



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROFIL DAN POLA RESISTENSI BAKTERI DARI KULTUR  
DARAH TERHADAP SEFALOSPORIN GENERASI TIGA DI  
LABORATORIUM MIKROBIOLOGI KLINIK FKUI TAHUN  
2001-2006**

**SKRIPSI**

**TITANIA NUR SHELLY**

**0105001669**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**JAKARTA**

**JUNI 2009**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROFIL DAN POLA RESISTENSI BAKTERI DARI KULTUR  
DARAH TERHADAP SEFALOSPORIN GENERASI TIGA DI  
LABORATORIUM MIKROBIOLOGI KLINIK FKUI TAHUN  
2001-2006**

**SKRIPSI**

**TITANIA NUR SHELLY,**

**0105001669**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**JAKARTA**

**JUNI 2009**

## **PERNYATAAN ORISINALITAS**

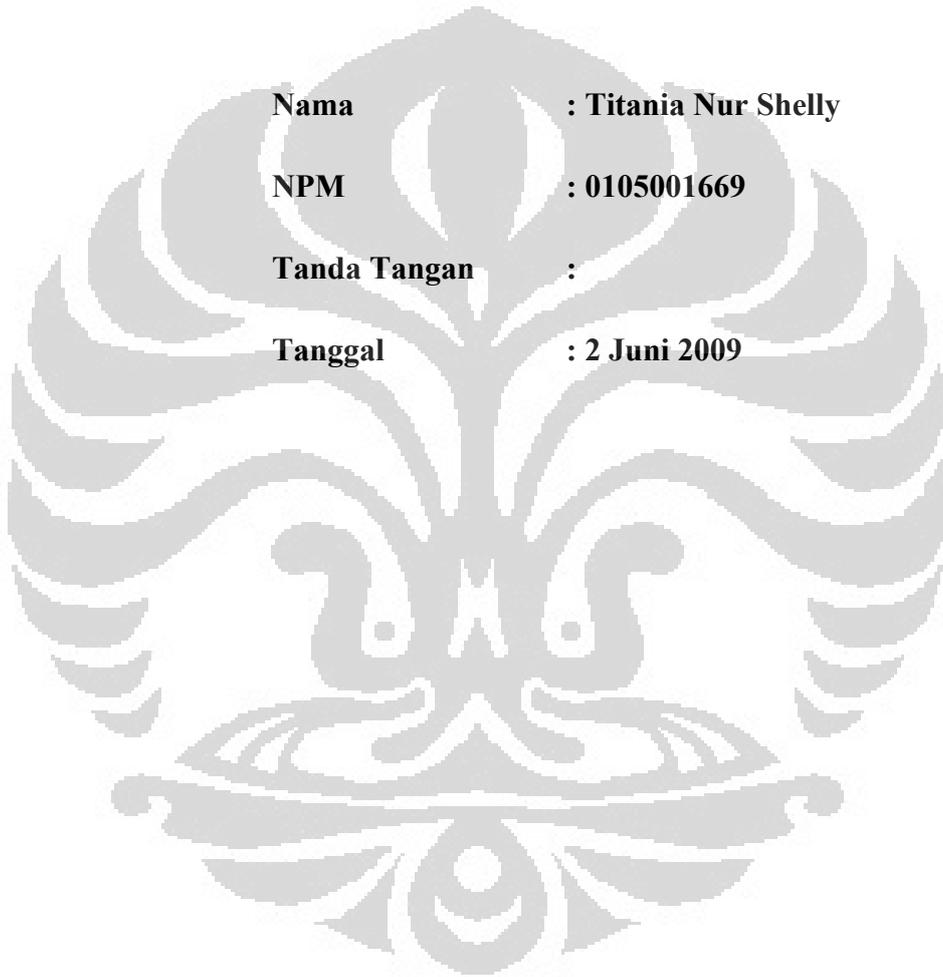
**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.**

**Nama : Titania Nur Shelly**

**NPM : 0105001669**

**Tanda Tangan :**

**Tanggal : 2 Juni 2009**



## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Titania Nur Shelly  
NPM : 0105001669  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Judul Skripsi :

**PROFIL DAN POLA RESISTENSI BAKTERI DARI KULTUR DARAH  
TERHADAP SEFALOSPORIN GENERASI TIGA DI LABORATORIUM  
MIKROBIOLOGI KLINIK FKUI TAHUN 2001-2006**

**Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima  
sebagai persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indoensia**

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Anis Karuniawati, Ph.D, Sp.MK ( )  
Penguji I : dr. Tjahjani Mirawati Sudiro, Ph.D ( )

Jakarta, Juni 2009

## KATA PENGANTAR

Keberadaan Modul Riset merupakan salah satu terobosan yang baik sekali di FKUI sehingga setiap mahasiswa dapat belajar lebih dalam mengenai penelitian. Pada penelitian ini, penulis menghaturkan rasa syukur yang sebesar-sebesarnya kepada Allah SWT atas segala nikmat dan karunianya sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan dan selesai dengan baik.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Ketua Modul Riset,
2. Pembimbing riset, dr. Anis Karuniawati, Sp.MK, Ph.D
3. Kedua orangtua penulis, Soetikno L (Alm) dan Susana A, serta adik-adik tercinta
4. Teman-teman kelompok riset: Uti, Tommie, Darius, dan Shiddiq
5. Seluruh rekan sejawat dan sahabat-sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu,

yang telah mencurahkan waktu, serta memberikan dukungan moril dan materi, sehingga penelitian ini dapat penulis selesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini mungkin masih jauh dari sempurna, sehingga penulis membuka tangan selebar-lebarnya untuk kritik dan saran yang membangun. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun pembaca.

**Jakarta, Juni 2009**

**Penulis**

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Titania Nur Shelly  
NPM : 0105001669  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**PROFIL DAN POLA RESISTENSI BAKTERI DARI KULTUR DARAH  
TERHADAP SEFALOSPORIN GENERASI TIGA DI LABORATORIUM  
MIKROBIOLOGI KLINIK FKUI TAHUN 2001-2006**

beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggung jawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta  
Pada: 2 Juni 2009  
Yang menyatakan

Titania Nur Shelly

## ABSTRAK

Nama : Titania Nur Shelly  
Judul : Profil dan Pola Resistensi Bakteri dari Kultur Darah terhadap Sefalosporin Generasi Tiga di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI Tahun 2001-2006

**Latar Belakang:** Kondisi bakteremia merupakan penyebab sepsis yang mengancam jiwa, sehingga deteksi awal terhadap etiologi bakteremia sangat penting. Pengetahuan mengenai pola resistensi bakteri terhadap berbagai antimikroba dapat berguna sebagai landasan bagi pengobatan empirik pasien dengan dugaan sepsis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil dan pola resistensi bakteri yang diperoleh dari isolat darah terhadap antibiotik sefalosporin generasi tiga di LMK FKUI pada tahun 2001-2006.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data hasil kultur darah positif dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (LMK-FKUI) tahun 2001-2006 yang dimasukkan ke dalam *piranti lunak* WHOnet 5.4. Dari seluruh isolat, dibandingkan antara persentase bakteri gram positif dan negatif dan dilakukan pendataan pola resistensi bakteri yang ada di dalam darah terhadap sefalosporin generasi tiga. Pada seftriakson, analisis dilakukan pada 2 periode, yaitu 2001-2003 dan 2004-2006. Data yang diperoleh kemudian dianalisis.

**Hasil:** Dari data yang ada, didapatkan 791 isolat darah positif, yang terdiri dari 66,37% bakteri gram negatif dan 33,63% bakteri gram positif. *A.anitratus*, *P.aeroginosa*, *K.pneumonia*, dan *E.aerogenes* merupakan bakteri gram negatif tersering. Pada keempat bakteri tersebut, yang resisten terhadap sefotaksim adalah sebesar 10%; 27,4%; 14,3%; 20,5%, sedangkan terhadap seftazidim ialah 8%;9,5%; 22,9%; 9,4%; terhadap seftizoksim, jumlah isolat sebanyak 1,9%; 22,4%; 10,5%; 4,2%. Pada bakteri gram positif, *S.aureus* dan *S.epidemis* merupakan bakteri tersering. Dari data yang di bagi pada 2 periode, pola kepekaan bakteri dalam darah cenderung meningkat tajam pada *K.pneumonia* dari 41,7% menjadi 81,2%.

**Kesimpulan:** Dari hasil kultur darah di LMK FKUI 2001-2006, bakteri gram negatif merupakan bakteri tersering yang ditemukan pada kultur darah di LMK FKUI periode 2001-2006. Bakteri gram negatif terbanyak yang didapatkan adalah *A.anitratus*, *P.aeroginosa*, *K.pneumonia*, dan *E.aerogenes*. Akan tetapi, bakteri yang paing sering ditemukan diantara seluruh isolat adalah stafilocokus koagulase negatif. Didapatnya isolat *A.anitratus* dan stafilocokus koagulase negatif pada perlu dipertimbangkan kemaknaannya secara klinis sebagai penyebab sepsis karena beberapa penelitian menyampaikan bahwa adanya kedua bakteri merupakan kontaminan yang sering didapatkan pada kultur darah. Kurangnya data mengenai riwayat pasien dan penanganan spesimen, serta teknis pengerjaan kultur menyebabkan hasil sulit diinterpretasikan.

**Kata kunci:** bakteria; bakteremia; kultur darah; profil; resistensi; sefalosporin generasi tiga; sefotaksim; seftazidim; seftizoksim.

## ABSTRACT

Name : Titania Nur Shelly  
Title : Profile and Resistance Pattern of Bacterias from Blood Culture towards Third Generation Cephalosporins in Clinical Microbiology Laboratory of FMUI 2001-2006.

**Introduction:** Bacteremia is one of the common etiology of sepsis, so that its early detection is important. Knowledge about bacteria resistance pattern toward various antimicrobial therapies is essential to give empirical therapy for patients with sepsis in clinical practice. The objective of this research is to know the bacterias profile and resistance pattern from blood culture towards third generation cephalosporins in Clinical Microbiology Laboratory Faculty of Medicine, University of Indonesia (CML-FMUI) 2001-2006.

**Methods:** We used positive blood culture datas in CML-FMUI 2001-2006, from software WHOnet 5.4. The proportion of negative- and positive-gram bacteria isolates were collected. Their resistance pattern towards third generation cephalosporins was made in table and diagram. the resistance pattern towards ceftriaxone was made in 2 periodes of time (2001-2003 and 2004-2006). In discussion, we analyzed the datas compared to other researches.

**Results:** From all 791 positive-isolates, gram negative bacteria accounted for 66,37%, higher than 33,63% of gram-positive bacteria. *A.anitratus*, *P.aeroginosa*, *K.pneumonia*, and *E.aerogenes* was the most common negative-gram bacterias isolated from blood culture. Their resistance pattern towards cefotaxime were 10%; 27,4%; 14,3%; 20,5%, towards ceftazidime were 8%;9,5%; 22,9%; 9,4% and towards ceftizoxime were 1,9%; 22,4%; 10,5%; 4,2%. Two most frequent positive-gram bacterias were *S.aureus* and *S.epidermidis*. Toward ceftriaxone, there was dramatic changes of *K.pneumonia*'s resistance pattern in 2 periodes, from 41,7% to 81,2%.

**Conclusions:** Negative-gram bacteria was the major bacteria in blood culture result in CML-FEUI 2001-2006. The most frequent of these bacteria were *A.anitratus*, *P.aeroginosa*, *K.pneumonia*, and *E.aerogenes*. However, the highest number of isolates among all blood culture results was Coagulase-negative staphylococci. Isolations of *A.anitratus* and Coagulase-negative staphylococci need to be evaluated clinically as the cause of sepsis, because some studies suggested that those organisms were the common blood culture contaminants. Lack of data about patients history, specimen handling, and methods of blood culture made the positive blood culture results difficult to be interpreted.

**Keywords:** bacteria; bacteremia; blood culture profile; cefotaxime; ceftazidime; ceftizoxime; resistance; third generation cephalosporins.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	ii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang .....	2
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1. Tujuan Umum .....	2
1.3.2. Tujuan Khusus.....	2
1.4. Manfaat Penelitian .....	
1.4.1. Bagi Peneliti .....	3
1.4.2. Bagi Kalangan Medis .....	3
1.4.3. Bagi Masyarakat.....	3
1.4.4. Bagi Pemerintah .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
2.1. Bakteremia dan Sepsis.....	4
2.1.1. Definisi Bakteremia.....	
2.1.2. Definisi Sepsis.....	4
2.1.3. Etiologi Sepsis: Bakteri.....	5
2.1.3.1. Definisi .....	5
2.1.3.2. Klasifikasi .....	5
2.1.3.3. Pertumbuhan dan Reproduksi.....	6
2.1.4. Diagnosis Sepsis.....	7
2.1.4.1. Pemeriksaan Klinis Sepsis.....	7
2.1.4.2. Pemeriksaan Laboratorium Sepsis .....	7
2.1.4.2.1. Kultur Darah.....	7
2.1.4.2.1.1. Pengambilan Spesimen .....	7
2.1.4.2.1.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen dari darah.....	11
2.1.4.2.1.3. Kemaknaan Kultur Darah Positif .....	13
2.1.4.2.2. Pemeriksaan Laboratorium Lainnya .....	14
2.1.5. Penatalaksanaan Sepsis .....	14
2.1.5.1. Tatalaksana Antibiotik pada Sepsis.....	14
2.1.5.2. Uji Kepekaan terhadap Antibiotik.....	16
2.2. Sefalosporin .....	18
2.2.1. Sejarah dan sumber .....	18

2.2.2. Struktur kimia.....	18
2.2.3 Klasifikasi Sefalosporin .....	19
2.2.3.1. Sefalosporin Generasi Pertama.....	19
2.2.3.2. Sefalosporin Generasi Dua.....	20
2.3. Sefalosporin generasi tiga .....	20
2.3.1. Gambaran umum.....	20
2.3.2. Jenis-jenis Sefalosporin Generasi Tiga .....	20
2.3.3. Penggunaan Terapi.....	23
2.4. Resistensi terhadap Sefalosporin.....	23
2.4.1. Jenis-jenis Resistensi terhadap Sefalosporin.....	24
2.4.1.1. Enzim Kromosomal.....	24
2.4.1.2. B-laktamase Mediasi Plasmid .....	25
2.4.2. Resistensi terhadap Sefalosporin Generasi Tiga:	
<i>Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)</i> .....	25
2.4.2.1. Definisi ESBL .....	25
2.4.2.2. Mekanisme terjadinya ESBL .....	26
2.4.2.3. Klasifikasi ESBL.....	27
2.4.2.4. Makna Klinis ESBL .....	27
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Desain Penelitian.....	30
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	30
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	30
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
3.4.1. Kriteria inklusi.....	30
3.4.2. Kriteria eksklusi .....	30
3.5. Besar Sampel.....	31
3.6. Cara Kerja.....	31
3.6. Definisi Operasional.....	34
3.7. Etika Penelitian.....	35
3.8. Kerangka Teori Konseptual.....	36
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1. HASIL	
4.1.1. Bakteri pada kultur darah di LMK-FKUI 2001-2006 .....	37
4.1.2. Hasil Uji Resistensi Bakteri terhadap Sefalosporin	
Generasi Tiga 2001-2006.....	38
4.1.2. Hasil Uji Resistensi Bakteri terhadap Seftriakson	
pada 2 Periode selama 2001-2006 .....	41
4.2. PEMBAHASAN (DISKUSI).....	43
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1. Kesimpulan .....	49
5.2. Saran .....	50
<b>DAFTAR REFERENSI</b> .....	52
<b>LAMPIRAN 1</b> .....	54

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Antimikrobia Empirik untuk Sepsis.....	15
Tabel 2.2.	Jenis-jenis Sefalosporin Generasi Tiga.....	20
Tabel 2.3.	Kalsifikasi $\beta$ -laktamase Menurut Ambler dan Bush.....	24
Tabel 2.4.	Beberapa Plasmid pada ESBL di Negara-negara Eropa.....	27
Tabel 4.1.	Daftar Bakteri dari isolat darah yang dikirim ke LMK-FKUI, Tahun 2001-2006.....	38
Tabel 4.2.	Hasil Uji Resistensi Bakteri dari Kultur Darah Terhadap Sefotaksim di LMK-FKUI periode 2001-2006.....	38
Tabel 4.3.	Hasil Uji Resistensi Bakteri dari Kultur Darah Terhadap Seftazidim di LMK-FKUI periode 2001-2006.....	39
Tabel 4.4.	Hasil Uji Resistensi Bakteri Terbanyak dari Kultur Darah Terhadap Seftizoksime periode 2001-2006.....	40
Tabel 4.5.	Hasil uji resistensi bakteri terbanyak dari Kultur Darah terhadap seftriakson pada periode 2001-2003 dan 2004-2006.....	42

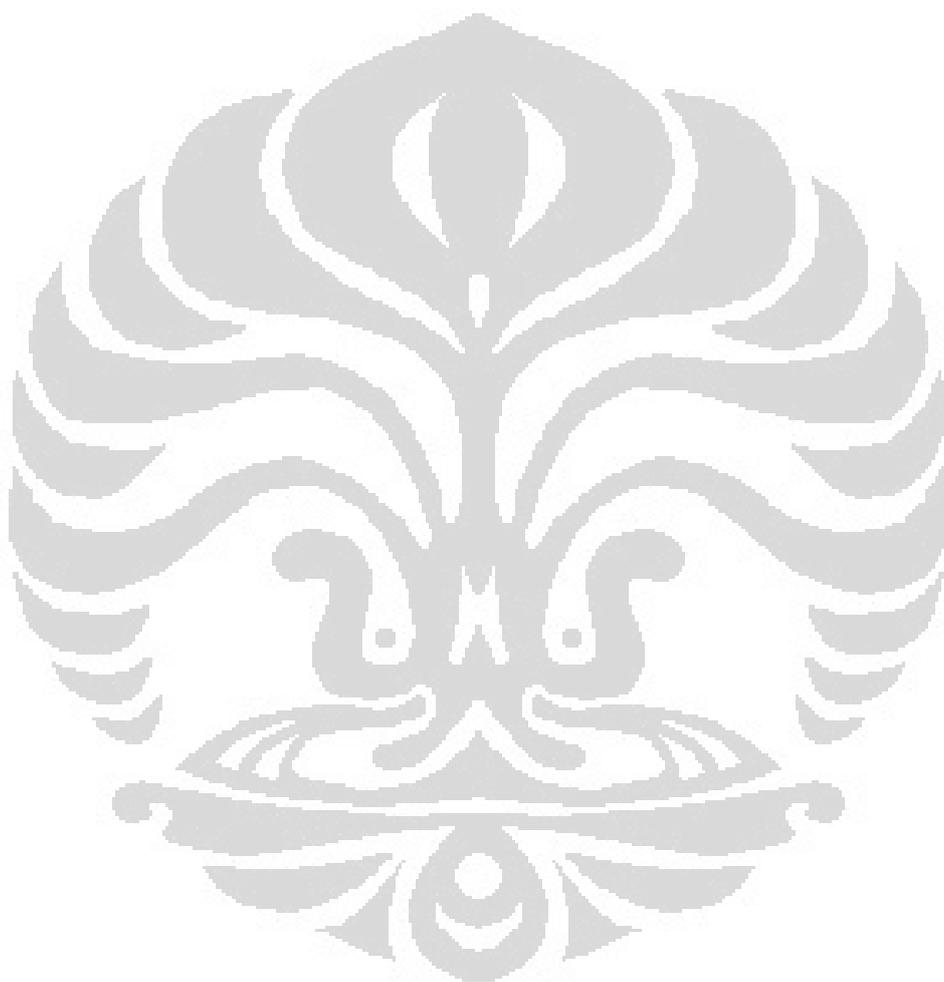


## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur Sefalosporin : inti asam 7-aminosefalosporinat .....	19
Gambar 2.2. Mekanisme Aksi $\beta$ -laktamase .....	26
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual .....	34
Gambar 4.1. Perbandingan Jumlah Bakteri dari Isolat darah di LMK-FKUI 2001-2006.....	37
Gambar 4.2. Pola Resistensi Bakteri Gram Negatif dari Kultur Darah yang diuji Resistensi dengan Beberapa Sefalosporin Generasi Tiga pada 2001-2006.....	41
Gambar 4.3 Pola Resistensi Bakteri Gram Positif dari Kultur Darah yang diuji resistensi dengan beberapa sefalosporin generasi tiga pada 2001- 2006 .....	41
Gambar 4.4. Hasil Uji Resistensi Bakteri Gram Negatif Terbanyak Dari Kultur Darah terhadap seftriakson pada periode 2001-2003 dan 2004-2006 .....	42
Gambar 4.5. Hasil Uji Resistensi Bakteri Gram Positif Terbanyak Dari Kultur Darah terhadap seftriakson pada periode 2001-2003 dan 2004-2006 .....	43

