit Dalam Laki I, Penyakit Dalam Laki 2, Penyakit Dalam Wanita, Rawat Inap Intermediate (RPI), Tropik Infeksi Wanita, Tropik Infeksi Laki SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Pembagian derajat sepsis didasarkan atas kriteria the American College of Chest Physician and the Society of Critical Care Medicine (Chang, dkk. 2010), yaitu: (1) *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS); hipotermia (suhu <3 6°C/97°F) atau demam (> 38°C/100 F), takikardi (> 100 x/mnt) takipneu (> 20 x/mnt) atau hipokapnea (Pa CO₂ < 32 mmHg), leukositosis (> 12.000/μl) atau lekopenia (< 4.000/μl), tanpa bukti adanya sumber infeksi. (2) Sepsis; SIRS dengan adanya bukti sumber infeksi.

(3) *Severe sepsis*; sepsis dan adanya disfungsi organ, hipotensi atau hipoperfusi pada satu atau lebih organ. (4) *Septic shock*; sepsis dengan hipotensi atau hipoperfusi yang menetap meskipun sudah diberikan resusitasi cairan. Diagnosis sepsis akibat bakteri penghasil *ESBL* ditegakkan berdasarkan hasil kultur kuman dan sensitivitas antibiotik yang dilakukan oleh Laboratorium Mikrobiologi FK Unair-RSUD Dr Soetomo dengan Metode Vitek. Data yang telah terkumpul, kemudian diolah dan dianalisis. Pengolahan data secara deskriptif untuk mengetahui rerata, simpangan baku dan distribusi frekuensi. Data diolah dengan menggunakan SPSS 16.0

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 64 penderita sepsis dengan bakteri penghasil *ESBL* positif. Dari jumlah tersebut 8 DMK penderita tidak ditemukan dan 8 DMK penderita tidak lengkap sehingga dikeluarkan dari sample penelitian karena tidak dapat dianalisis. Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 48 DMK penderita sepsis dengan bakteri penghasil *ESBL* positif. Dari penelitian ini didapatkan angka mortalitas penderita sebesar 16,7% dan penderita sembuh sebesar 67,8%. Sebanyak 12,5% penderita pulang dalam keadaan tidak sembuh.(Tabel 1)

Tabel 1. Distribusi kondisi keluar rumah sakit penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Outcome hasil akhir	Frekuensi	Persentase
KRS	34	67,8
Meninggal	8	16,7
Pulang paksa	6	12,5
Total	48	100,0

Penderita dalam penelitian ini memiliki rerata umur 47,27 tahun ± 13,50 tahun. Penderita termuda berumur 18 tahun dan tertua 80 tahun. Komposisi

jenis kelamin hampir sama banyaknya antara penderita wanita dan penderita laki-laki dengan perbandingan mendekati 1,1 : 1.(Tabel 2)

Tabel 2. Distribusi penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011 berdasarkan umur dan jenis kelamin

Variabel	Frekuensi	Persentase
≤ 20 tahun	1	2,1
21 – 30 tahun	7	14,6
31 – 40 tahun	6	12,5
41 – 50 tahun	15	31,3
51 – 60 tahun	11	22,9
61 – 70 tahun	7	14,6
71 – 80 tahun	1	2,1
Laki-laki	23	47,9
Perempuan	25	52,1

Penelitian ini mendapatkan hasil rerata frekuensi nadi 101,00 kali/menit ± 8,6 kali/menit. Frekuensi nadi terendah 90 kali/menit dan tertinggi 120 kali/menit. Sebagian besar penderita (89,6%) memiliki frekuensi nadi ≥ 90 kali/menit, sebagian kecil (10,4%) memiliki frekuensi nadi 90 kali/menit. Rerata frekuensi napas 24,60 kali/menit ± 4,75 kali/menit. Frekuensi napas terendah 18 kali/menit dan tertinggi 40 kali/menit. Sebagian besar penderita (75,0%) memiliki frekuensi napas > 20 kali/menit, sebagian kecil (25,0%) memiliki frekuensi napas ≤ 20 kali/menit. Rerata suhu tubuh 37,67° C ± 4,75° C, suhu tubuh terendah 36,5°C dan tertinggi 40,3° C. Sebagian besar penderita (73,0%) memiliki suhu tubuh ≤ 38,0° C, sebagian kecil (27,0%) > 38,0° C.

Dari hasil pemeriksaan hematologis, jumlah leukosit terendah 600 dan tertinggi 84.000, dengan rerata $18,91 \times 10^3$ /mmk, seperti terlihat pada Tabel 4. Penderita yang jatuh dalam keadaan sepsis berat sebesar 27,08%, syok septik sebesar 14,58%, sedangkan 58,33% penderita jatuh dalam keadaan sepsis. (Tabel 5)

Tabel 3. Distribusi profil klinis penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Variabel	Frekuensi	Persentase
Frekuensi nadi 90 kali/menit	5	10,4
Frekuensi nadi ≥ 90 kali/menit	43	89,6
Frekuensi napas ≤ 20	12	25,0
Frekuensi napas > 20	36	75,0
Suhu tubuh (°C) ≤ 37,0	14	29,2
Suhu tubuh (°C) 37,1 – 38,0	21	43,8
Suhu tubuh (°C) 38,1 – 39,0	11	22,9
Suhu tubuh (°C) 39,1 – 40,0	1	2,1
Suhu tubuh (°C) > 40	1	2,1

Hasil kultur bakteri penghasil ESBL positif dari bahan kultur darah sebanyak 6 penderita (12,5%), urin 18 penderita (37,5%), dahak 13 penderita (27,08%) dan nanah 15 penderita (31,25%).

