Artikel Penelitian

Prevalensi dan Pola Sensitivitas Enterobacteriaceae Penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru

Prevalence and Susceptibility Profile of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Arifin Achmad General Hospital Pekanbaru

Dewi Anggraini¹, Uswathun Hasanah S¹, Maya Savira¹, Fauzia Andriani D¹, Dino Irawan², Ruza Prima R³

¹KJF Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau Pekanbaru

²KJF Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Riau Pekanbaru

³KJF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau Pekanbaru

ABSTRAK

Resistensi antibiotik merupakan masalah besar baik di rumah sakit maupun di masyarakat, resistensi menyebabkan pilihan terapi infeksi menjadi terbatas. Prevalensi resistensi antibiotik cenderung makin meningkat, salah satu diantaranya adalah bakteri ESBL (*extended spectrum beta lactamases*), suatu kelompok bakteri penghasil enzim yang dapat menghidrolisis antibiotik beta laktam yang mengandung grup *oxymino* seperti sefalosporin generasi satu sampai ketiga dan aztreonam. Penelitian ini dilakukan secara deskriptif retrospektif yang bertujuan untuk mengetahui prevalensi ESBL pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*, serta pola sensitivitasnya di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Data diambil dari hasil kultur bakteri dan uji resistensi antibiotik dari berbagai spesimen klinik yang diperiksa di Laboratorium Mikrobiologi RSUD Arifin Achmad selama tahun 2015. Uji ESBL dilakukan dengan alat VITEK 2 *compact* yang membandingkan antara proporsi penurunan pertumbuhan bakteri terhadap antibiotik sefalosporin saja dengan antibiotik kombinasi sefalosporin ditambah asam klavulanat. Hasil penelitian menunjukkan ESBL-*K. pneumoniae* sebesar 66,2%, dan ESBL-*E. coli* 62,2%, dan total rata-rata pada kedua bakteri 65,2%. Prevalensi ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* paling tinggi berasal dari ruangan Instalasi Perawatan Intensif Anak dan berasal dari spesimen sputum dan pus, namun secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna proporsi ESBL positif dan negatif berdasarkan asal ruangan dan jenis spesimen. Sensitivitas ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* paling baik dengan antibiotik golongan karbapenem, amikasin dan tigesiklin. Penelitian ini menunjukkan tingginya prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad dibanding beberapa rumah sakit rujukan nasional di Indonesia. Saran untuk menurunkan angka ESBL dengan cara mencegah transmisi melalui penerapan kewaspadaan kontak dan kewaspadaan berbasis transmisi, aspek pencegahan dan pengendalian infeksi dan peningkatan rasionalisasi penggunaan antimikroba harus dilakukan.

Kata Kunci: ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, pola sensitivitas

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a major problem both in hospitals and in communities. Resistance causes limited infective therapeutic options. The prevalence of antibiotic resistance tends to increase, one of which is ESBL (*extended spectrum beta lactamases*) bacteria, a group of enzyme-producing bacteria that can hydrolyze beta lactam antibiotics containing *oxymino* groups such as first to third generation cephalosporin and aztreonam. This retrospective descriptive research was conducted to know the prevalence of ESBL on *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, and its sensitivity pattern at Arifin Achmad General Hospital Pekanbaru. The data were collected from bacterial culture and antibiotic resistance test from various clinical specimens examined at Microbiology Laboratory of Arifin Achmad Hospital during 2015. ESBL test was done using VITEK 2 *compact* device that compared the proportion of decreasing bacterial growth to cephalosporin antibiotic alone with cephalosporin antibiotic combined with clavulanic acid. The results showed that ESBL-*K. pneumoniae* was 66,2% and ESBL-*E. coli* was 62.2%, and the mean total of both bacteria was 65,2%. The highest prevalence of ESBL-*K. pneumoniae* and ESBL-*E. coli* came from Intensive Care Nursing Room and came from sputum and pus specimens, but there was no statistically significant difference in the proportion of ESBL positive and negative based on the origin of the room and the specimen type. The sensitivity of ESBL-*K. pneumoniae* and ESBL-*E. coli* was best with carbapenem, amikacin, and thresicline antibiotics. This study shows the high prevalence of *K. pneumoniae* and *E. coli* producing ESBL in Arifin Achmad Hospital compared to some national referral hospitals in Indonesia. Suggestions for lowering ESBL numbers are by preventing transmission through the application of contact precautions and transmission-based precautions. Prevention and control of infection and improving rationalization of antimicrobial use should be undertaken.