**DAFTAR LAMPIRAN**

Daftar Bakteri dari Kultur Darah di LMK-FKUI 2001-2006 ..... 54



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Bakteremia adalah terdapatnya bakteri di dalam darah.<sup>1-3</sup> Kondisi bakteremia dapat merupakan kondisi yang tidak berbahaya, akan tetapi dapat pula berlanjut menjadi infeksi lokal atau sistemik yang lebih parah dan fatal jika tidak diobati, seperti sepsis.<sup>2</sup> Di Amerika, bakteremia terjadi ~14-28% dari seluruh kasus sepsis berat dan ~28-49% dari kasus syok septik.<sup>1</sup>

Kondisi bakteremia merupakan penyebab yang cukup sering dari penyakit yang mengancam jiwa, sehingga deteksi awal terhadap etiologi bakteremia sangat penting.<sup>4</sup> Selanjutnya, pengobatan yang baik dilakukan berdasarkan hasil uji resistensi antibiotika terhadap bakteri tersebut. Akan tetapi, seringkali pengobatan harus diberikan sebelum hasil uji resistensi diperoleh.<sup>4</sup> Pada beberapa penelitian kohort yang dilakukan di Rumah Sakit Israel, Itali, dan Jerman, didapatkan bahwa pemberian terapi empirik yang tepat dapat menurunkan waktu rawat inap, menurunkan angka kematian dalam 30 hari, dan meningkatkan angka harapan hidup (*survival*) pada pasien dengan infeksi bakteri.<sup>5-6</sup>

Salah satu antibiotika yang sering digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri adalah golongan  $\beta$ -laktam (baca:beta-laktam). Sejak penisilin digunakan secara luas, mulai muncul resistensi berbagai bakteri terhadap golongan  $\beta$ -laktam ini. Kemudian, dikembangkan berbagai jenis antimikroba yang lebih tahan terhadap  $\beta$ -laktamase, yaitu sefalosporin. Jenis sefalosporin yang saat ini banyak digunakan adalah sefalosporin generasi tiga, yang lebih resisten terhadap hidrolisis oleh  $\beta$ -laktamase yang diproduksi oleh bakteri gram negatif dibandingkan sefalosporin generasi pertama.<sup>7</sup> Beberapa jenis sefalosporin generasi tiga saat ini digunakan sebagai terapi empirik di beberapa bagian di RSCM (Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo) yang merupakan rumah sakit rujukan nasional Indonesia.

Penyakit yang disebabkan oleh mikroba yang telah resisten terhadap terapi antimikroba merupakan masalah kesehatan masyarakat yang terus berkembang.<sup>8</sup> Oleh karena itu, pola resistensi bakteri terhadap berbagai antibiotika, termasuk sefalosporin generasi tiga perlu di pantau dari waktu ke waktu. Pengetahuan mengenai profil dan pola resistensi bakteri terhadap sefalosporin generasi tiga dapat berguna sebagai landasan bagi pengobatan empirik pasien dengan dugaan sepsis karena bakteremia. Untuk itu, peneliti melakukan penelitian mengenai profil dan pola resistensi bakteri dalam darah terhadap antibiotika sefalosporin generasi tiga di LMK FKUI pada tahun 2001-2006.

Manfaat penelitian ini adalah agar dapat menjadi pedoman (*educational guest*) bagi penggunaan antibiotika sefalosporin generasi tiga secara empiris untuk pasien-pasien dengan dugaan infeksi akibat bakteremia, baik di rumah sakit, praktik umum, maupun fasilitas kesehatan lainnya sebelum hasil kultur darah diperoleh.

## **1. 2 Rumusan Masalah**

Bagaimana profil dan pola resistensi bakteri yang diisolasi dari kultur darah terhadap antibiotika sefalosporin generasi tiga di LMK FKUI pada tahun 2001-2006?

## **1. 3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui profil dan pola resistensi bakteri dari kultur darah terhadap berbagai antibiotika di LMK FKUI pada tahun 2001-2006.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui jenis bakteri tersering yang didapat dari kultur darah selama tahun 2001-2006
2. Mengetahui pola resistensi beberapa bakteri terhadap sefalosporin generasi tiga pada tahun 2001-2006.

## **1. 4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi Peneliti**

1. Untuk meningkatkan keilmuan peneliti mengenai resistensi bakteri terhadap antibiotika sefalosporin generasi tiga.
2. Untuk menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

### **1.4.2. Bagi Kalangan Medis**

1. Sebagai landasan untuk memberikan terapi empiris pada pasien infeksi akibat bakteremia.
2. Sebagai landasan untuk melakukan penelitian-penelitian selanjutnya.

### **1.4.3. Bagi Masyarakat**

1. Meningkatkan kesehatan masyarakat.
2. Meningkatkan harapan hidup, menurunkan lama perawatan Rumah Sakit dan menurunkan mortalitas masyarakat akibat infeksi.

### **1.4.4. Bagi Pemerintah**

1. Sebagai landasan untuk pembentukan peraturan nasional mengenai penggunaan antibiotika sefalosporin generasi tiga.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Bakteremia dan Sepsis

##### 2.1.1. Definisi Bakteremia

Bakteremia adalah adanya bakteri di dalam darah berdasarkan hasil kultur darah positif.<sup>9-10</sup> Didapatkannya bakteri dari kultur darah di laboratorium dapat disebabkan oleh adanya infeksi maupun non-infeksi, seperti kontaminasi. Bakteremia yang merefleksikan infeksi (*true infection*) akan menyebabkan respon fisiologis yang mengindikasikan adanya infeksi berat, seperti sepsis, sepsis berat, dan syok septik.<sup>9</sup>

Walaupun bakteremia dapat menyebabkan sepsis, sepsis berat, dan syok septik, kondisi tersebut tidak selalu berkaitan dengan bakteremia.<sup>9</sup> Kultur darah negatif didapatkan pada lebih dari 70% pasien sepsis, meskipun terdapat gejala klinis yang jelas akan adanya infeksi.<sup>9</sup>

##### 2.1.2. Definisi Sepsis

Sepsis adalah adanya SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) ditambah dengan adanya infeksi pada organ tertentu berdasarkan hasil biakan positif di tempat tersebut.<sup>1,11</sup> Definisi lain menyebutkan bahwa sepsis merupakan respon sistemik terhadap infeksi, berdasarkan adanya SIRS ditambah dengan infeksi yang dibuktikan (*proven*) atau dengan suspek infeksi secara klinis.<sup>9</sup>

Berdasarkan *Bone et al*, SIRS adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria:<sup>9-11</sup>

1. Suhu  $>38^{\circ}$  atau  $<36^{\circ}$
2. Denyut jantung  $> 90$  kali/menit
3. Laju Respirasi  $>20$  kali/menit atau  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
4. Hitung leukosit  $>12.000/\text{mm}^3$  atau  $>10\%$  sel imatur/*band*.

29 Penyebab respon sistemik dihipotesiskan sebagai infeksi lokal yang tidak terkontrol, sehingga menyebabkan bakteremia atau toksemia (endotoksin atau eksotoksin) yang menstimulasi reaksi inflamasi di dalam pembuluh darah dan organ lain.<sup>10</sup>

Sepsis secara klinis dibagi berdasarkan beratnya kondisi, yaitu sepsis, sepsis berat, dan syok septik. Sepsis berat adalah infeksi dengan adanya bukti kegagalan organ akibat hipoperfusi.<sup>1,11-11</sup> Syok septik adalah sepsis berat dengan hipotensi yang persisten setelah diberikan resusitasi cairan dan menyebabkan hipoperfusi jaringan.<sup>1,11-10</sup> Pada 10-30% kasus syok septik didapatkan bakteremia kultur positif dengan mortalitas mencapai 40-50%.<sup>11</sup>

### **2.1.3. Etiologi Sepsis: Bakteri**

#### **2.1.3.1. Definisi<sup>4,14</sup>**

Bakteri adalah salah satu golongan organisme prokariotik (tidak mempunyai selubung inti). Bakteri sebagai makhluk hidup tentu memiliki informasi genetik berupa DNA, tapi tidak terlokalisasi dalam tempat khusus (nukleus) dan tidak ada membran inti. DNA pada bakteri berbentuk sirkuler, panjang dan biasa disebut nukleoid. DNA bakteri tidak mempunyai intron dan hanya tersusun atas ekson saja. Bakteri juga memiliki DNA ekstrakromosomal yang tergabung menjadi plasmid yang berbentuk kecil dan sirkuler.

#### **2.1.3.2. Klasifikasi<sup>4,12</sup>**

58 Bakteri dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara. Salah satu klasifikasi yang paling sering digunakan adalah dengan menggunakan pewarnaan Gram. Pewarnaan Gram adalah prosedur mikrobiologi dasar untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri. Prosedur pewarnaan Gram dimulai dengan pemberian pewarna basa, kristal violet. Larutan iodine kemudian ditambahkan; semua bakteri akan terwarnai biru pada fase ini. Sediaan kemudian diberi alkohol. Sel Gram positif akan tetap mengikat senyawa kristal violet-iodine sehingga bewarna biru, sedangkan Gram negatif akan hilang warnanya oleh alkohol. Sebagai langkah terakhir, *counterstain* (misalnya safranin yang berwarna merah) ditambahkan

sehingga sel Gram negatif yang tidak berwarna akan mengambil warna kontras; sedangkan sel Gram positif terlihat dalam warna biru keunguan (violet).

### 2.1.3.3. Pertumbuhan dan Reproduksi<sup>4,12</sup>

Semua bakteri berkembang biak melalui pembelahan biner (aseksual) dimana dari satu sel membelah menjadi dua sel yang identik. Beberapa bakteri dapat membentuk struktur reproduktif yang lebih kompleks yang memfasilitasi penguraian dua sel yang baru terbentuk. Contoh bakteri yang seperti itu antara lain *fruiting body formation* oleh *Myxococcus* dan *erial hyphae formation* oleh *Streptomyces*.

Dalam laboratorium, bakteri dibiakkan melalui dua metode, yaitu dengan menggunakan medium padat dan cair. Media pertumbuhan padat seperti plat agar digunakan untuk mengisolasi kultur murni dari bakteri yang diinginkan. Jika kita menginginkan biakan dalam jumlah yang besar, maka kita bisa menggunakan media cair. Dalam media pertumbuhan ini, sel biakan dapat dengan mudah berkembang biak (membelah diri) dibandingkan dengan media padat.

Pertumbuhan bakteri yang terkontrol akan melewati tiga fase yang berbeda. Kultur bakteri dimulai dengan pembuatan suspensi bakteri pada medium cair. Pada awal pertumbuhan ini, bakteri berada pada fase pertama pertumbuhannya, yaitu *lag phase* atau fase pertumbuhan lambat. Pada fase tersebut, bakteri beradaptasi dengan lingkungannya untuk mencapai fase pertumbuhan cepat. *Lag phase* memiliki tingkat biosintetik tinggi. Bakteri menghasilkan enzim dalam jumlah banyak untuk dapat mencerna berbagai macam substrat. Fase selanjutnya adalah *log phase* atau fase logaritmik atau fase eksponensial, yang ditandai dengan pertumbuhan yang sangat cepat secara eksponensial. Tingkat dimana sel berkembang biak pada fase ini disebut sebagai *growth rate (k)*. Waktu yang dibutuhkan sel untuk membelah diri menjadi dua bagian dalam fase ini disebut sebagai *generation time (g)*. Selama *log phase*, nutrisi dicerna pada kecepatan maksimal sampai semuanya habis. Selanjutnya, koloni tersebut masuk ke dalam fase ketiga, fase stasioner. Fase ini ditandai dengan habisnya nutrisi yang tersedia. Sel mulai menghentikan aktivitas

metaboliknya serta menghancurkan protein nonesensial yang mereka miliki. Fase stasioner merupakan masa transisi dari perkembangan yang sangat cepat menuju masa dorman. Fase terakhir yang dilewati bakteri adalah fase penurunan. Setelah periode waktu pada fase stasioner yang bervariasi pada tiap organisme dan kondisi kultur, kecepatan kematian meningkat sampai mencapai tingkat yang tetap. Sering kali setelah mayoritas sel mati, kecepatan kematian menurun drastis, sehingga sejumlah kecil sel yang hidup akan bertahan selama beberapa bulan atau tahun.

#### **2.1.4. Diagnosis Sepsis**

##### **2.1.4.1. Pemeriksaan Klinis<sup>1</sup>**

Tidak ada tes diagnostik yang spesifik terhadap sepsis. Temuan yang cukup sensitif untuk mendiagnosis pasien suspek atau terbukti sepsis antara lain demam atau hipotermia, takipnea, takikardi, dan leukositosis atau leukopenia, perubahan status mental akut, trombositopenia, atau hipotensi. Gejala sepsis dapat bervariasi. Pada satu studi, 36% dari pasien sepsis berat memiliki suhu yang normal, 40% dengan laju respirasi normal, 10% memiliki nadi yang normal, dan 33% didapatkan nilai hitung leukosit normal. Selain itu, terdapat pula kondisi-kondisi noninfeksi yang memiliki gejala seperti sepsis. Penyebab SIRS noninfeksi antara lain pankreatitis, trauma, emboli paru, overdosis obat, dan lain-lain.

##### **2.1.4.2. Pemeriksaan Laboratorium**

###### **2.1.4.2.1. Kultur Darah**

###### **2.1.4.2.1.1. Pengambilan Spesimen**

116 Untuk mendapatkan diagnosis definitif, dibutuhkan isolasi mikroorganisme dari darah atau situs lokal infeksi. Langkah-langkah pengambilan spesimen darah :<sup>4,13</sup>

1. Digunakannya teknik aseptik yang ketat, seperti dengan mengenakan sarung tangan (tidak harus steril).
2. Digunakannya *tourniquet* dan fiksasi vena. Lepas *tourniquet* ketika kulit sedang dipersiapkan
3. Setelah lokasi pungsi ditetapkan, bersihkan kulit dengan 70-95% *isopropyl alcohol* atau 70% etanol. Gunakan 2% *tinctur iodine* atau preparat *iodophor*,

mulai pada daerah untuk pungsi vena dan bersihkan kulit dengan lingkaran konsentrik dari dalam ke luar. Biarkan preparat iodine basah di kulit paling tidak 1 menit. Jangan sentuh kulit setelah dipersiapkan, kecuali dengan sarung tangan steril.

4. Pakai kembali tourniquet, lakukan pungsi vena. Untuk dewasa, ambil kurang lebih 20-30 ml darah per kultur. Untuk anak-anak, jumlah darah yang diambil tidak boleh lebih dari 1% dari total volume darah individu.
5. Dikumpulkannya 2-3 set per kultur darah.
6. Dimasukkannya darah ke botol kultur darah aerobik dan anaerobik yang berlabel.
7. Dinkubasinya botol kultur dalam suhu 35-37 derajat *Celsius*.
8. Dikirimnya botol kultur darah harus ke Laboratorium dalam waktu dua jam atau kurang, sebab menunda untuk memasukkan botol kultur ke instrumen kultur darah monitoring yang berkelanjutan dapat menghambat deteksi pertumbuhan.

Rekomendasi Koleksi Spesimen dan Transportasi:<sup>4,13</sup>

- **Waktu pengambilan darah**

Tidak begitu banyak studi yang menjelaskan waktu yang optimal untuk melakukan pengambilan spesimen kultur darah agar dapat memaksimalkan keberadaan bakteri dalam darah. Beberapa data eksperimental menunjukkan bahwa masuknya bakteri ke aliran darah adalah sekitar 1 jam sebelum terjadi menggigil dan demam.

145 Akan tetapi, penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam kepositifan kultur darah yang didapat terhadap puncak demam dari pasien.

Pada praktiknya, kultur darah harus diambil secara serempak (atau dengan jarak waktu yang dekat). Interval pengambilan darah hanya diindikasikan bila dibutuhkan untuk mendata bakteremia berkelanjutan pada pasien suspek endokarditis infektif atau infeksi endovaskular lainnya (misal: infeksi terkait kateter).

- **Jumlah spesimen untuk kultur darah**

Penelitian tahun 2004 oleh Cockerill pada 163 pasien, kultur darah dilakukan dengan menggunakan sistem kultur darah dengan monitoring berkelanjutan (CMBCS). Pada studi ini, dihasilkan patogen kumulatif dari tiga kultur darah, dengan masing-masing volume darah sebanyak 20 ml, dengan hasil 65% pada kultur pertama, 80% pada dua kultur darah, dan 96% pada tiga kultur darah.

Kultur spesimen tunggal tidak boleh dilakukan pada pasien dewasa, karena dapat volume darah yang kurang dan spesimen tunggal sulit untuk diinterpretasi. *Guideline* yang berlaku saat ini adalah untuk mengumpulkan dua hingga tiga set per episode kultur.

- **Volume kultur darah**

Volume darah yang akan dikultur merupakan variabel paling penting dalam mendeteksi bakteremia atau fungemia. Pada dewasa direkomendasikan untuk mengambil volume untuk kultur darah sebanyak 20-30ml per kultur. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa makin besar volume darah, makin besar kemungkinan untuk mendeteksi bakteri/fungi dalam darah. Pada anak-anak, volume darah yang diambil tidak melebihi 1% dari total volume darah.

