



UNIVERSITAS INDONESIA

**KEJADIAN INFEKSI *ENTEROBACTERIACEAE*
PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE*
DAN HUBUNGANNYA DENGAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIKA PADA PASIEN ICU PUSAT RUMAH SAKIT
CIPTO MANGUNKUSUMO TAHUN 2011**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran

ARINI PURWONO

0906507822

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2012**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Arini Purwono
NPM : 0906507822
Tanda tangan : 
Tanggal : 14 Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Arini Purwono

NPM : 0906507822


Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil Extended Spectrum Beta-Lactamase dan hubungannya dengan penggunaan antibiotika pada pasien ICU Pusat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2011

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Yulia Rosa Saharman, SpMK (..........)

Penguji : Dra. Beti Ernawati Dewi, PhD (..........)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 14 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis yang berbentuk skripsi ini sesuai dengan waktu yang telah direncanakan. Penyusunan skripsi ini adalah merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

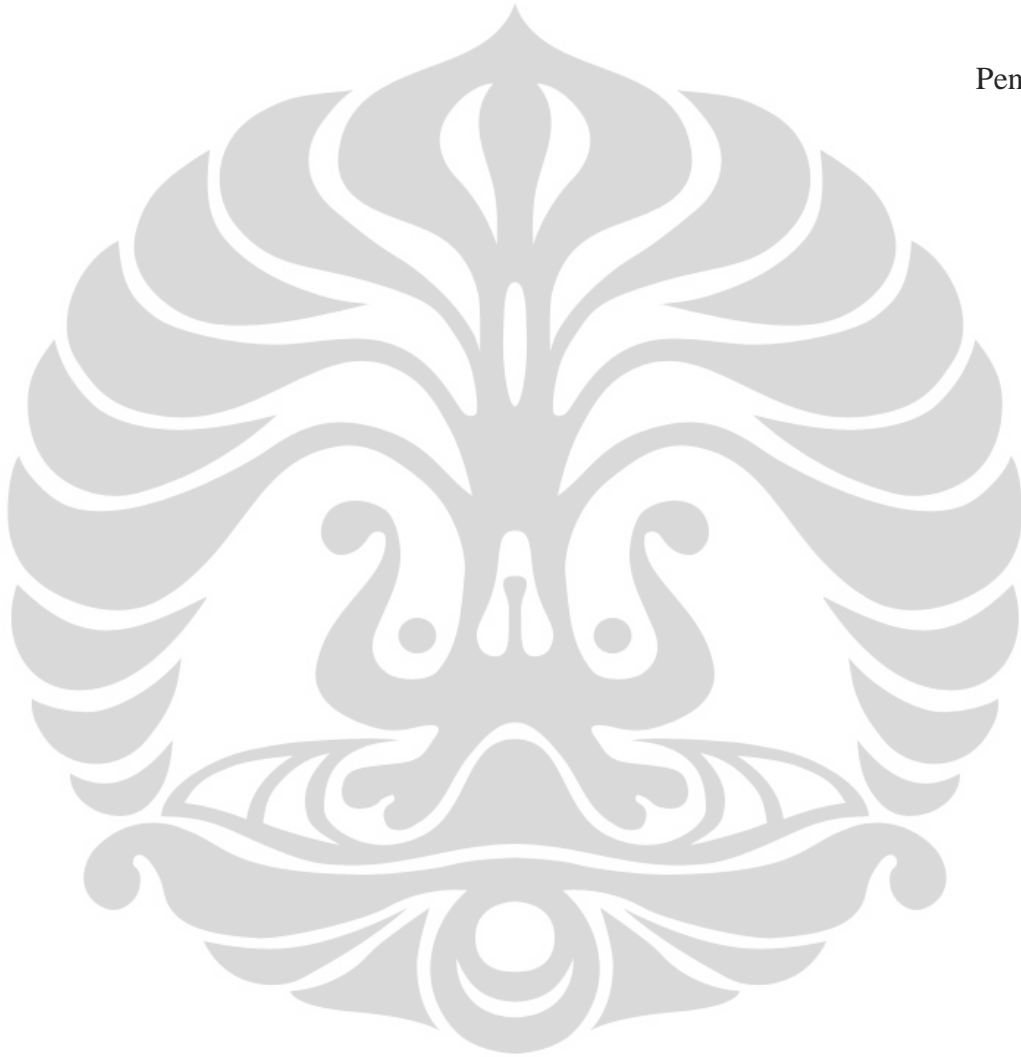
Pada pembuatan skripsi ini, tentunya banyak pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Yulia Rosa, SpMK yang telah banyak memberikan bimbingan, nasehat, dan arahan kepada penulis dalam pengambilan data dan menganalisis hasil penelitian.
2. Dr. dr. Saptawati Bardosono, MS, SpGK sebagai Ketua Modul Riset FKUI yang memberikan izin bagi penelitian ini.
3. Pihak ICU Dewasa RSCM yang telah mengizinkan penulis dalam pengambilan data pasien dan membantu dalam hal penyediaan data rekam medis pasien.
4. Secara khusus penulis ini mengucapkan terima kasih kepada Ayah dan Ibu serta kakak penulis yang telah banyak memberikan dukungan baik secara moril maupun materil sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
5. Ucapan terima kasih penulis kepada Adinda Rahmatul Fitri, Arnesya Pramadyani, Aryogi RP, Ayu Sesa, Dheeva NM, Fienda Ferani, Riva Ambardina, Shabrina Narasati, Theresia Rina, dan terutama kepada Rizky Aditya Putra yang telah banyak memberikan bantuan, dorongan, serta motivasi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, maka saran dan kritik yang konstruktif dari semua pihak sangat diharapkan demi penyempurnaan selanjutnya. Penulis memiliki harapan bahwa penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di Indonesia.