Keywords: ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, susceptibility profile

Korespondensi: Dewi Anggraini. Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau Pekanbaru, Jl. Diponegoro No. 1 Pekanbaru, Riau Tel. 081280104689 Email: dewianggrainiyovi@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2018.030.01.9>

PENDAHULUAN

Penggunaan sefalosporin generasi ketiga di awal 1980-an dianggap sebagai suatu terobosan besar dalam melawan peningkatan prevalensi resistensi bakteri terhadap antibiotik yang dimediasi enzim beta laktamase (1). Paparan terus menerus dari antibiotik beta laktam dalam jumlah besar menginduksi produksi serta mutasi enzim beta laktamase pada bakteri-bakteri tersebut. Mutasi ini memperluas aktivitas enzim beta laktamase sehingga dapat menghidrolisis antibiotik beta laktam yang baru dikembangkan. Enzim ini dikenal sebagai *extended spectrum beta lactamases* (ESBL) (2).

ESBL pertama kali ditemukan pada 1983, sejak saat itu bakteri Gram negatif yang memproduksi ESBL muncul sebagai ancaman besar bagi seluruh dunia. ESBL dapat menghidrolisis antibiotik beta laktam yang mengandung grup oxyimino seperti sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam. Enzim ini dapat dihambat oleh penghambat beta laktamase seperti asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam. Gen pembawa ESBL seperti TEM-1, TEM-2, atau SHV-1 didapat dari mutasi yang mengubah konfigurasi asam amino di sekitar daerah yang aktif dari beta laktamase tersebut. ESBL yang bukan turunan TEM atau SHV telah banyak ditemukan belakangan ini (1). Jumlah varian ESBL terus meningkat mencapai 300 varian ESBL berbeda yang diketahui (3). ESBL biasanya dimediasi oleh plasmid. Enzim ini sering ditemukan pada *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* dan basil Gram negatif lainnya (3). Bakteri yang memproduksi ESBL biasanya berhubungan dengan resistensi banyak obat lainnya seperti kuinolon dan aminoglikosida, karena gen yang terlibat pada mekanisme resistensi ini biasanya terletak pada plasmid yang sama dengan gen ESBL (1).

Saat ini telah banyak dilaporkan wabah *Enterobacteriaceae* yang memproduksi ESBL di unit perawatan intensif dan neonatus yang berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas (1). Dalam upaya untuk mencegah timbulnya dan meluasnya bakteri resisten di rumah sakit, penting untuk mewaspadai organisme yang memproduksi ESBL, salah satunya dengan mengetahui prevalensi ESBL pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif. Data diambil dari hasil pemeriksaan kultur dan uji resistensi yang dikerjakan di Bagian Mikrobiologi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Arifin Achmad. Populasi adalah seluruh data hasil kultur bakteri dan uji resistensi antibiotik dari berbagai spesimen klinik pasien RSUD Arifin Achmad periode 1 Januari 2015-31 Desember 2015. Kriteria eksklusi yaitu data yang tidak lengkap yang meliputi jenis bakteri, hasil uji ESBL dan hasil uji resistensi antibiotik, asal ruangan, jenis spesimen.

Uji ESBL dan Uji Resistensi Antibiotik

Prosedur pemeriksaan dimulai dengan penanaman spesimen klinik di medium yang sesuai, dengan inkubasi di lingkungan yang sesuai. Identifikasi *K. pneumoniae* dan *E. coli* dilakukan dengan melihat morfologi koloni, pewarnaan Gram dan dilanjutkan dengan alat VITEK 2 compact dengan menggunakan kartu GN. Uji ESBL untuk