174 • **Distribusi darah antara botol darah aerobik dan anaerobik**

Masih terdapat kontroversi mengenai penggunaan botol aerobik dan anaerobik dalam kultur darah. Beberapa penulis merekomendasikan untuk hanya menggunakan botol aerobik saja pada kultur rutin. Akan tetapi, studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan satu pasang botol kultur darah aerobik dan anaerobik memberikan hasil kultur stafilokokus, *Enterobacteriaceae*, dan anaerob yang lebih tinggi dibandingkan dengan satu pasang kultur aerob saja. Pada saat ini, direkomendasikan untuk menggunakan satu pasang botol kultur darah aerobik dan anaerobik pada kultur darah rutin.

- **Disinfeksi kulit dan pencegahan kontaminasi kultur darah**

Untuk meminimalisasi kontaminasi flora kulit, tempat dilakukannya pungsi vena harus di disinfeksi. Beberapa jenis disinfektan yang selama ini digunakan antara lain: *rubbing alcohol* (70% isopropyl), iodin tinktur, povidin-iodin, iodofor, klorin peroksida, dan klorheksidin glukonat. Beberapa studi yang membandingkan disinfektan-disinfektan tersebut menghasilkan beberapa kesimpulan, yaitu:

- Iodin tinktur, klorin peroksida, dan klorheksidin glukonat superior dibandingkan dengan preparat povidin iodin.
- Iodin tinktur dan klorheksidin glukonat memiliki kekuatan disinfeksi yang sama.

Antiseptik membutuhkan waktu untuk dapat bekerja dengan baik. Iodin tinktur membutuhkan waktu 30 detik dan iodofor membutuhkan 1,5-2 menit untuk dapat bekerja. Klorheksidin glukonat membutuhkan waktu yang kurang lebih sama dengan iodin tinktur, tanpa menyebabkan reaksi alergi dan tidak perlu dibersihkan dari kulit setelah pungsi vena selesai dilakukan. Kerugian utama dari klorheksidin glukonat adalah tidak boleh digunakan pada anak usia kurang dari 2 tahun.

203

- **Pengumpulan kultur darah**

Pengumpulan spesimen kultur darah harus sesuai dengan metode standar, yaitu dengan pengambilan darah harus dari vena. Kultur darah yang diambil dari alat kateter intravena tidak dianjurkan karena kemungkinan kontaminasi yang lebih besar. Pada keadaan tertentu apabila pengambilan spesimen harus dilakukan melalui kateter intravena, maka tetap harus berpasangan dengan kultur lain yang didapatkan dari pungsi vena untuk membantu interpretasi hasil positif yang didapatkan.

- **Transportasi spesimen ke laboratorium**

Botol kultur darah harus dikirim ke laboratorium dalam waktu dua jam atau kurang pada suhu kamar, sebab menunda untuk memasukkan botol kultur ke inkubator yang terlalu lama dapat menghambat deteksi pertumbuhan.

- **Kriteria penolakan spesimen untuk kultur darah**

Spesimen kultur darah yang memenuhi kriteria berikut ini seharusnya ditolak dan dilakukan pengumpulan spesimen lainnya:

- Label salah atau tidak berlabel
- Botol rusak atau bocor
- Terdapat bekuan darah (*clotting*)
- Medium mengandung antikoagulan lain selain SPS (*sodium polyathenolsulfonate*).

#### 2.1.4.2.1.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen dari darah

Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen dari spesimen darah antara lain:

232 • **Volume darah**

Terdapat korelasi langsung antara volume darah yang dikultur dengan hasil yang terkait dengan jumlah *Coloni Forming Unit* (CFU) per mililiter pada darah dewasa. Makin besar volume darah, makin besar kemungkinan untuk mendeteksi bakteri/fungi dalam darah. Pasien anak seringkali memiliki jumlah mikroorganisme yang lebih banyak di dalam darah, dan hasil yang cukup memuaskan dapat dihasilkan dengan volume kultur darah yang lebih sedikit.

- **Rasio darah -medium**

Darah manusia normal mengandung substansi yang menghambat pertumbuhan mikroba seperti lisozim, fagosit, antibodi, dan agen antimikroba (bila pasien menggunakan antimikroba sebelum pengambilan kultur darah). Untuk mereduksi konsentrasi faktor inhibitor dan menghambat aktivitasnya, darah harus didilusi pada media cair dengan rasio darah-medium 1:5 sampai 1:10. Kegagalan untuk mempertahankan rasio ini dapat mengakibatkan hasil kultur yang negatif palsu. Spesimen darah anak dapat di inokulasi pada botol pediatrik yang didesain unruk mempertahankan rasio darah-medium dengan volume darah yang lebih sedikit.

- **Media (Tipe, Indikasi/Formulasi)**

Berbagai formulasi medium cair tersedia untuk metode kultur darah konvensional dan otomatis. Medium basal yang luas digunakan antara lain *soybean-casein digest broth*. Sedangkan untuk menumbuhkan mikroorganisme aerobik dan anaerobik digunakan *brain heart infusion (BHI)*, *Columbia*, *Brucella*, *thiol*, *thioglycolate*, dan *supplemented peptone broth*.

- **Zat Tambahan ( Antikoagulan, Resin, Charcoal)**

261 Semua medium cair untuk kultur darah mengandung antikoagulan untuk menghambat pembentukan bekuan darah. Antikoagulan yang paling efektif, SPS, dapat menetralkan lisozim, menghambat fagositosis, menginaktivasi beberapa jenis aminoglikosida, dan menghambat beberapa bagian kaskade komplemen.<sup>11-14</sup> Konsentrasi SPS berkisar 0,025-0,05%, walaupun beberapa sistem komersial menggunakan konsentrasi 0,006%. SPS juga dapat menghambat pertumbuhan beberapa bakteri, seperti spesies *Neisseria*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Moxarella catarrhalis*, dan *Garnerella vaginalis*. Walaupun demikian, SPS masih menjadi antikoagulan yang paling sering digunakan dan dapat meningkatkan laju dan kecepatan didapatkannya bakteri gram positif dan negatif dari darah.

Heparin, *Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (EDTA), dan *citrate* bersifat toksik terhadap mikroorganisme, sehingga darah tidak boleh diinokulasi pada medium yang mengandung antikoagulan tersebut.

- **Kondisi Inkubasi**

- Temperatur

Kultur darah harus diinkubasi pada suhu 35°C setelah pengambilan dan dikirim ke laboratorium. Walaupun penundaan inkubasi kultur setelah pengambilan spesimen tidak mempengaruhi hasil, penundaan harus diminimalisasi untuk mencegah pemanjangan waktu deteksi mikroba.

- Lama Inkubasi

Untuk metode konvensional manual, inkubasi yang direkomendasikan adalah selama 7 hari (*Bartonella*, *Legionella*, *Brucella*, *Nocardia*) dan fungi dimporfik membutuhkan waktu yang lebih lama. Periode inkubasi

standar untuk kultur darah rutin yang dikerjakan dengan sistem otomatis adalah 5 hari.

- **Agitasi**

290 Studi-studi mengindikasikan bahwa melakukan agitasi pada botol, terutama pada 24 jam pertama inkubasi, meningkatkan hasil dan kecepatan deteksi mikroorganisme pada botol aerobik yang mungkin disebabkan karena meningkatnya oksigensisasi. Agitasi dari botol anaerobik tidak mempengaruhi pertumbuhan bakteri.

- **Frekuensi Monitoring/subkultur**

Metode kultur konvensional membutuhkan pemeriksaan visual yang lebih sering untuk membuktikan adanya pertumbuhan makroskopik. Pada metode kultur darah manual, terutama yang menggunakan media agar dan medium cair, membutuhkan pemantauan setiap hari untuk mendeteksi adanya pertumbuhan bakteri.

#### 2.1.4.2.1.3. Kemaknaan Kultur Darah Positif

Penting untuk menentukan kemaknaan dari kultur darah yang positif. Kriteria-kriteria ini berguna untuk membedakan “*true positive*” dari spesimen yang terkontaminasi:<sup>4</sup>

1. Pertumbuhan organisme yang sama pada kultur ulangan yang diambil pada waktu yang berbeda pada tempat anatomis yang berbeda menunjukkan “*true bacteremia*”
2. Pertumbuhan organisme yang berbeda pada botol kultur yang berbeda dapat merupakan kontaminasi tapi terkadang dapat mengikuti masalah klinis, seperti fistula enterovaskuler.
3. Pertumbuhan flora normal kulit, seperti *Staphylococcus epidermidis*, difteroid (*corynebacteria* dan *propionibacteria*), atau kokus gram positif anaerob, hanya pada satu dari beberapa kultur merupakan kontaminasi. Pertumbuhan dari bakteri-bakteri tersebut pada lebih dari satu kultur atau spesimen dari pasien dengan penggunaan protesis vaskular meningkatkan kemungkinan bakteremia bermakna secara klinis.

4. Organisme seperti *Streptokokus viridians* atau enterokokus lebih sering tumbuh pada kultur darah dari pasien suspek endokarditis, dan batang gram negatif seperti *E.coli* pada kultur darah dari pasien dengan klinis sepsis gram negatif. Oleh sebab itu, jika organisme yang “diharapkan” ditemukan, maka hal itu lebih bermakna secara etiologis.

Terlihat bahwa spesies bakteri tumbuh pada kultur darah dalam beberapa waktu. Yang paling sering ditemukan: *Staphylococcus*, termasuk *S.aureus*, *S.viridans*, Enterokokus, termasuk *E. faecalis*, bakteri enterik gram negatif, termasuk *E.coli* dan *K. pneumonia*, *P. aeroginosa*, pneumokokus, dan *H.influenza*. Spesies Kandida, beberapa ragi, dan beberapa fungi bifasik seperti *Histoplasma capsulatum* tumbuh juga dalam kultur darah. Selain itu, fungi sangat jarang dapat diisolasi dari darah. Sitomegalovirus dan herpes simpleks virus terkadang dapat dikultur dari darah

#### **2.1.4.2.2. Pemeriksaan Laboratorium Lainnya**

Deteksi endotoksin dalam darah dengan tes *limulus lysate* menunjukkan adanya outcome yang buruk, tetapi pemeriksaan ini tidak berguna untuk mendiagnosis infeksi bakteri gram negatif, termasuk bakteremia akibat bakteri gram negatif. Pemeriksaan assay sitokin untuk mendeteksi kadar IL-6 juga masih kurang terstandardisasi dan hingga saat ini masih memiliki nilai klinis yang terbatas.

#### **2.1.5. Penatalaksanaan Sepsis<sup>1</sup>**

Penatalaksanaan pasien dengan suspek sepsis harus disertai dengan pemantauan. Tatalaksana yang baik antara lain dengan pengobatan yang tepat pada sumber infeksi dan mengeliminasi mikroorganisme penyebab, disertai dengan tatalaksana suportif.

##### **2.1.5.1. Tatalaksana Antibiotika pada Sepsis<sup>1,15</sup>**

Pemberian kemoterapi antimikroba harus dimulai secepatnya setelah darah dan spesimen lainnya dikultur. Apabila hasil pemeriksaan kultur belum didapatkan, maka dapat dilakukan terapi empirik yang efektif melawan bakteri gram positif dan negatif (**Tabel 2.1**). Pemilihan antimikroba dapat merupakan hal yang

348 kompleks dan harus memperhatikan riwayat pasien, komorbiditas, sindroma klinis, data pewarnaan gram, dan pola resistensi lokal. Dosis maksimal antimikroba yang direkomendasikan dapat diberikan secara intravena, dengan penyesuaian pada gangguan renal jika dibutuhkan. Apabila hasil kultur telah didapat, maka regimen dapat lebih disederhanakan, karena seringkali antimikroba tunggal dapat adekuat untuk pengobatan patogen yang diketahui.

**Tabel 2.1. Antimikroba Empirik untuk Sepsis<sup>15</sup>**

Indikasi	Terapi Empirik
<p>Tidak cenderung pada sepsis akibat Pseudomonas</p> <p>Apabila Pseudomonas merupakan patogen yang mungkin menjadi penyebab sepsis</p>	<p>Vankomisin di tambah dengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sefalosporin generasi 3 atau 4 (misalnya: seftriakson atau sefotaksim)</li> <li>- Beta laktam/betalaktamase inhibitor (misal: piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam)</li> <li>- Karbapenem (misal: imipenem atau meropenem)</li> </ul> <p>Vankomisin ditambah dengan 2 dari:*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sefalosporin dengan antipseudomonas (seftazidim atau sefoperazon)</li> <li>- Karbapenem dengan antipseudomonas (misal: imipenem atau meropenem)</li> <li>- Bata-laktam/beta-laktamase inhibitor (misal: piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat)</li> <li>- Fluorokuinolon dengan aktivitas anti-pseudomonas yang baik (misal: siprofloksasin)</li> <li>- Aminoglikosida (misal: gentamisin atau amikasin)</li> </ul>

<p>Pasien dengan sakit berat (<i>severely ill patient</i>) dengan manifestasi sepsis dengan etiologi yang belum jelas</p>	<p>- Monobaktam (misal: aztreonam)</p> <p>Vankomisin (d disesuaikan dengan dfungsi renal) hingga kemungkinan sepsis akibat MRSA (<i>methicillin-resistant S. aureus</i>) disingkirkan.</p>
---	--

\* Pemilihan 2 agen dari satu kelas yang sama, misalnya 2 beta-laktam, tidak dianjurkan.

#### 2.1.5.2. Uji Kepekaan terhadap Antibiotika<sup>4</sup>

Keberadaan bakteri, terutama di dalam darah yang disertai dengan gejala lain, menunjukkan adanya infeksi serius, seperti sepsis atau syok septik, yang dapat mengancam jiwa.<sup>1-4</sup> Oleh karena itu, penggunaan terapi dengan obat-obatan antimikroba yang tepat sangat menentukan keberhasilan pengobatan. Dewasa ini berbagai jenis antimikroba telah tersedia untuk mengobati penyakit infeksi. Zat antimikroba yang digunakan dalam pengobatan bertujuan untuk mengeleminasi mikroorganisme infeksius atau mencegah terjadinya infeksi. Antibiotika mewakili kelompok terbesar dari zat antimikroba. Antibiotika adalah zat biokimia yang diproduksi oleh mikroorganisme ataupun sintetik yang dalam jumlah kecil dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain.

Pemilihan antimikroba yang tepat untuk mengobati suatu penyakit tergantung pada beberapa faktor antara lain :

- Sensitivitas mikroba penyebab terhadap zat antimikroba tertentu.
- Efek samping dari zat antimikroba, tergantung dari toksisitas langsung terhadap sel mamalia dan mikrobiota normal yang terdapat pada jaringan tubuh manusia.
- Biotransformasi zat antimikroba secara *invivo*, tergantung apakah zat antimikroba akan tetap pada bentuk aktifnya pada jangka waktu yang cukup untuk mempunyai efek toksik pada patogen infeksius.
- Bahan kimia pada zat antimikroba yang menetapkan distribusinya dalam tubuh, tergantung pada konsentrasi bahan kimia aktif antimikroba yang bermakna yang dapat mencapai tempat infeksi untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme patogen penyebab infeksi.

Ada beberapa prosedur yang digunakan oleh ahli mikrobiologi klinik untuk menentukan kepekaan mikroorganisme terhadap antibiotika yaitu:

1. Metode Cakram *Kirby-Bauer*
2. Metode Konsentrasi Hambatan Minimum (KHM)/ *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC)

Prosedur difusi-kertas cakram-agar yang distandardisasikan (metode *Kirby-Bauer*) merupakan cara untuk menentukan sensitivitas antibiotika untuk bakteri. Sensitivitas suatu bakteri terhadap antibiotika ditentukan oleh diameter zona hambat yang terbentuk. Semakin besar diameternya maka semakin terhambat pertumbuhannya, sehingga diperlukan standar acuan untuk menentukan apakah bakteri itu resisten atau peka terhadap suatu antibiotika. Faktor yang mempengaruhi metode *Kirby-Bauer* adalah konsentrasi mikroba uji, konsentrasi antibiotika yang terdapat dalam cakram, jenis antibiotika, dan keasaman (pH) medium. Cara kerja pengujian antibiotika dengan metode *Kirby-Bauer*, yaitu:

- *Cotton bud* (*cotton swab*) dicelupkan dalam biakan bakteri, kemudian tekan kapas ke sisi tabung agar air tiris.
- *Cotton bud* diulaskan pada seluruh permukaan cawan *Mueller-Hinton Agar* secara merata
- Biarkan cawan selama 5 menit
- Kertas cakram dicelupkan ke dalam larutan antibiotika dengan konsentrasi tertentu
- Diangkat, biarkan sejenak agar tiris, selanjutnya letakkan kertas cakram pada permukaan agar.
- Kertas cakram ditekan dengan menggunakan pinset agar menempel sempurna dipermukaan agar.
- Agar diinkubasi pada suhu 37 derajat *Celsius* selama 24-48 jam.
- 406 • Diameter zona hambat diukur dalam milimeter, kemudian bandingkan dengan tabel sensitivitas antibiotika.

Konsentrasi hambatan minimum adalah konsentrasi antibiotika terendah yang masih dapat menghambat pertumbuhan organisme tertentu. KHM dapat ditentukan dengan prosedur tabung dilusi. Prosedur ini digunakan untuk menentukan konsentrasi antibiotika yang masih efektif untuk mencegah

pertumbuhan patogen dan mengindikasikan dosis antibiotika yang efektif dalam mengontrol infeksi pada pasien. KHM dapat juga ditentukan dengan menggunakan konsentrasi tunggal dari suatu antibiotika dengan membandingkan kecepatan pertumbuhan mikroorganisme pada tabung kontrol dan tabung yang diberikan antibiotika.

## 2.2. Sefalosporin

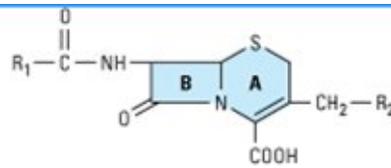
### 2.2.1. Sejarah dan sumber<sup>7,16-17</sup>

Sefalosporin adalah salah satu obat antimikroba golongan  $\beta$ -laktam. (Sefalosporin pertama kali diisolasi dari fungi *Cephalosporium acremonium* pada tahun 1948 oleh Brotzu dari laut dekat pantai Sardinian. Filtrat kasar dari fungi ini dapat menghambat *S.aureus* secara *in vitro* dan menyembuhkan infeksi stafilocokus dan demam tifoid pada manusia. Cairan kultur tempat pembiakan fungi Sardinian ini didapatkan mengandung tiga antibiotika yang berbeda, yang masing-masing dinamakan sefalosporin P, N, dan C. Dengan isolasi inti aktif dari sefalosporin C yaitu asam 7-aminosefalosporanat, dan dengan penambahan rantai samping, dapat dihasilkan senyawa semisintetik dengan aktivitas antibakteri yang lebih besar dibandingkan dengan substansi induknya. Sefalosporin sama dengan penisilin, tetapi lebih stabil terhadap berbagai  $\beta$ -laktamase dan memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas.