Jakarta, Juni 2012

Penulis



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Arini Purwono
NPM : 0906507822
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
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: "Kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* dan hubungannya dengan penggunaan antibiotika pada pasien ICU Pusat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2011" beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikan dan mempublikasikan tugas akhir saya di media umum dengan tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal: Juni 2012

Yang menyatakan,



Arini Purwono

ABSTRAK

Nama : Arini Purwono
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul :Kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* dan hubungannya dengan penggunaan antibiotika pada pasien ICU Pusat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2011

Penggunaan antibiotika yang tidak rasional dapat meningkatkan angka kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil *extended spectrum beta-lactamase* (ESBL). Prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL berbeda di berbagai rumah sakit, dan dapat mempersulit pengobatan, memperpanjang lama rawat, dan meningkatkan angka kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di ICU Pusat RSCM dan hubungannya dengan penggunaan antibiotika. Penelitian merupakan studi *cross sectional* menggunakan 111 data sekunder hasil uji resistensi ESBL dari pemeriksaan mikrobiologi kultur sesuai standar *The Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) dan rekam medik pasien ICU Pusat RSCM dalam tahun 2011. Hasil uji laboratorium menunjukkan 8 dari 111 sampel (7,2%) mengalami infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL. Data dianalisis dengan uji *chi-square*, $p=0,05$. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa $RP>1$ dengan nilai kemaknaan $p=1.000$ dan IK95% 1.039; 1.179. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara penggunaan antibiotika dengan kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di ICU Pusat RSCM pada tahun 2011.

Kata Kunci: *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), penggunaan antibiotika, *Intensive Care Unit* (ICU)

ABSTRACT

Name : Arini Purwono
Study Program : General Medicine
Title : Infection of Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and its association with antibiotic use in patients of Central ICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo in 2011

Irrational use of antibiotics can increase the incidence of infection by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae*. Prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* varies among hospitals, and which its resistance could complicate the treatment, extend hospital length of stay, and increase the mortality. The aim of this study is to determine the prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and its association with antibiotic use. This study was a cross sectional study, involving 111 secondary data derived from ESBL resistance test of culture examinations which used the standardized method according to The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and patients' medical records in Central ICU RSCM in 2011. Laboratory test results showed that 8 from 111 samples (7,2%) were infected with *Enterobacteriaceae* producing ESBL. Data were analyzed using chi-square test, $p=0,05$. Statistical analysis results were $RP>1$ with the value of significance $p=1.000$ and 95% CI 1.039; 1.179. It is concluded that there is no association between antibiotic use and ESBL-producing *Enterobacteriaceae* infection in Central ICU RSCM in 2011.

Keywords: Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL), antibiotic use, Intensive Care Unit (ICU)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum.....	3
1.4.2 Tujuan Khusus.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat Bagi Masyarakat.....	3
1.5.2 Manfaat Bagi Universitas.....	4
1.5.3 Manfaat Bagi Peneliti.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Antibiotika.....	5
2.1.1 Beta-laktam.....	6

2.1.2 Aminoglikosida.....	8
2.1.3 Tetrasiklin.....	8
2.1.4 Kloramfenikol.....	8
2.1.5 Makrolid.....	9
2.1.6 Klindamisin.....	9
2.1.7 Streptogramin.....	9
2.1.8 Oxazolidinone.....	10
2.1.9 Sulfonamid.....	10
2.1.10 Trimetoprim.....	11
2.1.11 Quinolone & Fluoroquinolone.....	11
2.1.12 Metronidazole.....	11
2.1.13 Mupirocin.....	11
2.1.14 Polymyxin.....	12
2.1.15 Isoniazid.....	12
2.1.16 Rifampin.....	12
2.2 <i>Multi Drug Resistant Organism</i> (MDRO).....	12
2.3 <i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i> (ESBL).....	14
2.4 Mekanisme Resistensi Mikroba.....	15
2.4.1 Mutasi-Seleksi.....	17
2.4.2 Transduksi.....	17
2.4.3 Transformasi.....	18
2.4.4 Konjugasi.....	18
2.5 Penggunaan Antibiotika dan Infeksi Bakteri Penghasil ESBL.....	18
2.6 Pencegahan Infeksi MDRO pada Penggunaan Antibiotika.....	19
2.7 Kerangka Konsep.....	20
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	21
3.1 Desain Penelitian.....	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
3.3 Sumber Data.....	21
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian.....	21