bakteri *K. pneumoniae* dan *E. coli* dilakukan dengan alat VITEK 2 compact, menggunakan kartu AST-GN93. Kartu ini memiliki 6 sumur yang berisi sefepim dengan konsentrasi 1,0µg/ml, seftriakson 0,5µg/ml, seftazidim 0,5µg/ml, kombinasi sefepim/asam klavulanat 1,0/10µg/ml, seftriakson/asam klavulanat 0,5/4µg/ml, seftazidim/asam klavulanat 0,5/4µg/ml. Pertumbuhan bakteri di masing-masing sumur dinilai secara kuantitatif dengan pelacak optikal. Proporsi penurunan pertumbuhan bakteri dengan adanya sefalosporin saja dibandingkan dengan kombinasi sefalosporin dengan asam klavulanat menunjukkan produksi ESBL. Identifikasi dan uji resistensi antibiotik *K. pneumoniae* dan *E. coli* juga dilakukan dengan menggunakan alat VITEK 2 compact. Jenis antibiotik yang diujikan adalah ampicilin, ampicilin/sulbaktam, piperasilin/tazobactam, sefazolin, seftriakson, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, ertapenem, gentamisin, amikasin, ciprofloksasin, tigesiklin, trimetoprim/sulfametoksazol, dan nitrofurantoin.

Pengumpulan dan Pengolahan Data

Pengumpulan data pemeriksaan kultur dan uji resistensi didapat dari buku register. Hasil kultur bakteri dan uji resistensi antibiotik dicetak dari alat VITEK 2 compact, sesuai dengan yang tertera dalam buku registrasi, kemudian dilakukan pemeriksaan kembali kelengkapan data. Data-data jenis bakteri, hasil uji ESBL dan hasil uji resistensi antibiotik, asal ruangan, jenis spesimen. dimasukkan ke dalam perangkat lunak WHONET 5.6. Pengolahan data termasuk pola sensitivitas antimikroba dilakukan dengan WHONET 5.6. Untuk menilai perbedaan hasil identifikasi bakteri berdasarkan lokasi dan asal spesimen digunakan uji statistik koefisien kontingensi, dikatakan bermakna bila nilai $p < 0,05$. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Unit Etika Penelitian Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor 202/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2016.

HASIL

Sepanjang tahun 2015 diisolasi 1.121 bakteri, dengan jumlah isolat *K. pneumoniae* adalah 228 (20,3%) dan *E. coli* 82 isolat (7,3%), masing-masing menempati urutan kedua dan keempat tersering bakteri yang diisolasi. Prevalensi ESBL positif pada *K. pneumoniae* adalah 66,2% sedangkan pada *E. coli* adalah 62,2%, atau total pada kedua bakteri tersebut adalah 65,2% (tabel 1).

Tabel 1. Prevalensi ESBL positif dan negatif pada *K. pneumoniae* dan *E. coli*

Bakteri	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Total	
	n	%	n	%	n	%
ESBL positif	151	66,2%	51	62,2%	202	65,2%
ESBL negatif	77	33,8%	31	37,8%	108	34,8%
	228	100,0%	82	100%	310	100%

Prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif berdasarkan asal ruangan dapat dilihat pada Tabel 2. *K. pneumoniae* ESBL positif lebih sering ditemukan dibandingkan *K. pneumoniae* ESBL negatif di seluruh ruangan kecuali di poliklinik. *E. coli* ESBL positif lebih sering

Tabel 2. Prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif berdasarkan asal ruangan

Ruangan	<i>K. pneumoniae</i>			<i>E. coli</i>		
	ESBL positif	Total	Prevalensi	ESBL positif	Total	Prevalensi
Instalasi Perawatan Intensif dewasa	31	58	53,4%	6	8	75,0%
Instalasi Perawatan Neonatus	12	16	75,0%	1	4	25,0%
Instalasi Perawatan Intensif Anak	14	17	82,4%	1	1	100,0%
IRNA Medikal	36	50	72,0%	13	25	52,0%
IRNA Surgikal	37	59	62,7%	20	27	74,1%
VIP	15	19	78,9%	5	9	55,6%
Instalasi Fetomaternal	4	5	80,0%	2	3	66,7%
Poliklinik	2	4	50,0%	3	5	60,0%
Total	151	228	66,2%	51	82	62,2%

ditemukan di hampir seluruh ruangan kecuali Instalasi Perawatan Neonatus. ESBL positif paling tinggi prevalensinya di Instalasi Perawatan Intensif Anak, yaitu 82,4% untuk *K. pneumoniae* dan 100% untuk *E. coli*. Jika dilihat dari distribusinya *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif paling banyak berasal dari IRNA Surgikal yaitu masing-masing 24,5% dan 39,2%) (Tabel 3). Berdasarkan uji statistik tidak ada perbedaan bermakna proporsi ESBL berdasarkan asal ruangan pada *K. pneumoniae* dan *E. coli* (masing-masing $p=0,183$; $p=0,488$).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif berdasarkan asal ruangan