### 2.2.2. Struktur kimia<sup>7,16</sup>

435 Sefalosporin C mengandung rantai samping yang berasal dari asam D- $\alpha$ -aminoadipat, yang dikondensasi dengan sistem cincin dihidrotiazin  $\beta$ -laktam, yaitu asam 7-aminosefalosporanat (**Gambar 2.1**). Senyawa yang mengandung asam 7-aminosefalosporanat relatif stabil pada dilusi asam dan memiliki resistensi yang tinggi terhadap penisilinase. Sefalosporin C dapat dihidrolisis oleh asam menjadi asam 7-aminosefalosporanat. Senyawa ini kemudian dimodifikasi dengan penambahan rantai samping yang berbeda untuk membentuk seluruh keluarga antibiotika sefalosporin. Terlihat bahwa modifikasi pada posisi 7 dari  $\beta$ -laktam berkaitan dengan perubahan aktivitas antibakteri dan substitusi posisi 3 pada

cincin didirotiazin berkaitan dengan perubahan pada metabolisme dan farmakokinetik obat ini.



Gambar 2.1. Struktur Sefalosporin : inti asam 7-aminosefalosporanat<sup>7</sup>

### 2.2.3 Klasifikasi Sefalosporin

Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan aktivitas antimikroba yang paling menonjol, dibagi menjadi 4:

1. Sefalosporin generasi pertama
2. Sefalosporin generasi dua
3. Sefalosporin generasi tiga
4. Sefalosporin generasi empat

#### 2.2.3.1. Sefalosporin Generasi Pertama<sup>7,16</sup>

*In vitro*, sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spektrum antimikroba yang terutama aktif terhadap kuman gram positif. Keunggulannya dari penisilin adalah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil penisilinase. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *S.aureus* dan Streptokokus termasuk *S.pyogenes*, *S.viridans* dan *S.pneumonia*. Bakteri gram positif yang juga sensitif ialah *S. Anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphtheriae*. Aktivitas antimikroba sebagian besar jenis sefalosporin generasi pertama sama satu sama lain, kecuali sefalotin yang sedikit lebih aktif terhadap *S.aureus*. Mikroba yang resisten antara lain adalah strain *S.aureus* resisten metisilin, *S.epidermidis*, dan *S.faecalis*. Sefalosporin generasi pertama tidak memiliki aktivitas terhadap *Enterobacter sp* kecuali cafezolin.

### 2.2.3.2. Sefalosporin Generasi Dua<sup>7,16</sup>

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri gram positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap kuman gram negatif, misalnya *H.influenza*, *P.mirabilis*, *E.coli* dan *Klebsiella*. Terhadap *P.aeruginosa* dan *enterobacter* golongan ini tidak efektif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena khawatir enterokokus termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefotaksim aktif terhadap kuman anaerob.

## 2.3. Sefalosporin generasi tiga

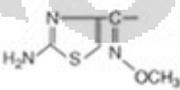
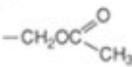
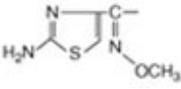
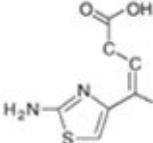
### 2.3.1. Gambaran umum

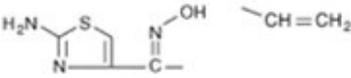
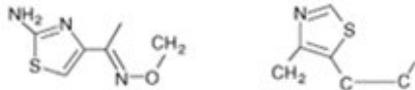
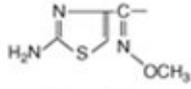
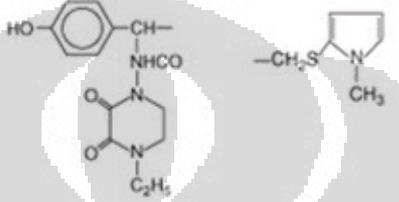
Obat-obatan golongan sefalosporin generasi tiga memiliki aktivitas terhadap organisme gram positif dan lebih aktif terhadap enterobakter, serta terhadap *P. aeruginosa*.<sup>7,14,16</sup> Golongan ini pada umumnya kurang aktif terhadap kokus gram-positif bila dibandingkan generasi pertama, tapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae* (strain penghasil penisilinase).<sup>14</sup> Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap *P.aeruginosa* tapi kurang aktif dibandingkan generasi tiga lainnya terhadap kokus gram positif.<sup>7,14,16</sup>

### 493 2.3.2. Jenis-jenis Sefalosporin Generasi Tiga

Yang termasuk sefalosporin generasi ke-3 ada pada **Tabel 2.2.**

Tabel 2.2. Jenis-jenis Sefalosporin Generasi Tiga<sup>7</sup>

Nama jenis Sefalosporin (nama dagang)	R1	R2	Dosis, *,^ Dosis dewasa pada infeksi berat,dan T1/2
Sefotaksim (Claforan)			I: 2g setiap 4-8 jam T1/2: 1,1 jam
Sefpodoksim proksetil (Vantin)			O: 200-400mg setiap 12 jam t1/2: 2,2 jam
Sefibuten (Cedax)			O: 200-400mg setiap 12 jam T1/2: 2,4 jam

Sefdinir (Omnicef)		O: 300mg setiap 12 jam atau 600 mg setiap 24 jam T1/2: 1,7 jam
Cefditoren pivoksil (Spectracef)		O: 400 mg setiap 12 jam T1/2: 1,6 jam
Ceftizoksim (Cefizox)		I: 3-4g setiap 8 jam T1/2: 1,8 jam
Seftriakson (Rochiephin)		I: 2g setiap 12-24 jam T1/2: 8 jam
Sefoperazon (Cefobid)		I: 1,5-4 g setiap 6-8 jam T1/2: 2,1 jam
Seftazidim (Hortaz,dll)		I: 2g setiap 8 jam T1/2: 1,8 jam

\* T, tablet; C, kapsul; O, suspensi oral; I, injeksi

^ T1/2, waktu paruh

**Sefotaksim** merupakan antibiotika dengan spektrum luas yang sangat resisten terhadap banyak  $\beta$ -laktamase (kecuali produk *extended spectrum*). Obat ini sangat aktif terhadap berbagai kuman gram positif maupun gram negatif aerobik.<sup>7,16</sup> Waktu paruh plasma sekitar 1 jam dan diberikan tiap 6 sampai 12 jam.<sup>16</sup> Pada infeksi yang serius, obat ini diberikan tiap 4 sampai 8 jam.<sup>7</sup> Metabolitnya ialah desasetilsefotaksim yang kurang aktif. Sefotaksim tersedia dalam obat suntik 1,2 dan 10g.<sup>14</sup> Sefotaksim efektif untuk mengobati meningitis oleh *H.influenza*, *S.pneumonia* sensitif penisilin, dan *N.meningitides*.<sup>7</sup> Spektrum antimikroba sefotaksim dan seftriakson sangat baik untuk pengobatan pneumonia komunitas.<sup>7</sup>

**Moksalaktam** merupakan oksabetalaktam yang terbentuk dari substitusi oksigen dengan atom sulfur pada neklus sefem.<sup>16</sup> Moksalaktam lebih aktif terhadap *P. aeruginosa* dan *B. fragilis* dan kurang aktif terhadap kuman gram positif, *H.influenza*, dan *Enterobacteriaceae*. Waktu paruh obat ini sekitar 2 jam dan diekskresi melalui urin dalam bentuk asal. Dosis obat ini adalah 2-4 g IM atau IV tiap 8-12 jam. Untuk anak-anak, dosisnya ialah 150-200 mg/kg/BB. Dosis obat harus dikurangi dalam keadaan gagal ginjal. Efek samping penggunaan obat ini

adalah pendarahan akibat hiperprotrombinemia dan disfungsi trombosit.<sup>16,18</sup> Hal ini dapat diatasi dengan pemberian vitamin K sebagai profilaksis 10 mg/minggu pada penggunaan moksalaktam.<sup>16,18</sup>

522 **Seftriakson** aktif terhadap bakteri gram positif, akan tetapi lebih kurang aktif jika dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama.<sup>16</sup> Waktu paruhnya mencapai 8 jam dan biasanya digunakan pada infeksi yang parah. Untuk meningitis obat ini diberikan 2 kali sehari, sedangkan untuk infeksi lain cukup 1 kali sehari.<sup>7,16</sup> Dosis tunggal seftriakson dapat efektif sebagai pengobatan gonorea uretra, rektal, atau faringeal.<sup>16</sup> Pada kondisi gagal ginjal atau gangguan fungsi hati tidak diperlukan penyesuaian dosis. Seftriakson tersedia dalam bubuk suntuk 0,25; 0,5; dan 1 g. Efek samping dari penggunaan antibiotika ini adalah pusing, kemerahan, gatal-gatal, alergi, sakit dan inflamasi pada wilayah injeksi yang reversibel.<sup>19</sup>

**Sefoperazon** merupakan obat yang lebih aktif terhadap *P. aeruginosa* dibandingkan dengan sefotaksim dan moksalaktam.<sup>16</sup> Waktu paruhnya sekitar 2 jam. Ekskresinya terutama melalui saluran empedu sehingga tidak memerlukan perubahan dosis pada gangguan fungsi ginjal. Dosis obat tidak perlu disesuaikan dengan keadaan gagal ginjal. Sefoperazon dapat mencapai kadar yang tinggi di cairan serebrospinal, sehingga dapat diberikan untuk terapi meningitis, dan dapat melalui sawar uri.<sup>16</sup>

**Seftazidim** memiliki aktivitas terhadap bakteri yang tidak sebaik sefotaksim pada bakteri gram positif. Hal yang menonjol dari seftazidim adalah aktivitasnya terhadap *P. aeruginosa* lebih besar dibandingkan dengan sefotaksim, sefsulodin, dan piperasilin.<sup>16</sup> Waktu paruhnya di plasma adalah 1.5 jam. Obat ini tidak dimetabolisme di dalam tubuh dan terutama diekskresi melalui saluran kemih. Dosis bagi orang dewasa adalah 1-2 gram sehari IM atau IV setiap 8-12 jam. Dosis obat perlu disesuaikan dengan kondisi gagal ginjal.

**Sefiksim** merupakan sefalosporin generasi ketiga yang dapat diberikan secara oral.<sup>16</sup> Sefiksim tidak aktif terhadap *S. aureus*, enterokokus (misalnya *E. faecalis*), pneumokokus yang resisten terhadap penisilin, *Pseudomonas*, *L. monocytogenes*, *Acinetobacter* dan *B. Fragilis*.<sup>16</sup> Obat ini terutama diekskresi

melalui ginjal dan sekitar 10% diekskresi melalui empedu. Waktu paruhnya adalah 3-4 jam. Efek samping dari obat ini reaksi hipersensitivitas.<sup>19</sup>

551

### 2.3.3. Penggunaan Terapi<sup>6</sup>

Sefalosporin saat ini digunakan secara luas dan merupakan antibiotika terapi yang penting.<sup>7</sup> Sefalosporin generasi tiga, dengan atau tanpa aminoglikosida, merupakan obat pilihan untuk infeksi serius akibat *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, dan *Haemophilus spp.*<sup>16</sup> Seftriakson merupakan terapi pilihan untuk semua bentuk gonore dan penyakit Lyme yang parah.<sup>16</sup>

Sefotaksim atau seftriakson digunakan untuk terapi awal pada orang dewasa dan anak lebih dari 3 tahun yang imunokompromis dengan meningitis (dikombinasikan dengan vankomisin dan ampisilin ketika menunggu identifikasi agen kausal) karena aktivitas antimikrobanya, penetrasi yang bagus ke Cairan Serebrospinal (CSF), dan riwayat kesuksesan terapi.<sup>16</sup> Obat-obat tersebut merupakan terapi pilihan untuk mengobati meningitis akibat *H.influenza*, *S.pneumonia* yang sensitif, *N. meningitidis*, dan bakteri enterik gram negatif. Seftazidim dan aminoglikosida merupakan terapi pilihan untuk meningitis akibat *Pseudomonas*.<sup>7,16</sup> Selain itu, spektrum antimikroba sefotaksim dan ceftriaxone sangat baik untuk pengobatan pneumonia yang didapat dari komunitas, seperti akibat beberapa pneumokokus, *H.influenza*, dan *S.aureus*.<sup>7, 16</sup>

### 2.4. Resistensi terhadap Sefalosporin<sup>6</sup>

Resistensi terhadap sefalosporin dapat berkaitan dengan ketidakmampuan antibiotika untuk mencapai tempat target aksi atau akibat perubahan *penicillin-binding protein* (PBP) yang menjadi target sefalosporin, seperti ikatan yang terjadi antara sefalosporin dengan enzim bakteri ( $\beta$ -laktamase) dapat menghidrolisis cincin  $\beta$ -laktam dan menginaktifkan sefalosporin.<sup>7</sup>  $\beta$ -laktamase diklasifikasikan berdasarkan spektrum hidrolitik, kepekaan terhadap inhibitor, dan apakah dikode oleh kromosom atau plasmid.<sup>20</sup> Saat ini, klasifikasi  $\beta$ -laktamase terdiri dari kelas A, B, C, dan D. Kelas A, C, dan D terdiri dari beberapa jenis enzim serin, dan kelas B mengandung tipe *zinc* berdasarkan klasifikasi Ambles dan Bush (**Tabel 2.3.**)

580

Tabel 2.3. Klasifikasi  $\beta$ -laktamase Menurut Ambler dan Bush<sup>a,20</sup>

Kelas Struktural (Ambler)	Kelompok Fungsional (Bush)	Aktivitas <sup>b</sup>							Inhibisi oleh klavulanat
		Penisilin	Karbenisilin	Oksasilin	Sefaloridin	Sefotaksim	Aztreonam	Imipenem	
$\beta$ -laktamase serin									
A	2a	+++	+	-	±	-	-	-	++
	2b	+++	+	+	++	-	-	-	++
	2be	+++	+	+	++	++	++	-	++
	2br	+++	+	+	+	-	-	-	-
	2c	++	+++	+	+	-	-	-	+
	2e	++	++	-	++	++	++	-	++
	2f	++	+	?	+	+	++	++	+
C	1	++	±	inhibitor	+++	+	inhibitor	-	-
D	2d	++	+	+++	+	-	-	-	±
Undeterminan <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	++	++	++	V	V	-	-	-
$\beta$ -laktamase zink									
B	3	++	++	++	++	++	-	++	-

<sup>a</sup>Data dari klasifikasi Ambler dan Bush et al. Tabel diatas mengandung beberapa penyederhanaan. Misalnya: (i) grup 2d termasuk oksasilinase kelas molekular A dari *Actinomadura* dan *Streptomyces*, spp., serta enzim-enzim kelas D dari batang gram negatif. (ii) Aktivitas hidrolisis bervariasi dalam tiap grup, dan (iii) Sekuense masih dapat dibedakan untuk berbagai enzim dari skema Bush.

<sup>b</sup> +++, substrat yang disarankan untuk dipilih (Vmax terbesar); ++, substrat yang baik; +, dihidrolisis; ±, dihidrolisis sebagian; -, stabil; V, bervariasi dalam kelompok; ?, belum dipastikan.

<sup>c</sup>Belum ada dari keempat enzim pada kelompok Bush di sekuensi, enzim-enzim tersebut di asumsikan sebagai tipe serin karena kurangnya aktivitas karbapenemase.

## 2.4.1. Jenis-jenis Resistensi terhadap Sefalosporin

### 2.4.1.1. Enzim Kromosomal<sup>20</sup>

Salah satu contoh dari enzim kromosomal adalah AmpC sefalosporinase yang dihasilkan oleh enterobakter. Beberapa spesies memproduksi betalaktamase secara konstitutif maupun terinduksi, seperti *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella* yang merupakan enzim kelas A yang konstitutif. Sedangkan *Citrobacter diversus*, *Proteus vulgaris*, and *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, memiliki enzim kelas A yang *inducible*. *Enterobacter cloacea*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* dan pseudomonas lain memiliki enzim kelas C yang *inducible*. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*, memiliki betalaktamase yang mampu menghidrolisis karbapenem yang inducibel dan sefalosporinase grup 2e berdasarkan kriteria Bush.

#### 2.4.1.2. B-laktamase Mediasi Plasmid<sup>20</sup>

Secara umum,  $\beta$ -laktamase mediasi plasmid berbeda dari tipe kromosomal, tetapi terdapat beberapa *overlaps*. Misalnya,  $\beta$ -laktamase SVH-1 yang seringkali merupakan tipe plasmid, juga merupakan  $\beta$ -laktamase tipe kromosomal dari *Klebsiella pneumoniae*. Selain itu,  $\beta$ -laktamase tipe plasmid BIL-1, CMY-1, 609 CMY-2, CMY-3, FOX-1, LAT-1, MIR-1, dan MOX-1 merupakan enzim AmpC yang dikode oleh gen yang berasal dari kromosom *Enterobacter* dan *Citrobacter* spp. Distribusi dari enzim yang dimediasi oleh plasmid ini merefleksikan kemampuan transmisi dari elemen gen. Beberapa dari gen enzim-enzim tersebut berada di transposon, yang dapat memfasilitasi penyebaran pada plasmid dan organisme lainnya. Misalnya,  $\beta$ -laktamase TEM yang pertama kali ditemukan dikode oleh plasmid enterobakter pada tahun 1965, telah menyebar ke *P.aeruginosa* pada tahun 1969, ke *Vibrio cholerae* pada tahun 1973, dan *Haemophylus* dan spesies *Neisseria* pada tahun 1974.

#### 2.4.2. Resistensi terhadap Sefalosporin Generasi Tiga: *Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL)

##### 2.4.2.1. Definisi ESBL

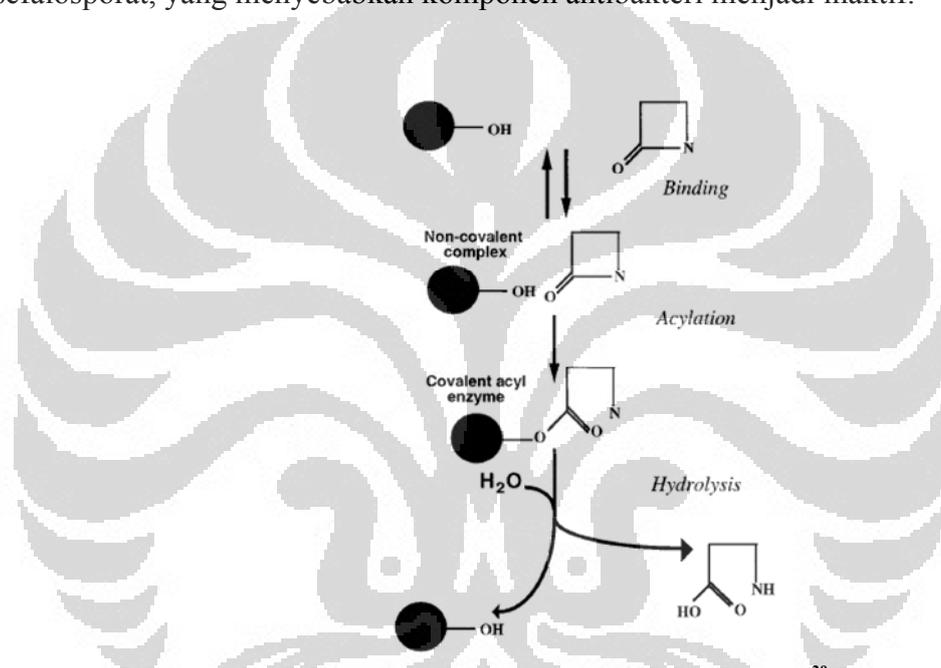
*Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL) adalah  $\beta$ -laktamase yang bersifat *plasmid mediated*, yang terdapat pada basil gram negatif.<sup>21-2</sup>  $\beta$ -laktamase merupakan enzim bakteri yang menginaktivasi antibiotika  $\beta$ -laktam dengan mekanisme hidrolisis dan menyebabkan resistensi terhadap berbagai tipe antibiotika  $\beta$ -laktam baru, termasuk sefalosporin generasi tiga yang berspektrum luas, seperti sefotaksim, seftriakson, seftazidim, dan monobaktam, seperti aztreonam, tetapi tidak pada sefamin dan karbapenem.<sup>21-3</sup>

Penggunaan antibiotika yang makin luas di rumah sakit meningkatkan penyebaran organisme yang resisten terhadap multi obat, seperti *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Escherichia coli* dan *Enterobacter spp*.<sup>24</sup> *Klebsiella pneumoniae* dan *E.Coli* merupakan organisme penghasil ESBL yang paling sering diisolasi, walaupun beberapa anggota enterobakter lain juga seringkali menghasilkan enzim ini.<sup>22</sup> Organisme yang memproduksi ESBL menjadi alasan yang penting terhadap kegagalan terapi dengan sefalosporin dan memberikan

638 konsekuensi yang serius terhadap kontrol infeksi.<sup>21</sup> Sehingga deteksi dan laporan dari laboratorium mikrobiologi klinik akan adanya organisme penghasil ESBL penting untuk menjadi bahan perhatian.