3.5 Cara Pemilihan Sampel.....	22
3.6 Estimasi Besar Sampel.....	22
3.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	22
3.8 Prosedur Kerja.....	23
3.9 Identifikasi Variabel.....	24
3.10 Definisi Operasional.....	24
3.11 Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	24
3.12 Masalah Etika.....	25
BAB 4 HASIL DAN DISKUSI.....	26
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
5.1 Kesimpulan.....	31
5.2 Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32
LAMPIRAN.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin.....	26
Tabel 2. Persebaran usia sampel.....	26
Tabel 3. Tabulasi silang penggunaan antibiotika dan hasil kultur ESBL	27
Tabel 4. Hasil uji hipotesis.....	29



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Sampel.....	34
------------------------------	----



DAFTAR SINGKATAN



BBRT	: Bangsal Bayi Risiko Tinggi
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLSI	: <i>The Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
ESBL	: <i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>
FKUI	: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
HND	: <i>High Nursing Depedency</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
KPC	: <i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase</i>
MDRO	: <i>Multidrug Resistant Organism</i>
MIC	: <i>Minimun Inhibitory Concentration</i>
MRSA	: <i>Methicillin Resistance Staphylococcus aureus</i>
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
PABA	: <i>p-aminobenzoic acid</i>
PBP	: <i>Penicillin Binding Protein</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
RP	: <i>Ratio Prevalence</i>
RSAB	: Rumah Sakit Anak dan Bunda
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
VRE	: <i>Vancomycin Resistance Enterococcus</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Antibiotika merupakan substansi antibakterial yang dihasilkan oleh berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, fungi, dan *actinomycetes*) yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lain.¹ Resistensi antibiotik merupakan kemampuan bakteri yang meningkat dalam menghindari antibiotik yang diberikan. Hal ini menyebabkan bakteri tersebut tidak responsif terhadap antibiotik yang diberikan. Bahaya resistensi terhadap antibiotik adalah salah satu masalah yang telah cukup lama diketahui mengancam kesehatan masyarakat.

Multiple Drug Resistant Organism (MDRO) merupakan mikroorganisme, umumnya bakteri, yang resisten terhadap satu kelas atau lebih agen antimikroba.² Walaupun nama-nama dari MDRO tertentu mendeskripsikan resistensi hanya pada satu agen (misal. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*/MRSA, *Vancomycin Resistant Enterococcus*/VRE), patogen-patogen ini seringkali resisten terhadap agen-agen antimikroba lain yang sering digunakan. Organisme resisten tinggi ini perlu mendapatkan perhatian lebih pada fasilitas kesehatan.³ Selain MRSA dan VRE, contoh MDRO lain adalah *Enterobacteriae* penghasil-ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*) dan KPC (*Klasiella Pneumoniae Carbapenemase Producer*).

Organisme yang telah menjadi resisten terhadap antibiotik ini, jika menyebar akan mengancam masyarakat dan menyebabkan hadirnya jenis infeksi baru yang lebih sukar untuk diobati dan menghabiskan biaya pengobatan yang lebih mahal. Infeksi oleh bakteri yang telah resisten juga memperpanjang lama rawat dan meningkatkan angka kematian, jika dibandingkan dengan infeksi yang bukan disebabkan oleh bakteri resisten antibiotik. Resistensi mengakibatkan munculnya kesulitan dalam memilih antibiotik yang tepat karena bakteri penyebabnya telah resisten terhadap antimikroba lini pertama sehingga dibutuhkan antibiotik lini kedua yang lebih

sering menyebabkan efek samping, memiliki aktivitas bakterisidal yang lebih rendah, biaya yang lebih mahal, dan toksisitas yang lebih tinggi.⁴

Salah satu penyebab resistensi bakteri terhadap antibiotik adalah pemberian antimikroba yang seringkali tidak optimal. Perihal utama yang mengakibatkan hal tersebut adalah edukasi yang kurang mengenai penyakit infeksi dan terapi antibiotik. Pada studi yang dilakukan oleh J.W.M. van der Meer dan I.C. Gyssens, dimana didapatkan hasil bahwa 15% dari pemberian resep antibiotik di ruang rawat inap bedah dan penyakit dalam dianggap tidak tepat. Terdapat sejumlah besar klinisi yang tidak menyadari sepenuhnya bahwa pemberian resep yang dilakukan dapat menimbulkan organisme yang resisten terhadap antibiotik.⁵

Prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di Rumah Sakit Anak dan Bunda Harapan Kita mencapai 16% dengan penyebab utama di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) *Klebsiella pneumoniae* (45%), diikuti oleh *E. coli* (19%). Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, selama kurun waktu 2004-2005 didapatkan proporsi bakteri penghasil ESBL sebesar 50,6% berdasarkan tes skrining awal.⁶

Dengan mengetahui hubungan faktor risiko dengan kejadian infeksi bakteri penghasil ESBL, yaitu penggunaan antibiotik, diharapkan para petugas kesehatan menjadi lebih waspada dalam memberikan terapi bagi pasien infeksi, terutama yang dirawat di ICU. Penelitian ini menggunakan populasi terjangkau *Intensive Care Unit* (ICU) Pusat RSCM, dengan alasan bahwa populasi tersebut mudah terjangkau dan dapat merepresentasikan kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di Jakarta, karena rumah sakit ini merupakan pusat rujukan dari rumah sakit lainnya di Indonesia. Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo juga merupakan rumah sakit yang memiliki angka pasien dan tenaga kesehatan yang tinggi dan memiliki potensi munculnya infeksi nosokomial.