Ruangan	<i>K. pneumoniae</i> ESBL positif		<i>E. coli</i> ESBL positif	
	n	Persentase	n	Persentase
Instalasi Perawatan Intensif dewasa	31	20,5%	6	11,8 %
Instalasi Perawatan Neonatus	12	7,9%	1	1,9%
Instalasi Perawatan Intensif Anak	14	9,3%	1	1,9%
IRNA Medikal	36	23,8%	13	25,4%
IRNA Surgikal	37	24,5%	20	39,2%
VIP	15	9,9%	5	9,8
Instalasi Fetomaternal	4	2,6%	2	3,9%
Poliklinik	2	1,3%	3	5,9%
Total	151	100%	51	100%

Prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif dan negatif berdasarkan jenis spesimen dapat dilihat pada Tabel 4. *K. pneumoniae* ESBL positif lebih sering ditemukan pada semua spesimen dibandingkan *K. pneumoniae* ESBL negatif, kecuali yang berasal dari spesimen urin persentase *K. pneumoniae* ESBL positif sama dengan ESBL negatif. *E. coli* ESBL positif lebih sering dari semua spesimen kecuali darah. ESBL positif paling tinggi prevalensinya pada spesimen sputum (untuk *K. pneumoniae* 69,5%) dan pus (untuk *E. coli* 73,3%). Jika dilihat dari distribusinya *K. pneumoniae* ESBL positif paling banyak berasal dari sputum (43,7%), dan *E. coli* ESBL positif paling banyak berasal dari pus (64,7%) (Tabel 5). Berdasarkan uji statistik tidak ada perbedaan bermakna proporsi ESBL berdasarkan jenis spesimen pada *K. pneumoniae* dan *E. coli* (masing-masing $p=0,746$; $p=0,126$).

Tabel 4. Prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif dan ESBL negatif berdasarkan jenis spesimen

Jenis Spesimen	<i>K. pneumoniae</i>			<i>E. coli</i>		
	ESBL positif	Total	Prevalensi	ESBL positif	Total	Prevalensi
Sputum	66	95	69,5%	33	13	61,5%
Pus	56	83	67,5%	8	45	73,3%
Darah	13	21	61,9%	5	12	41,7%
Urin	8	16	50,0%	1	5	20,0%
Lain	8	13	61,5%	8	13	61,5%
Total	151	228	66,2%	51	82	62,2%

Tabel 5. Distribusi *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif berdasarkan spesimen

Jenis Spesimen	<i>K. pneumoniae</i> ESBL positif		<i>E. coli</i> ESBL positif	
	ESBL positif	Persentase	ESBL positif	Persentase
Sputum	66	43,7%	8	15,7%
Pus	56	37,1%	33	64,7%
Darah	13	8,6%	5	9,8%
Urin	8	5,3%	1	2,0%
Lain	8	5,3%	8	15,7%
Total	151	100 %	51	100 %

Tabel 6. Pola sensitifitas antimikoba *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif

Antibiotik	<i>K. pneumoniae</i> ESBL positif	<i>E. coli</i> ESBL positif
ampisilin	0%	0 %
ampisilin/sulbaktam	7,3%	27,5 %
piperasilin/tazobactam	40,0%	49,0 %
sefazolin	0%	0 %
seftriakson	0%	0 %
seftazidim	0%	0 %
sefepim	0%	2,0 %
aztreonam	0%	2,0 %
meropenem	94,0%	98,0 %
ertapenem	93,4%	98,0 %
gentamisin	35,1%	56,9 %
amikasin	96,7%	100 %
ciprofloksasin	32,5%	13,7 %
tigesiklin	76,8%	100 %
trimetoprim/sulfametoksazol	25,2%	29,4 %
nitrofurantoin	16,5%	62,8 %