#### 2.4.2.2. Mekanisme terjadinya ESBL

Semua ESBL memiliki serin pada tempat aktifnya kecuali beberapa kelompok metalo-beta-laktamase yang termasuk kelas B.<sup>24</sup> Beta-laktamase menyerang rantai amida pada cincin  $\beta$ -laktam dengan produksi asam penicilinoat dan asam sefalosporat, yang menyebabkan komponen antibakteri menjadi inaktif.<sup>24</sup>



Gambar 2.2. Mekanisme Aksi  $\beta$ -laktamase<sup>20</sup>

Mekanisme aksi dari serin  $\beta$ -laktamase ialah (Gambar 2.2.):<sup>20</sup> Pada awalnya, enzim berikatan secara non-kovalen dengan antibiotika yang menghasilkan kompleks *Michaelis* nonkovalen. Cincin beta-laktam kemudian di serang oleh hidrosil bebas pada rantai samping residu serin pada situs aktif enzim, menghasilkan ester asil kovalen. Hidrolisis ester akhirnya membebaskan enzim aktif dan obat terhidrolisis yang inaktif. Mekanisme ini terjadi pada  $\beta$ -laktamase kelas A, C, dan D, sedangkan kelas B menggunakan ion besi (*zinc*) untuk menyerang cincin  $\beta$ -laktam.<sup>20</sup>

### 2.4.2.3. Klasifikasi ESBL

Sebagian besar ESBL dibagi menjadi 3 kelompok: tipe TEM, SHV, dan CTX-M.<sup>22</sup> Beberapa plasmid terkait penyebaran ESBL di negara-negara Eropa (Tabel 2.4).<sup>26</sup>

Tabel 2.4. Beberapa Plasmid pada ESBL di Negara-negara Eropa<sup>a,25</sup>

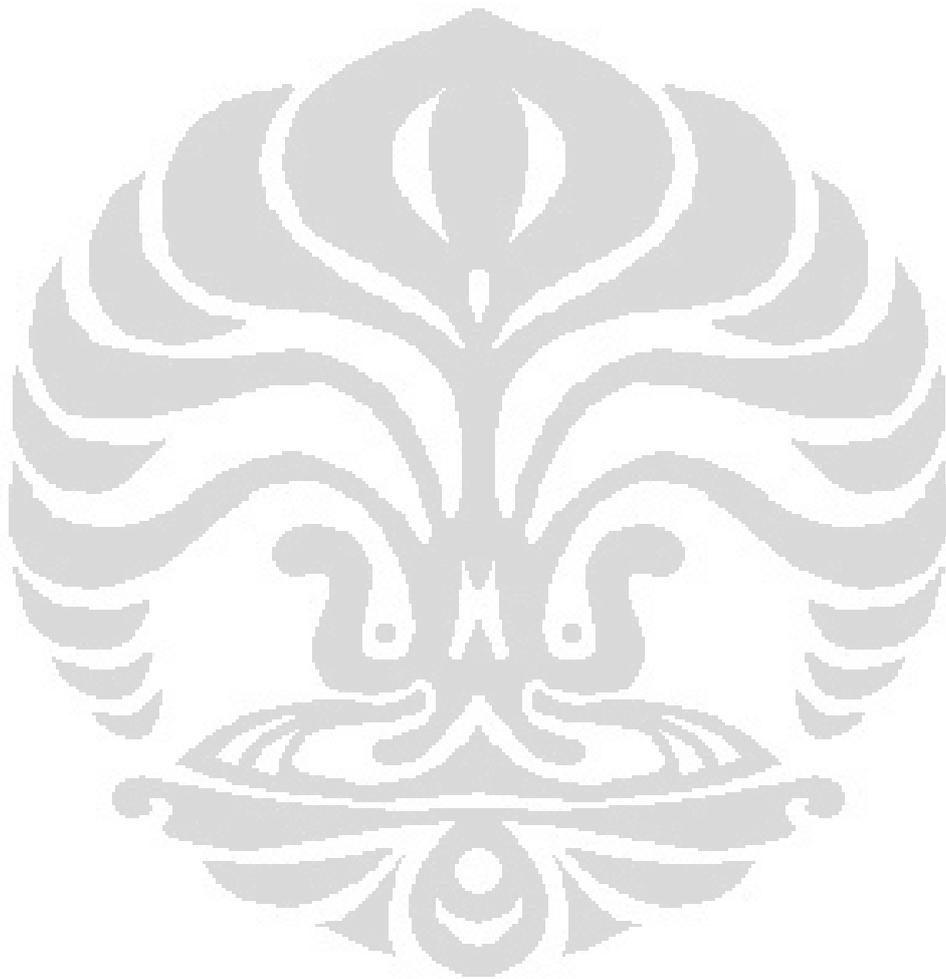
Negara	Tahun	Sumber	Spesies
Polandia	1996-2005	rumah sakit	<i>K.pneumonia, Serratia marcescens, E.coli</i>
Bulgaria, Polandia, Prancis		rumah sakit	<i>Berbagai spesies</i>
Spanyol, UK	1996-2006	rumah sakit	<i>E.coli, Salmonella</i>
Spanyol	1998-2003	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol	1996-2006	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol, Portugis, Italia, Turki, Swis, Prancis, Norwegia,			
Kanada, Kuwait, India	2000-2007	rumah sakit	<i>E.coli, Klebsiella</i>
Spanyol, Portugis, UK	2000-2006	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol, Portugis, Prancis, Belgia		rumah sakit	<i>E.aerogenes, Proteus mirabilis, K.oxytoca</i>
Spanyol, Portugis, Prancis, Netherlands, Belgia	2001-2005	binatang	<i>E.coli, Salmonella</i>
Polandia	1996	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol	2005	manusia	<i>E.coli, Klebsiella</i>

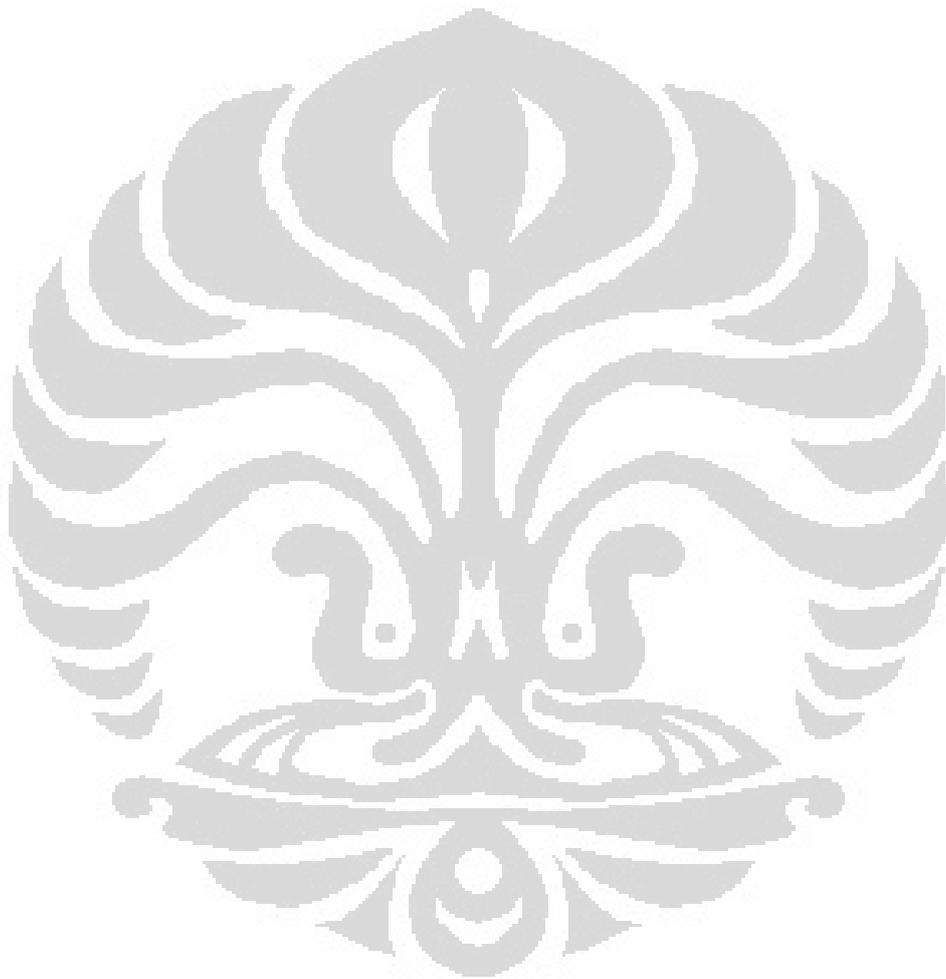
<sup>a</sup> Tabel ini merupakan penyederhanaan dari tabel yang Europe Surveilence 2008

### 2.4.2.4. Makna Klinis ESBL<sup>22</sup>

Keberadaan ESBL menyulitkan pemilihan antibiotika, terutama pada pasien dengan infeksi berat, seperti bakteremia. Hal ini dikarenakan bakteri penghasil ESBL seringkali multiresisten terhadap berbagai antibiotika, dan isolat penghasil CTM-X juga koresisten terhadap fluorokuinolon. Antibiotika yang digunakan secara rutin untuk terapi empirik infeksi komunitas, seperti sefotaksim dan setriakson, seringkali tidak efektif untuk melawan bakteri penghasil ESBL. Sehingga, tantangan utama terapi empirik adalah untuk memilih agen yang memiliki aktivitas yang baik melawan mikroorganisme penyebab infeksi. Antibiotika empirik harus berdasarkan kondisi individual berdasarkan

antibiogram institusi, yang dapat berbeda dari rumah sakit, kota, dan negara yang berbeda.





## **BAB 3**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Desain penelitian dalam penelitian ini adalah desain *cross-sectional* (potong lintang) dengan menggunakan data sekunder, yaitu data hasil uji kepekaan bakteri yang diisolasi dari spesimen/isolat darah yang diperiksa di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI (LMK-FKUI) pada tahun 2001-2006 dalam bentuk piranti lunak WHOnet 5.4.

#### **3.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penelitian dimulai dari bulan Juli 2007 sampai dengan bulan Juni 2009.

#### **3.3. Populasi dan Sampel Penelitian**

Populasi target pada penelitian ini adalah jumlah isolat bakteri dari kultur darah tahun 2001 sampai 2006 yang telah menjalankan uji kepekaan terhadap antibiotika sefalosporin generasi tiga.

Populasi terjangkau dan sampel penelitian ini ialah isolat bakteri dari kultur darah tahun 2001 sampai 2006 yang telah menjalankan uji kepekaan terhadap antibiotika sefalosporin generasi tiga di LMK-FKUI.

#### **3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

##### **3.4.1. Kriteria inklusi**

1. Data merupakan hasil kultur darah yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI pada bulan Januari 2001- Desember 2006
2. Data berasal dari kultur darah positif

##### **3.4.2. Kriteria eksklusi**

1. Data tidak lengkap atau cacat.

### 3.5. Besar Sampel

Besar sampel ( $n$ ) dapat ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$n = \frac{Z\alpha^2 \times p \times q}{d^2}$$

$Z\alpha$  = deviat baku normal untuk  $\alpha = 1,96$

$p$  = proporsi = 0.5

$q = 1 - p = 0.5$

$d$  = ketepatan absolut yang dikehendaki = 0,1

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}{(0.1)^2} = 96.04 \approx 96$$

Jadi, sampel yang dibutuhkan adalah sebanyak 96 isolat darah yang dilakukan uji resistensi. Namun, jumlah isolat yang peneliti ambil adalah semua data yang memenuhi kriteria inklusi.

### 3.6. Cara Kerja

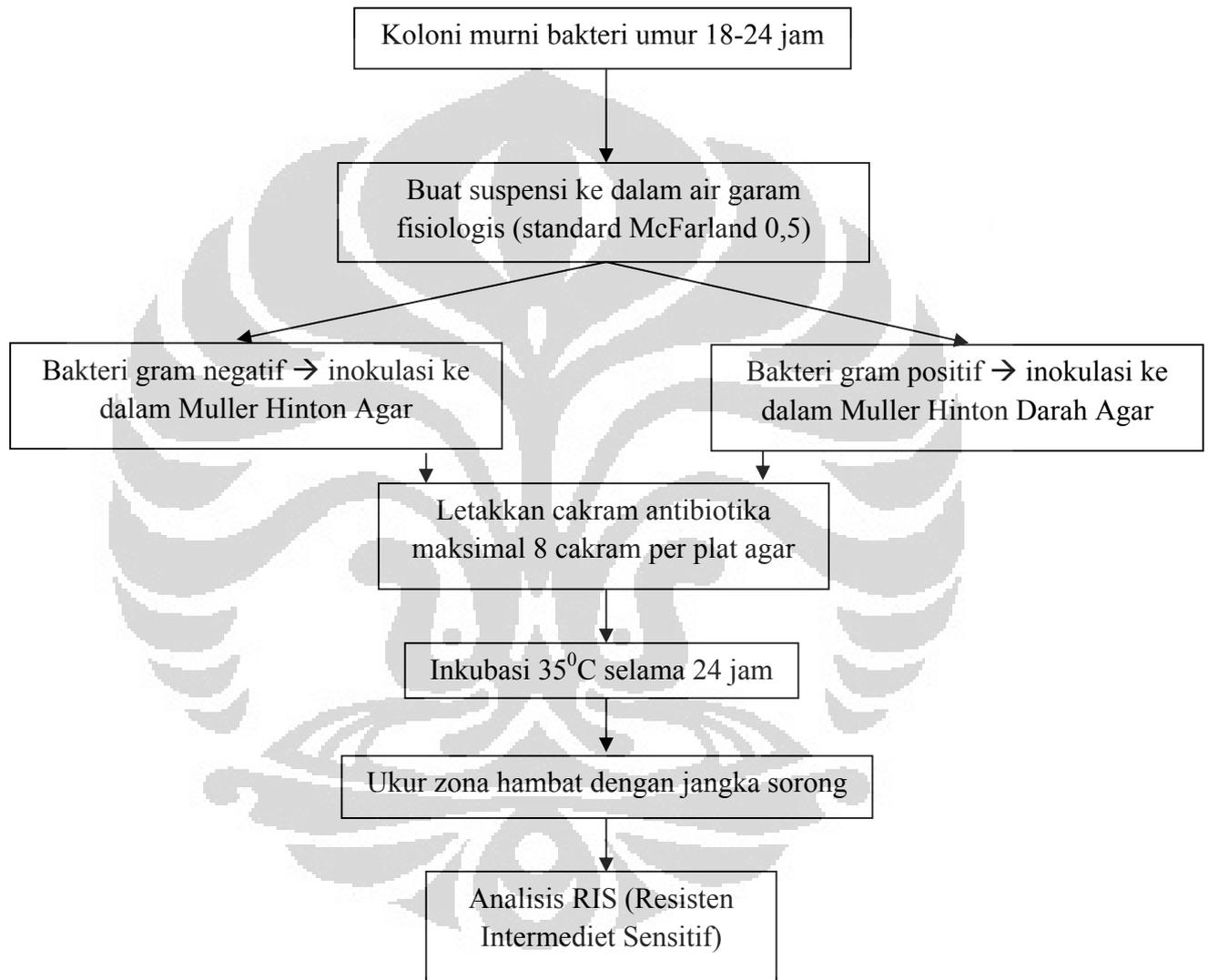
Cara kerja peneliti dalam melakukan penelitian ini, yaitu:

- a. Data bakteri yang diisolasi dari kultur darah positif di LMK-FKUI dari Januari 2001- Desember 2006 diambil dari piranti lunak WHOnet.
- b. Diambilnya data isolat bakteri dalam darah yang dilakukan uji resistensi hasil pemeriksaan uji resistensi terhadap antibiotika sefalopirin generasi tiga di LMK-FKUI dari Januari 2001- Desember 2006 yang ada di dalam *software* WHOnet. Uji resistensi dilakukan oleh LMK-FKUI dengan cara (tidak dilakukan oleh peneliti):

#### 1. Alat dan bahan:

- **Alat-alat:**
  - a. Inkubator
  - b. Ose/sengkelit
  - c. Lampu spirtus
  - d. Tabung + rak
  - e. Pinset
  - f. Usap kapas steril
  - g. Jangka sorong

- **Bahan:**
  - a. Mueller Hinton Agar
  - b. Mueller Hinton Darah
  - c. Air garam fisiologis steril
  - d. Larutan McFarland 0,5
  - e. Cakram antibiotik



Gambar 3.1. Uji Resistensi yang dilakukan di LMK FKUI

## 2. Medium

Media berdasarkan CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) digunakan Muller-Hinton Agar dengan tebal 5 mm. Untuk bakteri tertentu:

- *Streptococcus sp.* menggunakan agar Muller-Hinton ditambah darah domba 5%

- *Neisseria gonorrhoeae* menggunakan agar coklat
- *Haemophilus influenzae* menggunakan agar coklat
- Medium disimpan pada 4<sup>0</sup>C sampai satu jam sebelum digunakan , medium dikeluarkan ke suhu kamar dan diletakkan terbalik untuk pengeringan

### 3. Cara Pemeriksaan

Menggunakan metode agar difusi cakram dan dilakukan cara Kirby-Bauer (*Standard Single Disc Method*).