Tidak hanya hal tersebut, angka kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di tahun 2011 juga perlu diketahui. Sehingga, dapat diketahui kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di RSCM beserta faktor

risiko. Peneliti berharap bahwa ke depannya, dapat direncanakan suatu strategi pengendalian ESBL di ICU Pusat RSCM. Oleh sebab itu, peneliti memilih data pasien pada tahun 2011 demi mendapatkan data terbaru.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan penelitian, yaitu:

Apakah terdapat hubungan antara penggunaan antibiotika di ICU dengan angka kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL?

1.3. Hipotesis

Penggunaan antibiotika di ICU meningkatkan angka kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menurunkan kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL akibat penggunaan antibiotika yang tidak rasional di ICU Pusat RSCM.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.
2. Mengetahui prevalensi kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di ICU Pusat RSCM.
3. Mengetahui hubungan infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL dengan penggunaan antibiotika.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi masyarakat

- Memperluas pengetahuan masyarakat perihal *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

- Memperluas pengetahuan masyarakat mengenai penggunaan antibiotika sebagai faktor risiko *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

1.5.2 Manfaat bagi universitas

- Mewujudkan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
- Mewujudkan visi Universitas sebagai universitas penelitian kelas dunia.

1.5.3 Manfaat bagi peneliti

- Menambah pengalaman peneliti dalam hal melakukan penelitian di bidang kesehatan.
- Memperluas pengetahuan peneliti perihal *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL dan hubungannya dengan penggunaan antibiotik.
- Menyediakan data yang dapat dipercaya bagi peneliti lain untuk dasar penelitian selanjutnya.
- Memenuhi syarat kelulusan sarjana kedokteran.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Antibiotika

Antibiotika merupakan substansi antibakterial yang dihasilkan oleh berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, fungi, dan *actinomyces*) yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lain. Penggunaannya seringkali memperluas sebutan “antibiotika” untuk meliputi agen antimikrobal sintetis, seperti *sulfonamid* dan *quinolon*. Antibiotika berbeda dalam hal fisik, kimia, dan farmakologis, dalam spektrum antimikrobal, dan dalam mekanisme kerja. Pengetahuan mengenai mekanisme molekuler replikasi bakteri telah mempengaruhi perkembangan komponen-komponen yang dapat menghambat replikasi mereka.¹

Agen antimikroba diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme kerja, sebagai berikut¹:

1. Agen yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, meliputi kelas β -laktam (misal. penisilin, sefalosporin, dan karbapenem) dan agen-agen seperti sikloserin, vankomisin, dan basitrasin,
2. Agen yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, meningkatkan permeabilitas dan menyebabkan kebocoran komponen intraseluler, meliputi polimiksin, agen polien antijamur (misal. nistatin dan amfoterisin B) yang terikat pada sterol dinding sel, dan daptomisin lipopeptida,
3. Agen yang mengganggu fungsi subunit ribosom 30S atau 50S untuk menghambat sintesis protein secara reversibel, yang secara umum merupakan bakteriostatik (misal. kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, streptogramin, dan linezolid),
4. Agen yang terikat pada subunit ribosom 30S dan mengubah sintesis protein, yang secara umum merupakan bakterisidal (misal. aminoglikosida),

5. Agen yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, seperti rifamisin (misal. rifampin dan rifabutin), yang menghambat RNA polymerase, dan quinolon, yang menghambat topoisomerase,
6. Antimetabolit, meliputi trimetoprim dan sulfonamide, yang memblokir enzim-enzim yang penting untuk metabolisme folat.

2.1.1. Beta-Laktam`

Antibiotika β -laktam merupakan agen mikroba yang sangat berguna dan sering diresepkan yang memiliki struktur dan mekanisme kerja yang sama, yaitu inhibisi dari sintesis dinding sel peptidoglikan bakteri. Golongan ini meliputi penicillin G dan V, nafcillin, ampicillin, piperacillin, sefalosporin, klavulanat, dan karbapenem.

Penicillin merupakan kelompok antibiotika yang dihasilkan oleh jamur *Penicillium*.^{7,8} Pertama ditemukan oleh Fleming pada tahun 1928, sekarang masih secara luas digunakan untuk menangani infeksi bakteri gram positif.⁸ Termasuk dalam kelas penicillin adalah: Amoxicillin, Ampicillin, Carbenicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin, Oxacillin, Penicillin G, Penicillin V, Piperacillin, dan Ticarcillin.⁷

Antibiotika β -laktam juga mencakup antibiotika sefalosporin, yang digolongkan dengan generasi, yaitu:

1. Agen generasi pertama memiliki aktivitas yang sangat baik terhadap gram positif dan aktivitas rendah terhadap gram negatif. Keunggulannya dengan penicillin adalah aktivitasnya terhadap bakteri penhasil penisilinase. Termasuk di dalam cephalosporin generasi pertama ialah: Cephalothin, Cephapirin, Cefazolin, Cephalexin, Cephadrine, dan Cefadroxil.^{1,7}
2. Agen generasi kedua memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap gram negatif dan memiliki aktivitas antianaerob. Termasuk di dalam cephalosporin generasi kedua ialah: Cefaclor, Cefamandole, Cefuroxime, Cefonicid, Ceforanide, Cefaclor, Cefoxitin, Cefotetan, Cefprozil, Cefuroxime asetil, Cefmetazole, dan Loracarbef.