Pola sensitivitas antimikroba *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif dapat dilihat pada Tabel 6. Sensitivitas *K. pneumoniae* ESBL positif paling baik dengan amikasin (96,7%), meropenem dan ertapenem masing-masing 94,0% dan 93,4%, serta tigesiklin (76,8%). Sensitivitas *E. coli* ESBL positif paling baik dengan amikasin dan tigesiklin masing-masing 100%, serta meropenem dan ertapenem masing-masing 98%. Sensitivitas *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif terhadap antibiotik golongan lain berada di bawah 50%, seperti terhadap ciprofloksasin, ampicilin/sulbaktam, piperasilin/tazobactam, trimetoprim/sulfametoksazol, dan nitrofurantoin. Sensitivitas *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif terhadap ampicilin, sefalosporin generasi pertama (sefazolin), ketiga (seftriakson dan seftazidim), keempat (sefepim) serta aztreonam berkisar 0%. Pada penelitian ini ditemukan 9 dari 151 (6%) *K. pneumoniae* ESBL positif, dan 1 dari 51 (2%) *E. coli* ESBL positif juga resisten dengan meropenem (*carbapenem resistant Enterobacteriaceae*).

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi ESBL positif pada *K. pneumoniae* adalah 66,2% sedangkan pada *E. coli* adalah 62,2%, dan total pada kedua bakteri 65,2%. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan data Surveilans Program Pengendalian Resistensi Antimikroba RSDS-Balitbangkes-WHO tahun 2013, prevalensi ESBL di beberapa rumah sakit rujukan nasional di Indonesia berkisar dari 32,1% sampai 56,8% untuk *K. pneumoniae*, dan 26,7% sampai 56,8% untuk *E. coli* (4).

Prevalensi ESBL di India berkisar antara 17% sampai 73,5% untuk *K. pneumoniae* dan 13,5% sampai 73,5% untuk *E. coli* (5). Dilaporkan ESBL yang tinggi pada semua strain bakteri Gram negatif di India Utara dan Selatan (6), dan penelitian yang dilakukan pada 10 pusat kesehatan lainnya di negara ini menunjukkan bahwa angka *Enterobacteriaceae* yang memproduksi ESBL mencapai angka 70% (7). Produksi ESBL diamati pada 48% *E. coli*, 44% *K. pneumoniae* dan 50% *P. aeruginosa* yang diisolasi pada rumah sakit tersier di Patiala, Punjab (8). Pada penelitian lainnya, didapatkan angka ESBL adalah 46% dan 50% pada pasien rawat jalan dan rawat inap secara berurutan (9) dan Nasa dkk. mendeteksi produksi ESBL pada hampir 80% isolat klinis (10). Berdasarkan program surveilans SENTRY terdapat peningkatan pesat *K. pneumoniae* yang memproduksi ESBL (hingga 60%) dan *E. coli* (13-35%) di daerah-daerah yang berbeda di Cina (11). Prevalensi *Enterobacteriaceae* yang memproduksi ESBL di negara-negara Timur Tengah juga mengkhawatirkan, wilayah ini mungkin merupakan salah satu pusat dari pandemik global ESBL. Investigasi yang dilakukan di negara tersebut menunjukkan 61% dari *E. coli* memproduksi ESBL (12).

Berdasarkan data dari *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), 2,6% kelompok *E. coli* dan 1,7% kelompok *K. pneumoniae* di Swedia resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga pada 2010 (13). Pada survei tahun 1997-1998 di Eropa, 74% *Klebsiella* memproduksi ESBL (1). Sebuah investigasi yang dilakukan pada tahun 2009 menunjukkan 9% isolat *E. coli* di pusat kanker di Texas merupakan penghasil ESBL (14). Sanchez *et al.*, menginvestigasi data yang diperoleh dari *The Surveillance Network* (TSN) yang mencakup resistensi antimikroba in vitro pada pasien rawat jalan di Amerika Serikat antara tahun 2000 sampai 2010, dan hasilnya

menunjukkan resistensi terhadap seftriakson meningkat dari 0,2% menjadi 2,3% dan resistensi terhadap sefuroksim meningkat dari 1,5% menjadi 5%, namun isolat bakteri yang difokuskan tidak diperiksa ESBL-nya (15). Laporan lainnya dari Molan dkk., menunjukkan isolat yang memproduksi ESBL ditemukan pada 75% dari 24 pusat kesehatan di Amerika Serikat (16) sedangkan di penelitian lainnya di sekitar Amerika Serikat, 44% *Klebsiella spp.* ditemukan memproduksi ESBL (16,17). Data-data di atas menunjukkan ESBL memiliki prevalensi yang tinggi di dunia dan tampaknya terus meningkat seiring berjalannya waktu, dan bervariasi di berbagai daerah.