- Biakan bakteri yang berumur 24 jam pada agar miring seperti *Escherichia coli* dan pada agar darah miring seperti: *Streptococcus sp.* dengan menggunakan sengkeliitanam pada 2,5 ml NaCl fisiologis, inkubasi selama 2 jam pada suhu 35<sup>0</sup>C. Atau bila jumlah kuman cukup, dapat langsung disuspensikan sampai McFarland 0,5 pada NaCl fisiologis (0,9%).
- Suspensi biakan bakteri kemudian disesuaikan kekeruhannya dengan standard kekeruhan McFarland 0,5
- Dengan menggunakan *swab* kapas steril, *swab* kapas ini dicelupkan dalam suspensi biakan bakteri tadi yang setelah diperas dengan cara menekan dan memutar *swab* kapas pada dinding tabung diluar cairan sebanyak dua kali, lalu diusapkan pada lempeng agar Muller-Hinton dengan cara garis menggaris, rapat, dan sejajar, lalu putar 60 derajat dan lakukan garisan serupa dengan lidi kapas yang sama sampai tiga kali, hingga terjadi penyebaran biakan bakteri secara merata keseluruh permukaan agar.
- Biakan bakteri pada lempeng agar ini lalu dibiarkan mengering selama 4-5 menit (tidak boleh lebih dari 15 menit)
- Kemudian letakkan cakram antibiotik pada lempeng agar tersebut yang berdiameter 10 cm sebanyak 8 cakram antibiotik dengan menggunakan pinset atau *dispenser disc*
- Selanjutnya lempeng agar tersebut diinkubasi pada suhu 35<sup>0</sup>C selama 18-24 jam

- Keesokan harinya dilihat ada tidaknya zona hambatan yang terbentuk di sekitar cakram antibiotik
- Catatan: Pemeriksaan harus diulang:
  - Bila kuman tidak tumbuh merata
  - Bila kuman terkontaminasi
  - Bila kuman belum tumbuh, eramkan lagi selama 48 jam
  - Untuk kuman yang memerlukan CO<sub>2</sub>, inkubasi dilakukan dengan pada inkubator CO<sub>2</sub> atau *Candle Jar*
  - Untuk kuman-kuman: *Streptococcus pneumoniae*, MRSA pembacaan dilakukan setelah 20-24 jam

#### 4. Penulisan dan Interpretasi hasil

- Pengukuran zona hambatan dengan menggunakan alat ukur geser (Caliper) atau penggaris pada zona yang jernih.
- Interpretasi hasil  
Pembacaan dan evaluasi kepekaan mengikuti petunjuk tabel yang dibuat oleh CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*), yaitu S (Sensitif), I (Intermediat), dan R (Resisten).
  - c. Bakteri dengan jumlah isolat kurang dari 20 dijadikan satu menjadi organisme lain-lain.
  - d. Hasil pemeriksaan kultur darah dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu sensitif, intermediet, dan resisten berdasarkan *breakpoints* dari antibiotika yang digunakan, yaitu sefalosporin generasi tiga.
  - e. Hasil pemeriksaan uji resistensi terhadap antibiotika sefalosporin generasi tiga dianalisis selama tahun 2001-2006.

#### 3.7. Definisi Operasional<sup>13,27</sup>

Dalam penelitian ini, ada beberapa istilah yang harus dijelaskan secara eksplisit sehingga tidak menimbulkan salah persepsi dalam pemahamannya, antara lain:

- Antimikroba/ antibiotika :Substansi antibakteri yang menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri.

- Sefalosporin generasi tiga :Salah satu generasi antimikroba/antibiotika jenis sefalosporin golongan  $\beta$ -laktam.
- Bakteremia :Keberadaan bakteri dalam aliran darah
- Bakteri resisten :Isolat bakteri yang tidak dapat dihambat pertumbuhannya oleh agen antimikroba dengan dosis normal yang biasanya berhasil, dan/atau mendemonstrasikan MIC atau zona diameter yang dibawah rata-rata dengan adanya mekanisme resistensi mikroba spesifik (misal: beta-laktamase) yang seringkali terjadi.
- Bakteri intermediet :Isolat dengan respon terhadap antimikroba yang lebih rendah daripada isolat yang sensitif.
- Bakteri sensitif :Isolat bakteri yang dapat dihambat pertumbuhannya oleh agen antimikroba dengan dosis yang direkomendasikan pada lokasi infeksi.
- Kultur : 1) Pertumbuhan mikroorganisme yang disengaja, pada lingkungan yang di kontrol, dengan tujuan untuk mengidentifikasi atau studi lainnya, atau untuk komersial dan atau penggunaan pengobatan.  
2) Hasil produk dari pertumbuhan bakteri yang disengaja.
- Kultur darah :Kultur yang dilakukan pada spesimen darah.
- WHONET 5.4 :Piranti lunak yang diterbitkan oleh WHO dan digunakan untuk menganalisis data hasil pemeriksaan mikrobiologi di di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI.

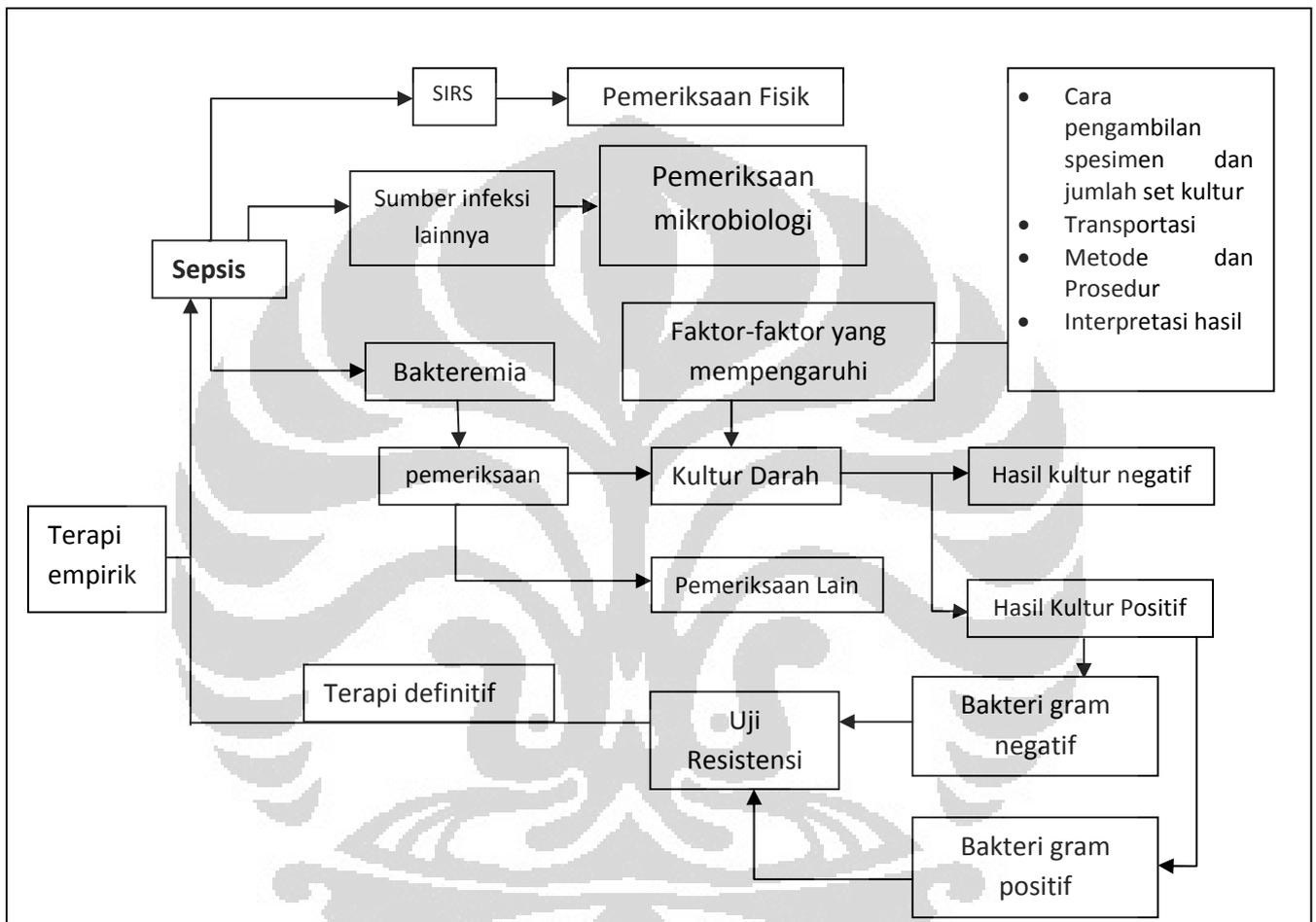
### 3.8. Etika Penelitian

Penelitian ini mengikuti kaidah sesuai etika penelitian yang berlaku dengan merahasiakan semua data pasien yang ada sehingga sampel dari pasien tidak dapat

dilacak keberadaannya. Pada penelitian ini tidak menggunakan subjek manusia maupun binatang percobaan

### 3.9. Kerangka Konseptual

#### Bakteremia Pada Sepsis



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1. HASIL

#### 4.1.1. Bakteri pada kultur darah di LMK-FKUI 2001-2006

Jumlah isolat dengan kultur darah positif pada tahun 2001-2006 berjumlah 791 isolat. Isolat tersebut terdiri dari 525 bakteri gram negatif (66,37%) dan 266 bakteri gram positif (33,63%).(Gambar 4.1) Bakteri gram negatif terbanyak yang di dapatkan berturut-turut adalah *Acinetobacter anitratus* (16.31%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.77%), *Klebsiella pneumonia* (9.36%). Sedangkan bakteri gram positif terbanyak adalah *Staphylococcus epidermidis* (24.65%), dan *Staphylococcus aureus* (6.19%). (Tabel 4.1)



Gambar 4.1. Perbandingan Jumlah Bakteri dari Kultur darah di LMK-FKUI 2001-2006

Tabel 4.1. Daftar Bakteri dari Kultur Darah yang dikirim ke LMK-FKUI, Tahun 2001-2006

Organisme	2001-2006			
	n	%	Total	
			n	%
<i>Acinetobacter anitratus</i>	129	16.31		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	101	12.77		
<i>Klebsiella pneumonia</i>	74	9.36		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	49	6.19		
<i>Salmonella Typhi</i>	42	5.31		
<i>Alcaligenes faecalis</i>	41	5.18		
<i>Escherichia coli</i>	27	3.41		
Lain-lain	62	7.84		
<b>Total gram negative</b>			<b>525</b>	<b>66.37</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	195	24.65		
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	6.19		
Lain-lain (gram positif)	22	2.78		
<b>Total gram positif</b>			<b>266</b>	<b>33.63</b>
<b>Total</b>			<b>791</b>	<b>100.00</b>

#### 4.1.2. Hasil Uji Resistensi Bakteri terhadap Sefalosporin Generasi Tiga 2001-2006

Pada penelitian ini, sebanyak 423, 356, dan 261 isolat darah dengan hasil kultur positif telah dilakukan uji resistensi terhadap sefotaksim, sefatzidim, dan seftizoksim di LMK-FKUI selama tahun 2001-2006. (Tabel 4.2, 4.3, 4.4)

Tabel 4.2. Hasil Uji Resistensi Bakteri dari Kultur Darah Terhadap Sefotaksim di LMK-FKUI periode 2001-2006

Nama Organisme	Breakpoint	Sefotaksim			
		N*	%R	%I	%S
<i>Acinetobacter anitratus</i>	15 – 22	80	10	17,5	72,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 – 22	62	27,4	19,4	53,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 – 22	42	14,3	42,9	42,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15 – 22	39	20,5	20,5	59
<i>Salmonella Typhi</i>	15 – 22	26	0	11,5	88,5
<i>Alcaligenes faecalis</i>	15 – 22	29	24,1	41,4	34,5
<i>Escherichia coli</i>	15 – 22	12	8,3	8,3	83,3

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15 – 22	125	16,8	13,6	69,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 – 22	29	17,2	17,2	65,5
lain-lain	15 – 22	59	16,79	19,5	61,22
<b>Total</b>		<b>423</b>			

\*Jumlah persentase bakteri lain-lain tidak mencapai 100% karena 2,5% masuk dalam kriteria NS (*Non-susceptible*).

Dari uji resistensi bakteri gram negatif yang didapatkan dari kultur darah terhadap sefotaksim pada tahun 2001-2006, didapatkan 10% isolat *Acinetobacter anitratus*; 27,4% isolat *Pseudomonas aeruginosa*; 14,3% isolat *Klebsiella pneumoniae*; 20,5% isolat *Enterobacter aerogenes*; 24,1% isolat *Alcaligenes faecalis*; 8,3% isolat *E.Coli* telah resisten. Pada periode ini, tidak ada isolat *S.typhi* yang didapatkan resisten terhadap sefotaksim.

Resistensi terhadap sefotaksim juga didapatkan pada isolat-isolat bakteri gram positif terbanyak, yaitu 16,8% isolat *S.epidermidis* dan 17,2% isolat *S.aureus*.

**Tabel 4.3. Hasil Uji Resistensi Bakteri dari Isolat Darah Terhadap Seftazidim di LMK-FKUI periode 2001-2006**

Nama Organisme	Breakpoint	Seftazidim			
		N	%R	%I	%S
<i>Acinetobacter anitratus</i>	15 – 17	87	8	2,3	89,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 – 17	63	9,5	3,2	87,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 – 17	35	22,9	17,1	60
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15 – 17	32	9,4	6,2	84,4
<i>Salmonella Typhi</i>	15 – 17	16	0	0	100
<i>Alcaligenes faecalis</i>	15 – 17	26	7,7	7,7	84,6
<i>Escherichia coli</i>	15 – 17	18	0	5,6	94,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15 – 17	92	32,6	7,6	59,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 – 17	25	12	16	72
lain-lain	15 – 17	49	12,56	7,03	80,41
<b>Total</b>		<b>356</b>			

Dari uji resistensi bakteri gram negatif yang didapatkan dari kultur darah terhadap seftazidim pada tahun 2001-2006, didapatkan 8% *Acinetobacter anitratus*; 9,5% *Pseudomonas aeruginosa*; 22,9% *Klebsiella pneumoniae*; 9,4%

*Enterobacter aerogenes*; 7,7% *Alcaligenes faecalis* telah resisten. Pada 2001-2006, belum didapatkan resistensi *S.typhi* dan *E.coli* terhadap seftazidim.

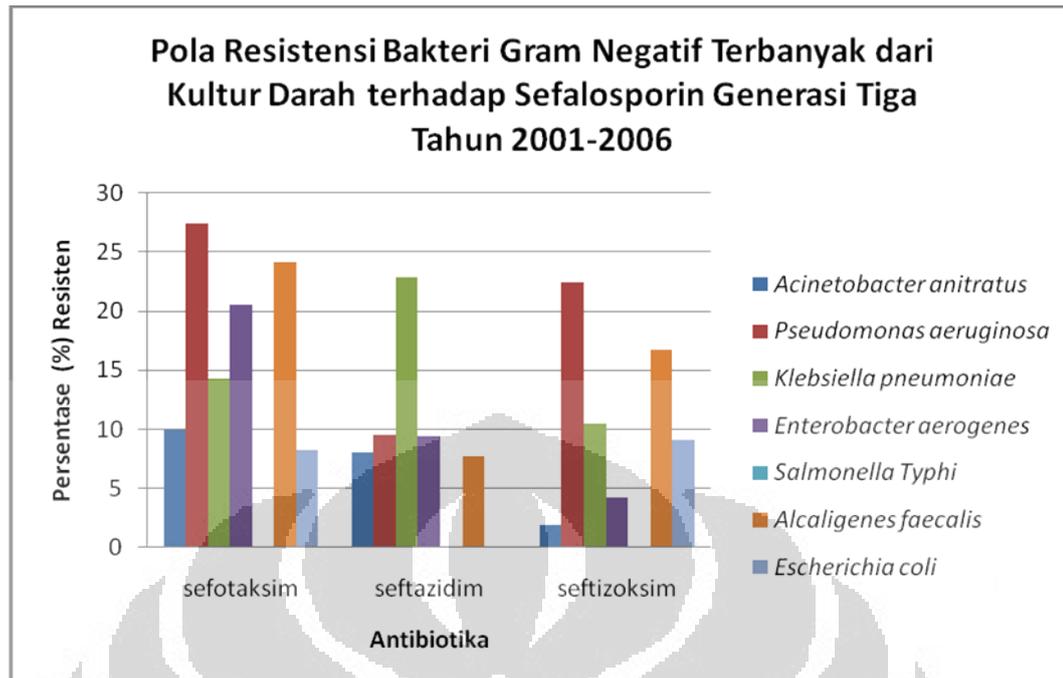
Resistensi terhadap sefotaksim juga didapatkan pada bakteri gram positif terbanyak, yaitu 32,6% *S.epidermidis* dan 12% *S.aureus*.

**Tabel 4.4. Hasil Uji Resistensi Bakteri Terbanyak dari Kultur Darah Terhadap Seftizoksim periode 2001-2006**

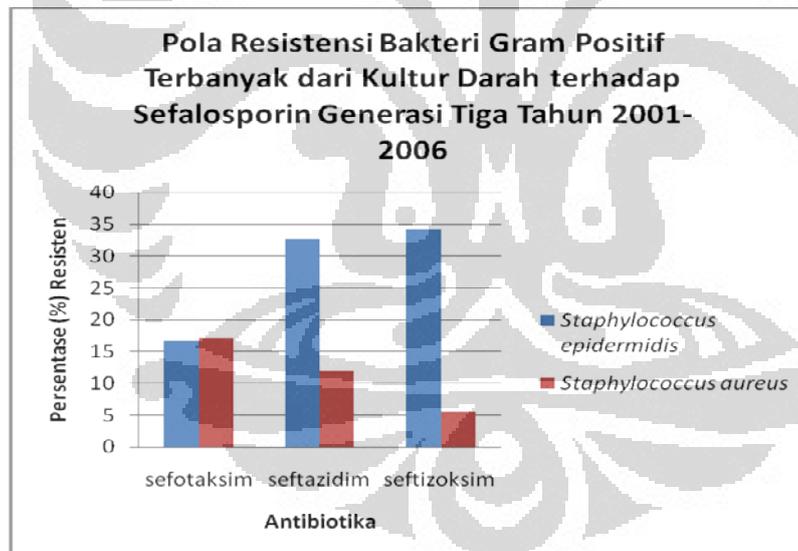
Nama Organisme	Breakpoint	Seftizoksim			
		N	%R	%I	%S
<i>Acinetobacter anitratus</i>	15 – 19	53	1,9	7,5	90,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 – 19	49	22,4	14,3	63,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 – 19	19	10,5	21,1	68,4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15 – 19	24	4,2	12,5	83,3
<i>Salmonella Typhi</i>	15 – 19	14	0	0	100
<i>Alcaligenes faecalis</i>	15 – 19	18	16,7	5,6	77,8
<i>Escherichia coli</i>	15 – 19	11	9,1	0	90,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15 – 19	73	34,2	20,5	45,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 – 19	18	5,6	11,1	83,3
lain-lain	15 – 19	35	11,11	11,11	77,78
<b>Total</b>		<b>261</b>			

Dari uji resistensi terhadap seftizoksim, didapatkan beberapa bakteri gram negatif yang didapatkan dari kultur darah pada tahun 2001-2006 resisten, yaitu 1,9% *Acinetobacter anitratus*; 22,4% *Pseudomonas aeruginosa*; 10,5% *Klebsiella pneumoniae*; 4,2% *Enterobacter aerogenes*; 16,7% *Alcaligenes faecalis*; 9,1% *E.Coli* telah resisten. Resistensi terhadap sefotaksim juga didapatkan pada bakteri gram positif terbanyak, yaitu 32,4% *S.epidermidis* dan 18% *S.aureus*.