Tabel 4. Profil hematologis penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Indikator	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maksimum
Kadar Hemoglobin	8,88 ± 2,63	3,2	15,0
Laki-laki	8,85 ± 2,78	4,6	14,2
Perempuan	8,90 ± 2,54	3,2	15,0
Jumlah Lekosit	1 8,91 ± 13,34	0,6	84,0
Jumlah Trombosit	29 8,19 ± 218,52	8,0	776,0
Jumlah Segment	8 1,38 ± 11,72	44,0	94,7
Laju Endap Darah	8 8,02 ± 33,25	15,0	170,0

Tabel 5. Derajat keparahan penderita sepsis dg bakteri ESBL positif di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Derajat Sepsis	Frekuensi	Persentase
Sepsis	28	58,33%
Sepsis berat	13	27,08%
Syok septik	7	14,58%
Total	48	100%

Tabel 6. Distribusi ada tidaknya pertumbuhan bakteri ESBL berdasarkan bahan kultur penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Hasil kultur	Bahan Kultur			
	Darah	Urine	Sputum	Pus
Ada pertumbuhan kuman ESBL	6	18	13	15
Tidak ada pertumbuhan kuman ESBL	42	30	3	1
Tidak dilakukan	0	0	32	32
Total	48 (100,0%)	48 (100,0%)	48 (100,0%)	48 (100,0%)

Tabel 7. Distribusi jenis bakteri ESBL berdasarkan bahan kultur penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Kuman ESBL	Bahan kultur			
	Darah	Urine	Sputum	Pus
E. coli	3	11	4	5
Klebsiella pneumoniae	3	7	9	6
Klebsiella oxytoca	0	0	0	2
Enterobacter aerogenes	0	0	0	1
Enterobacter cloacae	0	0	0	1

Tabel 8. Hasil uji sensitivitas antibiotika berdasarkan bahan kultur penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo tahun 2011

Antibiotika	Bahan kultur				Total
	Darah	Urine	Sputum	Pus	
Amikasin	5	15	12	14	46
Tobramycin	2	5	1	0	8
Gentamycin	2	6	2	6	16
Amoxiclav	0	1	0	0	1
Piperacilin-Tazobactam	1	13	1	2	17
Ticarcilin Clavulanate	0	2	0	0	2
Cefoperazone-Sulbactam	0	12	5	1	18
Cotrimoxazole	1	2	2	0	5
Ciprofloxacin	1	0	1	2	4
Levofloxacin	0	0	2	0	2
Minocyclin	0	1	0	0	1
Cefazolin	0	0	0	1	1
Imipenem	0	7	7	1	15
Meropenem	6	17	13	15	51
Doripenem	0	0	1	0	1
Fosfomicin	0	1	0	0	1
Nitrofurantoin	0	5	0	0	5

Jenis bakteri penghasil ESBL terbanyak yang menyebabkan sepsis yang didapatkan adalah *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 25 penderita (52,08%), diikuti oleh *E. coli* sebanyak 23 penderita (47,92%), *Klebsiella oxytosa* sebanyak 2 penderita (4,2%), *Enterobacter aerogenes* sebanyak 1 penderita (2,1%) dan *Enterobacter cloaca* sebanyak 1 penderita (2,1%).

Sensitivitas antibiotik bakteri penghasil ESBL terbanyak adalah terhadap meropenem 51 sampel (98,07%), amikasin 46 sampel (88,46%), cefoperazon-sulbactam 18 sampel (34,61%), piperacilin-tazobactam 17 sampel (32,69%) dan imipenem 15 sampel (28,84%).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan angka kematian sebesar 16,7%. Hal ini tidak jauh berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh Martin, dkk.¹⁰ pada penelitian epidemiologi sepsis di Amerika Serikat dari tahun 1979 sampai dengan tahun 2000 berturut-turut sebesar 27,8% (1979 – 1984) dan 17,95% (1985 – 2000).

Rerata umur penderita sepsis dengan bakteri penghasil ESBL pada penelitian ini adalah 47,27 tahun, hampir sama banyaknya antara penderita wanita dan penderita laki-laki dengan perbandingan mendekati 1,1 : 1. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Martin, dkk.¹⁰ dari tahun 1979 – 2000 dimana didapatkan rata-rata usia penderita wanita 62,1 tahun dan 56,9 tahun pada laki-laki. Demikian juga mengenai jenis kelamin penderita, pada penelitian Martin, dkk. didapatkan laki-laki lebih banyak menderita sepsis dibanding wanita dengan *mean annual relative risk* 1,28. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan, antara lain lebih banyaknya penderita perempuan yang rawat inap di RS Dr Soetomo dibandingkan jumlah penderita laki-laki, lebih banyaknya penderita wanita yang immunokompromis dibanding laki-

laki, dan umur penderita yang dirawat sebagian besar umur produktif.