3. Agen generasi ketiga memiliki aktivitas terhadap gram positif dan aktivitas yang lebih besar terhadap *Enterobacteriaceae*. Hal penting yang dimiliki oleh generasi ini kecuali pada cefoperazone adalah kemampuan untuk mencapai sistem saraf pusat dan cairan spinal sehingga dapat digunakan untuk mengatasi meningitis. Termasuk dalam cephalosporin generasi ketiga ialah: Cefotaxime, Ceftizoxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefoperazone, Cefixime, Cefpodoxime proxetil, Ceftributen, dan Cefdinir.
4. Agen generasi keempat meliputi seluruh spektrum antimikroba dari agen generasi ketiga dan peningkatan stabilitas untuk hidrolisis oleh β -laktamase. Dapat digunakan untuk mengatasi infeksi *P. aeruginosa*. Cefepime merupakan satu-satunya antibiotika dalam generasi ini.⁷

Karbapenem merupakan β -laktam dimana pada strukturnya terdapat sebuah cincin β -laktam dan sebuah atom karbon yang membedakannya dari penicillin. Kelas antibiotika ini memiliki spektrum kerja yang lebih luas dibandingkan antibiotika β -laktam lainnya. Obat pertama dalam kelas ini yaitu Imipinem yang mempunyai aktivitas baik terhadap banyak bakteri batang gram negatif, bakteri gram positif, dan bakteri anaerob. Meropenem serupa dengan Imipinem, namun tidak terpengaruh oleh dipeptidase dan lebih jarang mengakibatkan kejang daripada Imipinem.⁷ Selain Imipinem dan Meropenem, dalam kelas ini terdapat juga Ertapenem dan Doripenem.

Monobactam memiliki struktur cincin lactam monosiklik dan resisten terhadap beta-laktamase. Monobactam efektif terhadap bakteri batang gram negatif tetapi tidak terhadap bakteri gram positif atau anaerob. Namun aktivitasnya sangat baik terhadap *Enterobacteriaceae*, sama halnya terhadap *P. aeruginosa*. Monobactam juga sangat aktif secara *in vitro* terhadap *H. influenzae* dan gonococci. Obat pertama yang ada adalah Aztreonam yang memiliki aktivitas serupa dengan aminoglikosida.⁷

2.1.2. Aminoglikosida

Golongan aminoglikosida meliputi gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, kanamycin, streptomycin, and neomycin. Obat-obat ini digunakan secara primer untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif aerob. Aminoglikosida merupakan inhibitor sintesis protein dan bersifat bakterisidal. Aminoglikosida mengganggu siklus normal fungsi ribosom dengan mengganggu inisiasi sintesis protein, menyebabkan akumulasi abnormal dari kompleks inisiasi. Aminoglikosida juga menyebabkan salah baca dari *template* mRNA dan inkorporasi dari asam amino yang salah ke rantai polipeptida yang sedang dibuat. Hal-hal inilah yang merupakan mekanisme primer dari induksi kematian sel oleh aminoglikosida.^{1,7}

2.1.3. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan antibiotika bakteristatik spektrum luas yang menghambat sintesis protein. Antibiotika ini aktif terhadap banyak bakteri gram positif dan gram negatif, termasuk anaerob, klamidia, mikoplasma; dan terhadap protozoa. Aktivitas antibakterial dari kebanyakan tetrasiklin adalah sama kecuali pada golongan resisten tetrasiklin yang dapat sensitif terhadap doxycycline, minocycline, dan tigecycline.^{1,7}

2.1.4. Kloramfenikol

Kloramfenikol, antibiotika yang dihasilkan oleh *Streptomyces venezuelae*, diperkenalkan pada tahun 1948. Dengan penggunaan yang luas, telah terbukti bahwa kloramfenikol dapat menyebabkan diskrasias darah yang fatal. Atas alasan tersebut, kloramfenikol kini diindikasikan untuk infeksi yang mengancam nyawa pada pasien yang tidak dapat mengonsumsi alternatif yang lebih aman.