Perbandingan kepekaan bakteri dari kultur darah yang diuji resistensi dengan beberapa sefalosporin generasi tiga dapat dilihat di **Gambar 4.2.** dan **Gambar 4.3.**



Gambar 4.2. Pola Resistensi bakteri gram negatif dari kultur darah yang diuji resistensi dengan beberapa sefalosporin generasi tiga pada 2001-2006



Gambar 4.3. Pola Resistensi bakteri gram positif dari kultur darah yang diuji resistensi dengan beberapa sefalosporin generasi tiga pada 2001-2006

#### 4.1.2. Hasil Uji Resistensi Bakteri terhadap Seftriakson pada 2 Periode selama 2001-2006

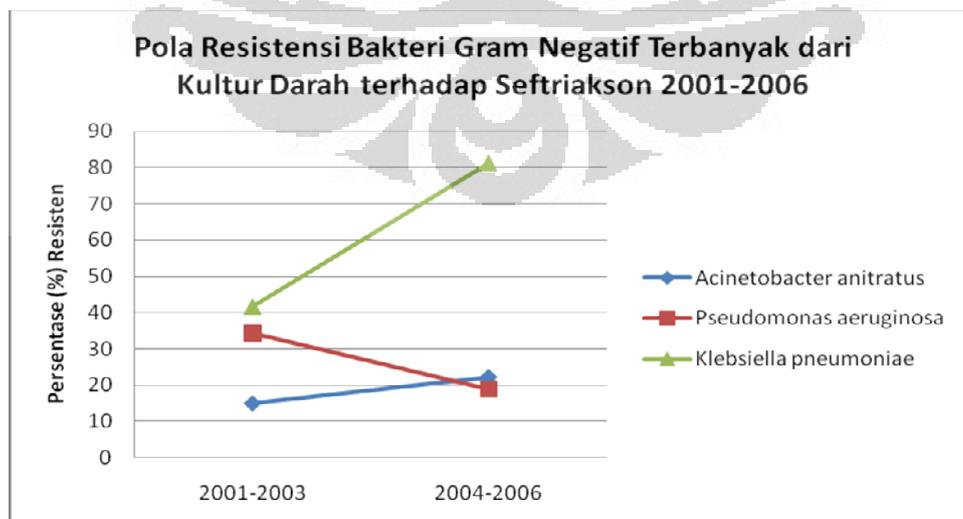
Uji resistensi bakteri terbanyak dalam darah terhadap seftriakson diperiksa di LMK FKUI selama 2001-2006. Sebanyak 276 isolat bakteri yang diambil dari

darah diperiksa dan dianalisis pola resistensinya dalam 2 periode, yaitu 2001-2003 dan 2004-2006. (Tabel 4.4)

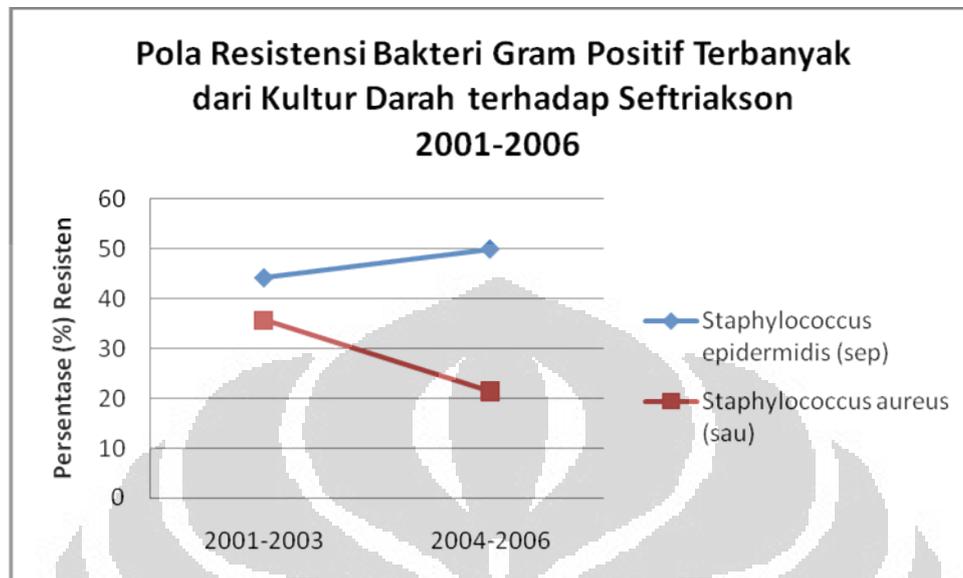
**Tabel 4.5. Hasil uji resistensi bakteri terbanyak dari kultur darah terhadap seftriakson pada periode 2001-2003 dan 2004-2006**

Organisme	Breakpoints	2001-2003				2004-2006			
		Jumlah	%R	%I	%S	Jumlah	%R	%I	%S
<i>Acinetobacter anitratus (aan)</i>	14 – 20	47	14.9	31.9	53.2	18	22.2	27.8	50
<i>Pseudomonas aeruginosa (pae)</i>	14 – 20	35	34.3	25.7	40	16	18.8	37.5	43.8
<i>Klebsiella pneumoniae (kpn)</i>	14 – 20	12	41.7	0	58.3	16	81.2	0	18.8
<i>Staphylococcus epidermidis (sep)</i>	14 – 20	52	44.2	9.6	46.2	52	50	15.4	34.6
<i>Staphylococcus aureus (sau)</i>	14 – 20	14	35.7	0	64.3	14	21.4	14.3	64.3
Total		160				116			

Dari data hasil uji resistensi, didapatkan perubahan resistensi pada beberapa bakteri gram positif dan negatif yang di kultur dari darah terhadap seftriakson pada 2 periode. Pada bakteri gram negatif, didapatkan adanya kenaikan jumlah bakteri yang resisten, yaitu pada *Acinetobacter anitratus* (dari 14,9% menjadi 22,2%) dan *Klebsiella pneumonia* (dari 41,7% menjadi 81,2%). (Gambar 4.4.) Pada bakteri gram positif, seperti *S.epidermidis*, juga mengalami peningkatan resistensi terhadap seftriakson, dari 44,2% menjadi 50%. (Gambar 4.5.)



Gambar 4.4. Hasil uji resistensi bakteri gram negatif terbanyak dari kultur darah terhadap seftriakson pada periode 2001-2003 dan 2004-2006



Gambar 4.5. Hasil uji resistensi bakteri gram positif terbanyak dari kultur darah terhadap seftriakson pada periode 2001-2003 dan 2004-2006

#### 4.2. PEMBAHASAN (DISKUSI)

Dari hasil kultur darah positif yang diperoleh di LMK-FKUI pada 2001-2006, mayoritas bakteri yang terdapat dalam darah merupakan bakteri gram negatif, yaitu sebanyak 66,37% dibandingkan dengan bakteri gram positif yang berjumlah 33,63% dari total bakteri yang diperoleh. Proporsi bakteri di dalam darah ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 1999-2002, yang melaporkan bahwa bakteri gram negatif merupakan bakteri mayoritas yang ditemukan pada hasil kultur darah.<sup>28</sup> Hasil proporsi profil bakteri dalam darah yang di dapat pada penelitian ini juga selaras dengan penelitian retrospektif di Rumah Sakit Pendidikan di India pada pasien rawat inap dan rawat jalan suspek bakteremia tahun 2002-2004. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil kultur darah bakteri gram negatif sebanyak 67,5%.<sup>29</sup> Penelitian infeksi nosokomial dengan bakteremia di Laos pada tahun 2000-2004 juga memperoleh hasil serupa.<sup>30</sup> Penelitian-penelitian lain di Eropa, seperti di Prancis, di dapatkan bahwa dari isolat darah, 45,8% merupakan bakteri gram positif dan 54,2% adalah bakteri gram negatif.<sup>31</sup> Survey yang dilakukan di UK (*United*

*Kingdom*) dan Irlandia juga mendapatkan bahwa bakteri gram negatif masih merupakan mayoritas pada bakteremia.<sup>32</sup>

Akan tetapi, penelitian pada pasien rawat inap pada 268 laboratorium di *United States* mendapatkan bahwa bakteri gram positif merupakan isolat terbanyak yang didapat dari kultur darah, dengan frekuensi total isolat 78,1% bakteri gram positif dan 21,9% bakteri gram negatif.<sup>37</sup> Di Brazil, bakteri gram positif merupakan mikroorganisme terbanyak penyebab infeksi nosokomial dengan bakteremia.<sup>38</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa bakteri gram negatif masih lebih mendominasi pada kultur darah di Indonesia dan beberapa negara Asia lainnya, serta Eropa, sedangkan pada negara barat seperti Amerika dan Brazil, bakteri gram positif merupakan mikroorganisme yang lebih sering diperoleh dari kultur darah.

Pada penelitian ini, bakteri gram negatif terbanyak yang di dapatkan berturut-turut adalah *Acinetobacter anitratus* (16,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,77%), *Klebsiella pneumonia* (9,36%), dan *Enterobacter aerogenes* (6,19%). Sedangkan bakteri gram positif terbanyak adalah *Staphylococcus epidermidis* (24,65%), dan *Staphylococcus aureus* (6,19%). Data resistensi berbagai bakteri di Filipina pada tahun 2000 juga menunjukkan bahwa *P.aeruginosa*, *Klebsiella*, dan *Acinetobacter* merupakan bakteri yang cukup banyak ditemukan pada kultur.<sup>34</sup> Selain itu, penelitian lain di India, Laos, Brazil, dan US menunjukkan genus Stafilokokus menjadi isolat yang paling sering didapatkan dari kultur darah.<sup>35-38</sup> Pada penelitian ini *Staphylococcus epidermidis* merupakan isolat yang paling sering didapatkan dari kultur darah selama periode 2001-2006.

*Acinetobacter anitratus* merupakan bakteri gram negatif mayoritas pada hasil kultur darah penelitian ini. Akan tetapi, ditemukannya *A.anitratus* harus diinterpretasikan secara hati-hati, sebab *Acinetobacter anitratus* merupakan flora normal kulit, rongga mulut, dan saluran nafas.<sup>36</sup> Oleh karena itu, harus dipertimbangkan kemungkinan kontaminasi dari lingkungan.<sup>36</sup> Pada studi di *The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health*, Amerika pada tahun 1977, didapatkan bahwa kontaminasi pada kultur darah terjadi ketika teknik kultur dilakukan dengan kurang tepat.<sup>37</sup> Kontaminasi oleh organisme tersebut terjadi pada tempat air dari alat dan kulit.<sup>37</sup> Sehingga, melalui perhatian yang baik

terhadap kebiasaan mencuci tangan, sterilisasi alat, dan teknik pembuatan kultur darah dapat menghentikan atau mengurangi kontaminasi kultur darah.<sup>37</sup> Pada penelitian di Laos, isolat *Acinetobacter spp* yang didapat dari kultur darah diinterpretasikan sebagai *probable* kontaminan.<sup>30</sup>

Pada penelitian ini, resistensi *A. anitratus* terhadap beberapa sefalosporin generasi tiga, yaitu sefotaksim, setazidim, dan seftizoksim masing-masing sebesar 10%, 8% dan 1,9% dari total isolat (N=220) yang diuji resistensi dengan antibiotika tersebut. Jumlah isolat yang resisten terhadap seftriakson meningkat dari 14,9% menjadi 22,2% pada 2 periode selama 2001-2006. Perlu penelitian lebih lanjut untuk dapat menganalisis resistensi pada bakteri ini, karena belum ada data yang menjelaskan kemaknaan klinis peningkatan resistensi pada *A. anitratus* terhadap antibiotika.

*P. aeruginosa* merupakan penyebab pneumonia nosokomial, infeksi saluran kemih nosokomial, infeksi paska bedah, infeksi pada luka bakar berat, dan pasien infeksi dalam kemoterapi.<sup>38</sup> Pada penelitian ini, resistensi *P. aeruginosa* pada tahun 2001-2006 terhadap sefotaksim, seftazidim, dan seftizoksim berturut-turut adalah 27,4%; 9,5% dan 22,4%. Terhadap seftriakson, isolat *P. aeruginosa* yang resisten pada 2 periode adalah sebesar 34,3% dan 18,8%. Resistensi bakteri ini terhadap seftazidim tidak sebesar hasil penelitian di Turki pada tahun 2000-2002 yang menunjukkan angka resistensi sebesar 48,9%.<sup>38</sup> Penelitian di Iran pada tahun 2000-2004 menunjukkan angka resistensi yang besar terhadap seftazidim, seftizoksim dan seftriakson, yaitu sebesar 86%, 100%, dan 92,3%. Diantara anggota sefalosporin generasi tiga, hanya seftazidim dan sefoperazon yang menunjukkan aktivitas yang cukup baik terhadap *P. aeruginosa*,<sup>7,16-17</sup> sehingga pemeriksaan uji resistensi terhadap sefalosporin generasi tiga lainnya sebenarnya tidak diindikasikan.

Resistensi terhadap *Pseudomonas aeruginosa* penting untuk menjadi bahan perhatian. Penelitian terhadap 24 isolat *P. aeruginosa* di Itali yang resisten seftazidim, 9 isolat terdeteksi sebagai penghasil PER-1 ESBL.<sup>39</sup> PER-1 ESBL adalah enzim kelas A yang menimbulkan resistensi yang tinggi terhadap  $\beta$ -laktam dan merupakan ESBL yang paling sering di deteksi pada *P. aeruginosa*.<sup>39-40</sup> Pada penelitian yang sama, didapatkan pula bahwa lama perawatan rumah sakit lebih

tinggi pada *P.aeruginosa* penghasil ESBL yang berakibat pada peningkatan biaya rumah sakit.<sup>39</sup>

Pada golongan *Enterobacteriaceae*, seperti *Klebsiella pneumonia* dan *E.aerogenes*, resistensi terhadap sefalosporin generasi tiga merupakan hal yang penting karena kedua bakteri ini merupakan isolat yang sering didapatkan dan merupakan penghasil ESBL.<sup>41</sup> Penelitian di Chennai, India, tahun 1999-2000 pada anak usia 0-5 tahun dengan berbagai infeksi didapatkan resistensi *K.pneumonia* terhadap sefotaksim, seftazidim, dan seftriakson berturut-turut 80%, 100%, dan 90%.<sup>42</sup> Pada penelitian tersebut, sebanyak 6,6% dari seluruh isolat *K.pneumonia* yang resisten terhadap salah satu sefalosporin generasi tiga didapatkan menghasilkan ESBL.<sup>42</sup> Beberapa jenis ESBL yang dideteksi dari *K.pneumonia* antara lain CTX-M3, SHV 2, SHV-5, SHV-12, TEM-26 dan TEM-51.<sup>22,25</sup> Pada suatu studi yang dilakukan oleh Jiabin, et al di China, didapatkan resistensi *K.pneumonia* terhadap sefotaksin, seftriakson, dan seftazidim sebesar 49%, 49%, dan 47%.<sup>43</sup> Pada penelitian ini, resistensi *K.pneumonia* terhadap sefotaksim, seftazidim, dan seftizoksim tidak sebesar pada penelitian-penelitian lain, yaitu 14,3%; 22,9%; dan 10,5%. Terhadap seftriakson, *K.pneumonia* mengalami peningkatan resistensi pada 2 periode selama tahun 2001-2006, dari 41,7% pada periode 2001-2003 menjadi 81,2% pada periode 2004-2006. Peningkatan resistensi terhadap sefalosporin generasi tiga pada *K.pneumonia* memerlukan perhatian terhadap kemungkinan penyebaran ESBL di Indonesia.

Pada penelitian ini, resistensi *E. Aerogenes* terhadap sefotaksim, seftazidime, dan seftizoksim adalah 20,5%; 9,4% dan 4,2%. Studi di Tel Aviv, Israel pada tahun 2000 terhadap bakteri *Enterobacter*, yaitu *E.aerogenes* dan *E.cloacea*, didapatkan bahwa 22% dari isolat dengan fenotip EBSL mengandung gen ESBL pada pemeriksaan pemetaan plasmid, PCR (*Polymerase Chain Reaction*), dan analisis *Shouthern*.<sup>44</sup>

Resistensi berbagai bakteri gram negatif terhadap sefalosporin generasi tiga, seperti sefotaksim, seftazidim, dan seftriakson dapat terkait dengan produksi enzim betalaktamase dengan *extended spectrum* (ESBL). ESBL merupakan salah satu kelompok beta-laktamase yang mampu menghidrolisis dan menyebabkan resistensi terhadap salah satunya, sefalosporin generasi tiga.<sup>22</sup> *Klebsiella*

*pneumoniae* dan *Eschericia coli* merupakan isolat yang paling sering menghasilkan ESBL di seluruh dunia, walaupun beberapa anggota famili *Enterobacteriaceae* lainnya dan beberapa non-fermentor, seperti *Pseudomonas aeruginosa* juga dapat menghasilkan ESBL.<sup>22</sup> Pada penelitian ini, ditemukannya resistensi pada 1 jenis sefalosporin generasi tiga yang merupakan suspek ESBL perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan selanjutnya untuk memastikan adanya ESBL.

Makin meningkatnya frekuensi ESBL di dunia membuat pengontrolan infeksi menjadi hal yang penting untuk dilakukan. Pengontrolan infeksi antara lain dapat dilakukan dengan restriksi penggunaan antibiotika sesuai indikasi dan diawasi penggunaannya serta pemeriksaan kultur yang baik dan benar. Pemeriksaan kultur yang hasilnya dapat diandalkan memerlukan kerjasama yang baik antara pihak klinisi dan pihak laboratorium, karena mulai dari cara pengambilan spesimen, jumlah spesimen, transportasi, hingga ke metode kultur dapat mempengaruhi kepositifan hasil kultur.