Pada penelitian ini prevalensi ESBL positif paling tinggi didapatkan di ruangan Instalasi Perawatan Intensif Anak. Berdasarkan uji statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna proporsi ESBL positif dan negatif berdasarkan asal ruangan baik pada *K. pneumoniae* maupun *E. coli*. Salah satu faktor risiko infeksi oleh organisme penghasil ESBL adalah rawatan ICU, selain itu penggunaan antibiotik jangka panjang, prosedur invasif, dekubitus dan pemakaian kateter urin jangka lama juga dapat menjadi faktor risiko (18).

Pada penelitian ini prevalensi ESBL positif paling tinggi berasal dari spesimen sputum (untuk *K. pneumoniae*) dan pus (untuk *E. coli*). Berdasarkan uji statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna proporsi ESBL positif dan negatif berdasarkan jenis spesimen baik pada *K. pneumoniae* maupun *E. coli*. Di beberapa penelitian lain prevalensi ESBL paling tinggi berasal dari spesimen urin dan pus (18,19). Hal ini kemungkinan disebabkan karena secara umum di laboratorium kami asal sampel terbanyak adalah dari sputum dan pus.

Karbapenem merupakan pilihan pertama terapi infeksi serius yang disebabkan oleh ESBL. Banyak penelitian melaporkan >98% *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL masih sensitif dengan karbapenem (2). Hasil ini sesuai dengan penelitian ini, sensitivitas *K. pneumoniae* ESBL positif untuk meropenem dan ertapenem masing-masing 94,0% dan 93,4% sedangkan untuk *E. coli* ESBL positif masing-masing masing-masing 98%. Pada penelitian ini ditemukan (6%) *K. pneumoniae* ESBL positif, dan 2% *E. coli* ESBL positif juga resisten dengan meropenem (*carbapenem resistant Enterobacteriaceae*). Penelitian di RS. Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan 25,89% isolate *Enterobacteriaceae* yang resisten dengan sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam juga resisten dengan karbapenem (19). Pilihan terapi lain untuk bakteri penghasil ESBL adalah fosfomisin, kolistin dan tigesiklin (2). Pada penelitian ini sensitivitas tigesiklin terhadap *K. pneumoniae* tidak sebaik karbapenem yaitu 76,8% dan terhadap *E. coli* sangat baik yaitu 100%.

Bakteri yang memproduksi ESBL biasanya berhubungan dengan resistensi banyak obat lainnya seperti kuinolon, aminoglikosida, karena gen yang terlibat pada mekanisme resistensi ini biasanya terletak pada plasmid yang sama dengan gen ESBL (5,6) Hal ini sesuai dengan yang didapatkan pada penelitian ini sensitivitas *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif terhadap antibiotik golongan lain berada di bawah 50%, seperti terhadap ciprofloksasin, ampicilin/sulbaktam, piperasilin/tazobactam, trimetoprim/sulfametoksazol, dan nitrofurantoin.

Secara garis besar terdapat dua cara deteksi ESBL, yaitu deteksi fenotipik dan genotipik (20). Pada penelitian ini uji

ESBL dilakukan dengan menggunakan alat VITEK 2 compact. Alat ini mendeteksi produksi ESBL berdasarkan penilaian yang simultan terhadap daya hambat sefepim, seftazidim dan seftriakson dengan atau tanpa asam klavulanat, sesuai dengan standar deteksi fenotipik ESBL dari *The Clinical and Laboratory Standards Institute* (21). Berdasarkan penelitian Spanu dkk, yang mengevaluasi metode ini dibandingkan dengan metode genotipik sebagai baku emas, alat VITEK 2 compact merupakan metode yang cepat dan dapat dipercaya untuk identifikasi