Kloramfenikol menghambat sintesis protein pada bakteri. Obat ini bekerja secara primer dengan terikat secara reversibel ke subunit ribosom 50S. Walaupun ikatan tRNA pada situs pengenalan kodon di subunit ribosom 30S tidak diganggu, obat ini dapat mencegah ikatan aminoasil tRNA ke situs

akseptor di subunit ribosom 50S. Interaksi antara peptidiltransferase dan substrat asam aminonya tidak dapat terjadi, dan formasi ikatan peptida terhambat.^{1,7}

2.1.5. Makrolid

Antibiotika golongan makrolid mempunyai persamaan yaitu terdapatnya cincin lakton yang besar dalam rumus molekulnya. Makrolid bekerja dengan cara mengikat subunit 50S pada ribosom sehingga menghambat pembentukan kompleks inisiasi untuk mensintesis rantai peptida. Makrolid digunakan untuk mengatasi infeksi *Streptococcus*, sifilis, *Mycoplasma*, dan penyakit Lyme. Termasuk dalam kategori makrolid adalah: Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, dan Troleandomycin.^{1,7}

2.1.6. Klindamisin

Klindamisin terikat ke subunit ribosom 50S bakteri dan menekan sintesis protein. Walaupun klindamisin, eritromisin, dan kloramfenikol tidak terkait secara struktural, mereka bekerja pada situs yang berdekatan, dan ikatan oleh salah satu antibiotika ini pada ribosom dapat mengambat interaksinya dengan yang lain. *Enterococci* dan organisme aerob gram negatif resisten terhadap klindamisin. *Bacteroides* sp, anaerob lain, gram positif, dan gram negatif biasanya sensitif terhadap klindamisin.^{1,7}

2.1.7. Streptogramin

Quinupristin-dalfopristin adalah kombinasi dari quinupristin, sebuah streptogramin B, dan dalfopristin, sebuah streptogramin A, dalam rasio 30:70. Antibiotika ini merupakan bakterisidal cepat bagi sebagian besar organisme kecuali *Enterococcus faecium*, yang dieradikasi secara perlahan. Quinupristin-dalfopristin aktif terhadap kokus gram positif, meliputi strain *Streptococcus* yang resisten terhadap lebih dari satu obat, strain *S pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin, strain *Staphylococcus* yang sensitif maupun resisten terhadap metisilin, dan *E faecium*.^{1,7}

2.1.8. Oxazolidinone

Linezolid merupakan anggota oxazolidinone, sebuah kelas baru dari antimikroba sintetik. Antibiotika ini aktif terhadap organisme gram positif termasuk *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, kokus anaerob gram positif, dan batang gram positif seperti *Corynebacteria*. Linezolid utamanya merupakan agen bakteriostatik kecuali untuk *Streptococcus*, dimana ia bersifat bakterisidal. Secara *in vitro* linezolid aktif terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

Linezolid menghambat sintesis protein dengan mencegah formasi dari kompleks ribosom yang menginisiasi sintesis protein. Situs ikatannya yang unik, yaitu terletak pada RNA ribosom 23S dari subunit 50S, menyebabkan tidak adanya resistensi-silang dengan obat dari kelas lain. Resistensi terjadi akibat mutasi pada situs ikatan linezolid di RNA ribosom 23S.^{1,7}

2.1.9. Sulfonamid

Organisme yang sensitif terhadap sulfonamid, tidak seperti mamalia, tidak dapat menggunakan folat eksogen namun harus menyintesisnya dari PABA. Jalur ini penting untuk produksi purin dan sintesis asam nukleat. Karena sulfonamid merupakan analog struktural dari PABA, maka antibiotika ini menghambat dihidropteroat sintase dan produksi folat. Sulfonamid menghambat bakteri gram positif dan negatif, *Nocardia*, *Chlamydia trachomatis*, dan beberapa protozoa. Aktivitasnya rendah terhadap anaerob.^{1,7}

2.1.10. Trimetoprim

Trimetoprim secara selektif menghambat asam dihidrofolat reduktase bakteri, yang berfungsi mengubah asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat, sebuah langkah yang berujung pada sintesis purin dan menuju DNA. Pirimetamin secara selektif menghambat asam dihidrofolat reduktase dari protozoa. Trimetoprim atau pirimetamin jika dikombinasikan dengan sulfonamid akan memblokir tahapan dari sintesis folat, menghasilkan aktivitas

yang sinergis dari kedua obat tersebut. Kombinasi seringkali bersifat bakterisidal, dibandingkan dengan aktivitas bakteriostatik jika sulfonamid diberikan secara tunggal.^{1,7}

2.1.11. Quinolone & Fluoroquinolone

Quinolone merupakan analog terfluorinasi sintetik dari asam nalidixat. Antibiotika ini aktif terhadap beragam bakteri gram positif dan negatif. Quinolone memblokir sintesis DNA bakteri dengan memblokir topoisomerasi II (DNA girase) dan topoisomerasi IV yang dimiliki bakteri. Inhibisi DNA girase mencegah relaksasi dari *supercoiled* DNA yang dibutuhkan untuk transkripsi dan replikasi normal. Inhibisi topoisomerasi IV mengganggu separasi kromosom DNA yang sudah bereplikasi menjadi sel anak saat pembelahan sel.^{1,7}

2.1.12. Metronidazole

Metronidazole merupakan obat antiprotozoa nitroimidazole yang juga memiliki aktivitas antibakteri poten terhadap anaerob, meliputi spesies *Bacteroides* dan *Clostridium*. Metronidazole diindikasikan untuk penanganan infeksi anaerob, baginitis, dan abses otak.^{1,7}

2.1.13. Mupirocin

Mupirocin (asam pseudomonat) merupakan produk alami yang dihasilkan oleh *Pseudomonas fluorescens*. Mupirocin aktif terhadap kokus gram positif. Mupirocin menghambat isoleusil tRNA sintetase *Staphylococcus*. Mupirocin diindikasikan untuk penanganan topikal bagi infeksi kulit minor, seperti impetigo.^{1,7}