Bakteri gram positif terbanyak yang didapat dari isolat darah pada penelitian ini adalah *S.epidermidis* dan *S.aureus*. Infeksi *S. epidermidis* banyak dikaitkan dengan pemakaian alat bantu intravaskular. Pada penelitian-penelitian lain, isolat Stafilocokus koagulase negatif merupakan isolat terbanyak yang didapatkan dari kultur darah. Di Malaysia, Stafilocokus koagulase negatif didapatkan sebanyak 33% dari seluruh isolat.<sup>45</sup> Sedangkan penelitian lain yang dilakukan di Iran didapatkan bahwa Stafilocokus koagulase negatif merupakan bakteri gram positif yang terbanyak didapat dari kultur darah.<sup>46</sup> Pada penelitian ini, didapatkan resistensi *S.epidermidis* terhadap sefotaksim sebesar 16,8%, seftazidim 32,6%, dan seftazoksim 34,2%. Sedangkan terhadap seftriakson, didapatkan peningkatan resistensi selama tahun 2001-2006, yaitu dari 44,2% pada periode 2001-2003 menjadi 50% pada periode 2004-2006. Kemaknaan klinis dari stafilocokus koagulase negatif dari isolat kultur darah harus selalu dievaluasi, karena beberapa studi melaporkan bahwa 85% Stafilocokus koagulase negatif lebih merepresentasikan kontaminasi dibandingkan dengan kondisi *true bacteremia*.<sup>9,46</sup>

Bakteri gram positif yang juga merupakan bakteri tersering adalah *S.aureus*. *S.aureus* merupakan penyebab dari berbagai kondisi penyakit, dari penyakit infeksi yang relatif ringan seperti folikulitis dan furunkulosis hingga penyakit berat, seperti selulitis, abses dalam, osteomielitis, pneumonia, sepsis dan endokarditis.<sup>47</sup> Selain itu, toksin dari *S.aureus* mampu menyebabkan kondisi yang mengancam jiwa, seperti SSSS (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*).<sup>47</sup> Setelah dilakukan uji resistensi terhadap beberapa jenis sefalosporin generasi tiga, didapatkan *S.aureus* yang resisten adalah 17,2% terhadap sefotaksim, 12% terhadap seftazidim, dan 5,6% terhadap seftizoksim. Pola resistensinya terhadap seftriakson pada 2 periode adalah 35,7% dan 21,4%. Infeksi akibat *S.aureus* sering dikaitkan dengan resistensi terhadap metisilin yang merupakan masalah di seluruh dunia.<sup>47</sup> Pada penelitian di Chili, beberapa strain *S.aureus* yang resisten terhadap metisilin juga resisten terhadap sefalosporin generasi tiga.<sup>48</sup>

Pada penelitian ini, data yang tersedia hanyalah hasil kultur darah yang positif, sehingga peneliti tidak dapat mengetahui berapa proporsi hasil kultur darah positif yang diperiksa ke LMK FKUI selama 2001-2006. Selain itu, jumlah pengambilan sampel darah, volume darah, dan data pasien seperti penggunaan antibiotika sebelum pengambilan sampel pada tiap pasien juga tidak tersedia. Padahal, hal tersebut dapat mempengaruhi interpretasi hasil kultur darah, terutama dalam menentukan bakteri yang tumbuh bermakna atau tidak sebagai penyebab infeksi. Data klinis pasien juga sangat menentukan untuk menentukan kemaknaan hasil kultur. Pada penelitian ini, data rumah sakit atau klinik pengirim isolat darah tidak lengkap, padahal hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi pemberian terapi empirik di Rumah Sakit atau klinik yang mengirimkan spesimen darah untuk dikultur di LMK-FKUI selama tahun 2001-2006.

## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa bakteri Gram negatif merupakan bakteri tersering yang ditemukan pada kultur darah dalam infeksi yang dapat menyebabkan bakteremia di LMK FKUI periode 2001-2006. Dari data yang ada, didapatkan 791 isolat darah positif, yang terdiri dari 66,37% bakteri gram negatif dan 33,63% bakteri gram positif. *A.anitratus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, dan *E.aerogenes* merupakan bakteri gram negatif tersering. Pada bakteri gram positif, *S.aureus* dan *S.epidemis* merupakan bakteri tersering.

Pola resistensi bakteri yang didapat dari kultur darah berbeda-beda terhadap sefalosporin generasi tiga. Resistensi *A.anitratus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, dan *E.aerogenes* terhadap seftaksim adalah sebesar 10%; 27,4%; 14,3%; 20,5%, sedangkan terhadap seftazidim ialah 8%;9,5%; 22,9%; 9,4%; terhadap seftizoksim, jumlah isolat sebanyak 1,9%; 22,4%; 10,5%; 4,2%. Sedangkan resistensi dari *S.aureus* terhadap ketiga antibiotik tersebut adalah 16,8%; 32,6%; 5,6%. Resistensi *S.epidemis* terhadap seftaksim, seftazidim, dan seftizoksim adalah 17,2%;12%;11,11%. Dari data yang di bagi pada 2 periode, pola kepekaan bakteri dalam darah cenderung meningkat tajam pada *K.pneumonia* dari 41,7% menjadi 81,2% terhadap seftriakson. Kecenderungan adanya peningkatan resistensi juga didapatkan pada *A.anitratus* dan *S.epidermidis*, sedangkan pada *P.aeruginosa* dan *S.aureus* resistensinya cenderung menurun.

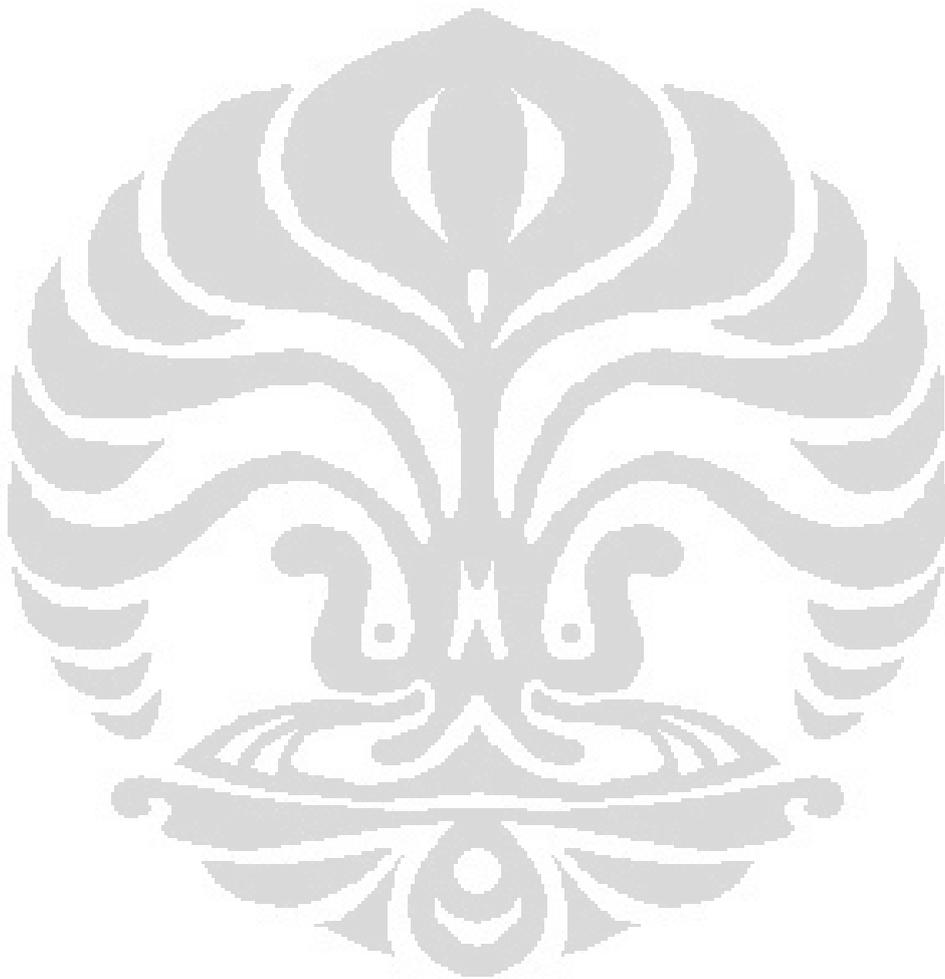
Didapatkannya isolat *A.anitratus* dan *S.epidermidis* harus selalu dievaluasi secara klinis karena bakteri-bakteri tersebut seringkali merupakan kontaminan. Adanya resistensi beberapa bakteri gram negatif seperti *P.aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae* terhadap beberapa sefalosporin generasi tiga meningkatkan kemungkinan adanya bakteri penghasil ESBL. Selain itu, kemungkinan telah timbulnya ESBL juga dapat di analisis dari makin meningkatnya resistensi sebagian besar bakteri terhadap sefalosporin generasi tiga yang sering digunakan, yaitu seftriakson.

## 5.2. Saran

Penulis memiliki beberapa saran, antara lain:

- Para klinisi melakukan kultur darah sesuai dengan indikasi dan dilakukan uji resistensi terhadap organisme yang didapat sehingga terapi definitif dapat diberikan sesuai dengan kepekaan organisme tersebut.
- Para klinisi selalu mengirim spesimen ke laboratorium dengan label yang jelas dan lengkap, mencakup: jumlah sampel darah per pasien, volume darah yang diambil, data klinis pasien, waktu pengambilan spesimen serta riwayat penggunaan antibiotika sebelum sampel darah diambil, sehingga data dapat dianalisis dengan lebih akurat.
- Para klinisi selektif dalam memberikan terapi empiris, yaitu sesuai dengan indikasi dan melakukan pemantauan dalam penggunaan antibiotika, terutama golongan sefalosporin yang sudah didapatkan isolat yang resisten.
- LMK FKUI memasukkan hasil kultur darah yang negatif ke piranti lunak WHO.net sehingga dapat ditentukan prevalensi bakteremia pada pasien yang sampel darahnya dikirim ke LMK-FKUI.
- Agar dibentuknya peraturan dan pelaksanaan peraturan yang tegas di Indonesia mengenai penggunaan antibiotika, termasuk peraturan tentang peresepan dan jual-beli antibiotika, karena antibiotika yang dapat dibeli secara bebas tanpa resep dokter dapat berisiko meningkatkan penggunaan antibiotika yang tidak rasional.
- Adanya kerjasama yang baik antara pihak klinisi dan laboratorium sehingga dapat ditentukan terapi empirik di wilayah lokal setempat berdasarkan pola resistensi yang ada.
- Masyarakat lebih kritis dan berhati-hati dalam menggunakan antibiotika, yaitu sesuai dengan petunjuk dokter.
- Penelitian serupa lebih banyak dilakukan dan dipublikasi, sehingga di masa yang akan datang, ada data epidemiologi yang baik mengenai pola resistensi antibiotika di Indonesia. Hal ini akan

sangat berguna, terutama bagi pemilihan terapi empiris bagi pasien dengan diagnosis sepsis.



## DAFTAR REFERENSI

1. Fauci, et al. *Severe Sepsis and Septic Shock. Harrison's: Principles of Internal Medicine. 17<sup>th</sup> Ed. USA: The McGraw-Hill Companies;2008. E-book version.*
2. Bennet NJ. *Bacteremia. Emedicine [serial online] 2008 [cited 2009 Jun 1]. Available from URL: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).*
3. Filbin MR. *Shock, Septic. Emedicine [serial online] 2008[cited 2009 Jun 1]. Available from URL: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)*
4. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *LANGE: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 22<sup>th</sup> Ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill;2001. p.608-9.*
5. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. *The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med. 1998 Nov;244(5):379-86.*
6. Fraser A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, Borok S, Cohen M, Andreassen S, Nielsen AD, Leibovici L; TREAT Study Group. *Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. Am J Med. 2006 Nov;119(11):970-6.*
7. Petri WA. *Penicillins, Cephalosporin, And Other  $\beta$ -Lactam Antibiotics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill;2006. p.1147.*
8. Todar K. *Bacterial Resistance to Antibiotics. Todar's Online Textbook of Bacteriology [serial online] 2009 [cited 2009 Jun 16]. Available from URL: <http://www.textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html>.*
9. Trevino S, Ross D. *Bacteremia and Sepsis. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Textbook of Diagnostic Microbiology. 3rd Ed. China: Saunders Elsevier;2007.p.996-1001.*
10. Munford RS. *Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Disease. 6th Ed. Vol.1. USA: Elsevier Churchill Livingstone;2005.p.906,913-5.*

11. Guntur A. SIRS & SEPSIS: Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan. Surakarta: Sebelas Maret Press; 2006. Hal.1-13.
12. Mims et al. *Medical microbiology*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Mosby; 2005. p. 25-7, 411-9.
13. Wilson, et al. *Principles and Procedures for Blood Cultures: Approved Guideline 2009*;27(17). Pennsylvania: Clinical Laboratory Standards Institute; 2007.p1-51.
14. M. E. Belding and S. J. Klebanoff. *Effect of Sodium Polyanetholesulfonate on Antimicrobial Systems in Blood*. *Appl Microbiol*. 1972 November; 24(5): 691–698.
15. Schmidt GA, Mandel J. *Management od severe sepsis and septic shock in adults [serial online] 2009 [cited 2009 Jun 20]. Available from URL: [http://www.utdol.com/home/content/topic.do?topicKey=cc\\_medi/16828](http://www.utdol.com/home/content/topic.do?topicKey=cc_medi/16828)*.
16. Istiantoro YH, Gan VHS. Penisilin, Sefalosporin, dan Antibiotika Betalaktam Lainnya. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Departemen farmakologi dan terapeutik FKUI; 2007. Hal.678-83.
17. Katzung BG. LANGE: *Basic And Clinical Pharmacology*.10th Ed. San Francisco: McGRaw-Hill; 2006. *E-book version*.
18. Queener SF, Webber JA, Queener SW. *Beta-Lactam Antibiotics For Clinical Use. USA: Marcel Dekker Inc. p.387-8*.
19. Rani A, et al. MIMS. Edisi Bahasa Indonesia. Volume 8. Jakarta: CMP Medica; 2007.
20. Livermore DM.  *$\beta$ -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance*. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS* 1995 Oct; 8(4): 557–584.
21. Jasser AM. *Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs): A Global Problem*. Review Article. *Kuwait Medical Journal* 20006,38(3):171-85.
22. Pitout JDD, Laupland KB. *Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern*. *Lancet Infect Dis* 2008;8: 159-66.
23. Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). *Laboratory Detection of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBLs)*. USA: Center for Disease Control and Prevention; 1999.

24. Shoba KL, et al. *Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) In Gram Negative Bacilli At A Tertiary Care Hospital. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2009 Feb;(3):1307-1312.*
25. Chaudhary U, Aggarwal R. *Extended spectrum-beta Lactamase (ESBL)- An emerging threat to clininal therapeutics. Indian Journal of Medical Microbiology, 2004;2(22):75-80.*
26. Coque Tm, Baquero F, Canton R. Review Article: *Increasing Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Europe. Eurosurveillance, 2008 Nov; (13):47.*
27. Wikler MA, Cockerill FR, Bush K, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hardy DJ, et al. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement 2009; 29(3):21.*
28. Sjahrurachman A, Ikaningsih, Sudiro TM. Profil Etiologi Bakteremi dan Resistensinya terhadap Antibiotika di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta tahun 1999-2002. *Man Kedokt Indon, 2004;54(7):260-5.*
29. Garg A, Anupurba S, Garg J, Goyal RK, Sen MR. *Bacteriological Profile and Antimicrobial Resistance of Blood Culture Isolates from a University Hospital. JIACM 2007; 8(2): 139-43.*
30. Phetsouvanh R, et al. *CAUSES OF COMMUNITY-ACQUIRED BACTEREMIA AND PATTERNS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN VIENTIANE, LAOS. Am. J. Trop. Med. Hyg., 75(5), 2006, pp. 978–985*
31. Decousser JW, Pina P, Picot F, Delalande C, Pangon B, Courvalin P, et al. *Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections:a French prospective national survey. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;51:1213-22.*
32. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. *Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteremia Resistance Surveillance Programme. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;53:1018-22.*
33. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. *Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood*

- cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2004; 3: 7.*
34. Ribas RM, Freitas, Filho PPG. *Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital. Braz J Infect Dis, 2007 June; (11):3.*
  35. Carlos CC. *The 2000 Antimicrobial Resistance Surveillance Data. Phil J Microbiol Infect Dis 2001; 30(2): 62-5.*
  36. Grauls CMJEV, Kerver AJH, Rommes JH, Jansen R, Dekker Cd, Verhoef J. *Endemic Acinetobacter anitratus in a surgical intensive care unit: Mechanical ventilators as reservoir . Euro J.Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1988; 7(4): 485-489.*
  37. Syndman DR, Maloy MF, Brock SM, Lyons RW, Rubin SJ. *Pseudobacteremia: False Positive Blood Cultures from Mist Tent Contamination. American Journal of Epidemiology 1977;2(106): 154-159.*
  38. Savaş L, Duran N, Savaş N, önlén Y, Ocak S. *The Prevalence and Resistance Patterns of Pseudomonas aeruginosa in Intensive Care Units in a University Hospital. Turk J med Sci, 2004; 30(2005): 317-322.*
  39. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. BMC Infect Dis. 2006; 6: 52.*
  40. Celenza G, Pellegrini C, Marisa C, Segatore B, Gianfranco A, Perilli M. *Spread of bla<sub>CTX-M-type</sub> and bla<sub>PER-2</sub>  $\beta$ -lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals . Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006:57(5);975-978.*
  41. Claeys G, et al. *Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacter aerogenes phenotypically misidentified as Klebsiella pneumoniae or K. Terrigena. BMC Microbiology 2004;4:49.*
  42. Subha A, Ananthan S. *Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) Mediated Resistance to Third Generation Cephalosporins Among Klebsiella Pneumonia in Chennai. Indian Journal of Medical Microbiology, 2002:20(2);92-95.*
  43. Jiabin L, et al. *Klebsiella pneumoniae: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. Chinese Medical Journal, 2002;115(8):1158-1162.*

44. Schlesinger J, et al. *Extended-Spectrum Beta-Lactamases among Enterobacter Isolates Obtained in Tel Aviv, Israel* *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 2005;49(3):1150–1156.
45. Karunakaran R, Raja NR, Ng KP, Navaratnam P. *Etiology of blood culture isolates among patients in a multidisciplinary teaching hospital in Kuala Lumpur* . *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2007;40:432-437.
46. Mehdinejad M, Khosravi AD, Morvaridi A. *Study Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bacteria Isolated from Blood Cultures*. *Journal of Biological Science* 2009;9(3):249-53.
47. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock)*. In: *Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Disease. 6th Ed. Vol.1. USA: Elsevier Churchill Livingstone;2005.p.2321.*
48. Zemelman R, Bello H, Dominguez M, Gonzales G, Mella S, Garcia A. *Activity of Imipenem, Third Generation Cephalosporins, Aztreonam and Ciprofloxacin against multi-resistant Gram-negative bacilli isolated from Chilean Hospital*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1993;32:413-9.

## LAMPIRAN 1

Bakteri	Jumlah isolat	
	2001-2006 (N=791)	
	N	%
<i>Acinetobacter anitratus</i>	129	16,31
<i>Acinetobacter sp.</i>	3	0,38
<i>Alcaligenes faecalis</i>	41	5,18
<i>Burkholderia (Pseudo.) mallei</i>	1	0,13
<i>Enterobacter aerogenes</i>	49	6,19
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,13
<i>Enterobacter gergoviae</i>	7	0,88
<i>Enterobacter sp.</i>	1	0,13
<i>Escherichia coli</i>	27	3,41
<i>Klebsiella oxytoca</i>	16	2,02
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	74	9,36
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,13
<i>Proteus mirabilis</i>	6	0,76
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	101	12,77
<i>Pseudomonas sp.</i>	9	1,14
<i>Salmonella Paratyphi A</i>	6	0,76
<i>Salmonella Typhi</i>	42	5,31
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	0,38
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,25
<i>Shigella sonnei</i>	1	0,13
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	2	0,25
<i>Corynebacterium sp.</i>	6	0,76
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	6,19
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	195	24,65
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0,13
<i>Streptococcus viridans</i>	8	1,01
<i>Streptococcus, beta-haemolytic</i>	3	0,38
<i>Streptococcus, gamma-haemolytic</i>	4	0,51

Tabel Lampiran 1. Daftar Bakteri dari Kultur Darah di LMK-FKUI 2001-2006