rutin *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL, dengan sensitivitas dan spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif di atas 98% (22).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih dan penghargaan kami sampaikan kepada pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Riau, manajemen RSUD Arifin Achmad dan semua pihak yang terlibat dalam proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paterson D and Bonomo RA. *Extended-Spectrum β -Lactamase: A Clinical Update*. Clinical Microbiology Reviews. 2015; 18(4): 657-686.
2. Shaikh J, Fatima J, Shakil S, Rizvi S, and Kamal M. *Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Beta-Lactamase: Types, Epidemiology, and Treatment*. Saudi Journal of Biological Sciences. 2015; 22(1): 90-101.
3. Goyal A, Prasad KN, Prasad A, Gupta S, Ghoshal U, and Ayyagari A. *Extended Spectrum β -Lactamases in Escherichia coli & Klebsiella pneumoniae & Associated Risk Factors*. Indian Journal of Medical Research. 2009; 129(6): 695-700.
4. Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba KEMENKES RI. *AMR Masalah Nasional dan Global*. Proceeding Workshop PPRA. Semarang, Maret 13-16, 2016.
5. Bindu MH, Kasturi T, Reddy CM and Indu K. *Prevalence of ESBL Production in Escherichia coli and Klebsiella spp from Different Clinical Samples-A Study in a Teaching Hospital in Telangana, India*. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. 2015; 4(3): 236-243.
6. Khurana S, Mathur P, Kapil A, Valsan C, and Behera B. *Molecular Epidemiology of Beta-lactamase producing Nosocomial Gram-negative Pathogens from North and South Indian Hospitals*. Journal Medical Microbiology. 2017; 66(7): 999-1004.
7. Rupinder B, Geeta W, and Shikha J. *Prevalence of Extended Spectrum β -Lactamases in Multidrug Resistant Strains of Gram negative Bacilli*. Journal of Academia Industrial Research. 2013; 1(9): 558-560.
8. Sankar S, Narayanan H, Kuppanan S, and Nandagopal B. *Frequency of Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing Gram Negative Bacilli in a 200-Bed Multi-Specialty Hospital in Vellore District, Tamil Nadu, India*. Infection. 2012; 40(4): 425-429.
9. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, and Singh A. *An Observational Study on Bloodstream Extended-Spectrum Beta-Lactamase Infection in Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Its Impact on Outcome*. European Journal of Internal Medicine. 2012; 23(2): 192-195.
10. Hawkey P. *Prevalence and Clonality of Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Asia*. Clinical Microbiology and Infection. 2008; 14(1): 159-165.
11. Al-Agamy MMH, Ashour EMS, and Wiegand I. *First Description of CTXM Beta-Lactamase-Producing Clinical Escherichia coli Isolates from Egypt*. International Journal of Antimicrobial Agents. 2006; 27(6): 545-548.
12. The European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2012*. (Online) 2013. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012>. [diakses tanggal 20 September 2016].
13. Bhusal Y, Mihu CN, Tarrand JJ, and Rolston KV. *Incidence of Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli at a Comprehensive Cancer Center in the United States*. Chemotherapy. 2011; 57(4): 335-338.
14. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA and Bordon JM. *In Vitro Antimicrobial Resistance of Urinary Escherichia coli Isolates among US Outpatients from 2000 to 2010*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012; 56(4): 2181-2183.
15. Moland ES, Black JA, Ourada J, Reisbig MD, Hanson ND, and Thomson KS. *Occurrence of Newer Beta-Lactamases in Klebsiella pneumoniae Isolates from 24 US Hospitals*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002; 46(12): 3837-3842.
16. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, and Landman D. *Antimicrobial Resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: Epidemiology and Relation to Antibiotic Usage Patterns*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000; 45(6): 895-898.
17. Mathai D, Lewis MT, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN, and SENTRY Participants Group (North America). *Antibacterial activity of 41 Antimicrobials Tested Against Over 2773 Bacterial Isolates From Hospitalized Patients with Pneumonia: I-Results From SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998)*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2001; 39(2): 105-116.
18. Singh N, Pattnaik D, Neogi D, Jenit J, and Mallick B. *Prevalence of ESBL in Escherichia coli Isolates Among ICU Patients in a Tertiary Care Hospital*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016; 10(9): 19-22.
19. Saharman Y and Lestari D. *Phenotype Characterization of Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae in the Intensive Care Unit (ICU) of Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011*. Acta Medica Indonesiana. 2013; 45(1): 11-16.
20. Al-Bayssari C, Dabboussi F, Hamze M and Rolain JM. *Detection of Expanded-Spectrum β -Lactamases in Gram-Negative Bacteria in the 21st Century*. Expert

- Review of Anti-Infective Therapy. 2015; 13(9): 1139-1158.
21. Clinical Laboratory Standard Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 26th edition. USA: Clinical Laboratory Standard Institute; 2017.
 22. Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, *et al*. *Evaluation of the New VITEK 2 Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Test for Rapid Detection of ESBL Production in Enterobacteriaceae Isolates*. Journal of Clinical Microbiology. 2006; 44(9): 3257-3262.