Frekuensi penderita dengan nadi > 90x/mnt sebesar 89,6%. Frekuensi penderita dengan pernapasan > 20x/mnt sebesar 75,0%. Suhu tubuh penderita terbanyak didapatkan pada suhu antara 37,1 – 38° C, yaitu sebesar 43,8%. Hasil ini lebih rendah daripada yang disebutkan di dalam literatur, kemungkinan disebabkan pengukuran suhu tubuh yang dilakukan pada penelitian ini adalah suhu tubuh aksiler, sedangkan yang ideal adalah pengukuran suhu tubuh melalui rektum.

Nilai tengah jumlah leukosit penderita adalah 18,91 x 10³/mmk dengan kisaran antara 0,6 – 84 x 10³/mmk. Kadar leukosit pada penelitian ini didapatkan rerata 18,91 x 10³/mmk, lebih besar daripada hasil penelitian yang dilakukan oleh Martin¹⁰ yaitu sebesar 14,9 x 10³/mmk. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan beratnya derajat sepsis penderita.

Penderita yang jatuh dalam keadaan sepsis berat sebesar 27,08%, syok septik sebesar 14,58%, sedangkan 58,33% sisanya hanya jatuh dalam keadaan sepsis. Hasil kultur bakteri penghasil ESBL positif dari bahan kultur darah sebanyak 6 penderita (12,5%), urin 18 penderita (37,5%), dahak 13 penderita (27,08%) dan nanah 15 penderita (31,25%). Hasil pada penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Kuntaman dimana isolat atau bahan kultur terbanyak yang mengandung bakteri penghasil ESBL adalah urin. Jenis bakteri penghasil ESBL penyebab sepsis yang didapatkan adalah *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 25 penderita (52,08%), *E. coli* sebanyak 23 penderita (47,92%), *Klebsiella oxytosa* sebanyak 2 penderita (4,2%), *Enterobacter aerogenes* sebanyak 1 penderita (2,1%) dan *Enterobacter cloaca* sebanyak 1 penderita (2,1%). Jenis bakteri penghasil ESBL yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini sama dengan yang didapatkan pada penelitian Kuntaman 42,7% (*Klebsiella pneumoniae*).⁹

Sensitivitas antibiotik bakteri penghasil ESBL terbanyak adalah terhadap meropenem sebanyak 51 sampel (98,07%), amikasin sebanyak 46 sampel (88,46%), cefoperazon-sulbactam sebanyak 18 sampel (34,61%), piperacilin-tazobactam sebanyak 17 sampel (32,69%) dan imipenem sebanyak 15 sampel (28,84%).

KESIMPULAN

Dari analisis hasil penelitian dapat disimpulkan angka kematian sepsis akibat bakteri penghasil ESBL sebesar 16,7%, di mana penderita yang jatuh dalam keadaan sepsis berat sebesar 27,08% dan syok septik sebesar 14,58%. Hasil kultur bakteri penghasil ESBL positif terbanyak didapatkan dari bahan kultur urin (37,5%). Sensitivitas antibiotik bakteri penghasil esbl terbanyak adalah terhadap meropenem (98,07%), diikuti oleh amikasin (88,46%).

DAFTAR RUJUKAN

1. Aztal Z, Sharif FA, Abdallah SA, Fahd MI. Extended spectrum beta lactamases in *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infection in the Gaza Strip, Palestina. *Ann Saudi Med* 2004;24: 55-7.
2. Al-Jasser AM. Extended-Spectrum Beta-Lactamses (ESBLs): a global problem. *Kuwait Medical Journal* 2006;38:171-85.
3. Chaudary U, Aggarwal R. Extended Spectrum β -Lactamases (ESBL), an emerging threat to clinical therapeutics. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2004;22(2):75-80.
4. Shah A, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, Epidemiology and Clinical Importance of Emerging Strains of Gram-Negative Bacilli Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. *Research in Microbiology. J Microbiol* 2004;155:409-21.
5. Peterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Review* 2005;25: 657-86.
6. Livermore DM. B-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Review* 1996;8:557-84.
7. Stobberingh E, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Goessens WHF, Visser MR, Buiting AGM. Occurrence of extended-spectrum β -Lactamases in Dutch Hospital Infection 1999;27:348-54.
8. Tsang DNC, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum β -Lactamases and their prevalens among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in Hongkong. *APMIS* 2000;108:237-40.
9. Kuntaman, Mertaniasih NM, Purwanta M. Dalam: Usman Hadi, Nasronudin, editors. Bakteri penghasil ESBL dari spesimen klinik di RSUD dr Soetomo Surabaya. Simposium penyakit infeksi dan problema resistensi antimikroba. Surabaya: FK Unair 2005.p. 1-9.
10. Martin, GS, Mannino, DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the US from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.