2.1.14. Polymyxin

Polymyxin merupakan kelompok peptida dasar yang aktif terhadap bakteri gram negatif dan meliputi polymyxin B dan polymyxin E (colistin). Polymyxin bekerja seperti deterjen kationik. Obat ini menempel pada dan

mengganggu membran sel bakteri. Antibiotika ini juga terikat dan menginaktivasi endotoksin. Organisme gram positif, *Proteus*, dan *Neisseria* resisten terhadap polymyxin.^{1,7}

2.1.15. Isoniazid

Isoniazid (asam isonikotinat hidrasid) masih dianggap sebagai obat utama bagi terapi TB. Seluruh pasien yang menderita penyakit yang disebabkan strain basil tuberkel sensitif isoniazid harus menerima obat ini jika mereka dapat menoleransinya. Isoniazid bekerja pada *Mycobacterium* dengan cara menghambat sintesis asam mikolat.^{1,7}

2.1.16. Rifampin

Rifampin merupakan derivat semisintetik rifamisin, sebuah antibiotika yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Obat ini aktif *in vitro* terhadap kokus gram positif dan negatif, beberapa bakteri enterik, *Mycobacteria*, dan *Chlamydia*. Rifampin terikat pada subunit beta dari RNA polimerase bergantung DNA sehingga mengganggu sintesis RNA.^{1,7}

2.2. Multidrug Resistant Organism (MDRO)

Multidrug Resistant Organism (MDRO) merupakan mikroorganisme, umumnya bakteri, yang resisten terhadap satu kelas atau lebih agen antimikroba.² Walaupun nama-nama dari MDRO tertentu mendeskripsikan resistensi hanya pada satu agen (misal. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*/MRSA, *Vancomycin Resistant Enterococcus*/VRE), patogen-patogen ini seringkali resisten terhadap agen-agen antimikroba lain yang sering digunakan. Organisme resisten tinggi ini berhak mendapatkan perhatian lebih pada fasilitas kesehatan.³ Selain MRSA dan VRE, contoh MDRO lain adalah ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*) dan KPC (*Klasiella Pneumoniae Carbapenemase Producer*).

Seorang individu dapat terkolonisasi atau terinfeksi oleh MDRO. Kolonisasi adalah adanya bakteri pada kulit atau bagian tubuh yang terbuka

namun tidak ada tanda-tanda infeksi. Infeksi adalah terdapatnya tanda-tanda infeksi seperti bengkak, drainase, dan demam.

Data statistik menggambarkan bahwa angka kejadian MDRO di Indonesia meningkat setiap tahunnya. Angka kejadian MRSA di tahun 1986 adalah sebesar 2,5%, dimana pada tahun 1993 naik menjadi 9,4%, kemudian pada tahun 2006 mengalami kenaikan yaitu menjadi 23,5%.⁹ Prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di Rumah Sakit Anak Bersalin Harapan Kita mencapai 16% dengan penyebab utama di PICU *Klebsiella pneumoniae* (45%), dan penyebab terbanyak kedua adalah *E. coli* (19%).⁹ Sedangkan di New York, *Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap carbapenem mencapai 53% dan 12% resisten terhadap antibiotika standar.

Pencegahan dari penyebaran MDRO merupakan hal yang penting. Infeksi yang disebabkan oleh MDRO dapat menjadi lebih sulit untuk ditangani, karena lebih sedikitnya antibiotika yang dapat bekerja melawannya. Sebagai contoh, pilihan obat sangat terbatas bagi isolat penghasil ESBL dari basil gram negatif dan strain *A. baumannii* yang resisten terhadap semua agen antimikroba kecuali imipenem.^{10,11} Keterbatasan ini dapat mempengaruhi pola penggunaan antibiotika dalam cara yang menekan flora normal dan menciptakan lingkungan yang cocok bagi perkembangan kolonisasi ketika terpajan oleh patogen MDR yang potensial.¹² Selain itu, kejadian MDRO juga berkaitan dengan meningkatnya lama rawat, biaya, dan mortalitas.

2.3. *Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)*

ESBL merupakan β -laktamase yang mampu menyebabkan resistensi bakteri terhadap penisilin, sefalosporin generasi pertama, kedua, dan ketiga, dan aztreonam (namun sefamisin dan karbapenem tidak) dengan cara hidrolisis dari antibiotika-antibiotika tersebut, dimana aktivitas enzim dapat dihambat oleh inhibitor β -laktamase seperti asam klavulanat. Gen pengkode ESBL berada di plasmid yang mudah dipindahkan ke kuman lain sehingga terjadi penyebaran resistensi.¹³ Kuman yang paling banyak memproduksi ESBL adalah kuman famili *Enterobacteriaceae*, terutama *Klebsiella pneumoniae* dan

Escherichia coli.¹⁴ Sefalosporin generasi ketiga yang dipasarkan tahun 1980-an semula ditujukan untuk mengatasi kuman resisten penghasil β -laktamase, mempunyai efek nefrotoksik yang lebih kecil dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin sehingga lebih disenangi dan banyak digunakan.¹³ Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam secara luas diduga menjadi penyebab utama terjadinya mutasi sehingga muncul kuman ESBL.^{13,14} Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa kuman ESBL menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kuman non-ESBL.^{13,14,15}

TEM-1 merupakan β -laktamase yang dimediasi plasmid dari basil gram negatif enterik resisten ampisillin (misal. *Escherichia coli*) yang paling sering, sementara SHV-1 dihasilkan oleh sebagian besar *Klebsiella pneumoniae*. TEM-2 merupakan anggota dari kelompok yang sama yang lebih jarang ditemukan, dengan properti biologis yang identik dengan TEM-1. ESBL yang diturunkan dari TEM-1, TEM-2, atau SHV-1 hanya berbeda sedikitnya satu asam amino dari asalnya. Hal ini menyebabkan adanya perubahan pada aktivitas enzimatis ESBL, sehingga saat ini ESBL dapat menghidrolisis sefalosporin generasi ketiga atau aztreonam.¹³

Survei nasional telah mengindikasikan keberadaan ESBL pada 5-8% isolat *Escherichia coli* dari Korea, Jepang, Malaysia, dan Singapura, namun 12-24% di Thailand, Taiwan, Filipina, dan Indonesia. Penelitian SENTRY tahun 1998-1999 didapatkan prevalensi kuman ESBL di Hongkong *E.coli* 13%, *K. pneumoniae* 8%; di Filipina *E.coli* 13%, *K. Pneumoniae* 31%, *Enterobacter* 1,8%, di Singapura *K. Pneumoniae* 18%, dan tahun 2004 prevalensi *E.coli* ESBL di Surabaya sebesar 10,8%.^{16,17} Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, selama kurun waktu 2004-2005 didapatkan proporsi bakteri penghasil ESBL sebesar 50,6% berdasarkan tes skrining awal.⁶

2.4. Mekanisme Resistensi Mikroba

Terapi antimikroba yang sukses terhadap suatu infeksi sangat bergantung pada konsentrasi antibiotika pada lokasi infeksi. Konsentrasinya harus memadai untuk menginhibisi pertumbuhan dari bakteri patogen. Jika pertahanan individu intak dan aktif, efek inhibisi yang kecil, sama dengan yang dimiliki oleh agen bakteriostatik (agen yang mengganggu pertumbuhan atau replikasi mikroorganisme namun tidak membunuhnya) dapat menjadi cukup. Di sisi lain, jika pertahanan seseorang terganggu, efek pemusnahan bakteri dapat diperlukan untuk menghilangkan infeksi. Konsentrasi obat di situs infeksi tidak hanya harus menghambat organisme tetapi juga semestinya berada di bawah kadar yang dianggap toksik bagi sel manusia. Jika hal ini dapat tercapai, maka mikroorganismenya dikatakan sensitif terhadap antibiotika. Jika konsentrasi inhibisi atau bakterisidal melebihi dari yang dapat dicapai secara aman pada *in vivo*, maka mikroorganismenya dikatakan resisten terhadap obat tersebut.¹

Agar sebuah antibiotika dapat menjadi efektif, ia harus dapat tiba pada targetnya dalam bentuk aktif, mengikat target, dan mengganggu fungsi target.¹ Resistensi bakteri terhadap agen antibiotik dibagi menjadi tiga mekanisme umum, yakni sebagai berikut:

1. Obat tidak mencapai target,
2. Obat tidak dalam keadaan aktif, atau
3. Perubahan pada target.

Membran luar bakteri gram negatif merupakan penghalang bersifat permeabel yang tidak memperbolehkan molekul polar besar masuk ke dalam sel. Molekul polar kecil, termasuk sebagian besar antibiotik, memasuki sel melalui kanal protein yang disebut porin. Tidak adanya porin, terdapat mutasi pada porin, atau hilangnya kanal porin dapat menutup jalan masuk atau mengurangi kecepatan obat untuk masuk ke dalam sel, sehingga hasilnya adalah terjadi penurunan konsentrasi obat pada lokasi target. Jika target berada di dalam sel dan obat memerlukan transpor aktif untuk dapat melewati

membran sel, adanya mutasi atau perubahan fenotipik yang memberhentikan mekanisme transpor ini dapat menyebabkan terjadinya resistensi. Misalnya gentamisin yang memiliki target yaitu ribosom, memerlukan transpor aktif untuk dapat melewati membran sel, membutuhkan energi yang diberikan oleh gradien elektrokimia pada membran. Enzim respirasi pada transpor elektron dan fosforilasi oksidatif memproduksi gradien tersebut. Mutasi pada enzim di jalur ini atau kondisi anaerob akan memperlambat masuknya gentamisin ke dalam sel, sehingga menyebabkan kekebalan. Bakteri juga mempunyai pompa yang mengeluarkan obat dari sel. Kekebalan terhadap banyak obat, termasuk tetrasiklin, kloramfenikol, fluoroquinolon, makrolid, dan antibiotika β -laktam, dibantu oleh mekanisme pompa keluar.¹

Mekanisme umum yang kedua dari resistensi obat adalah inaktivasi obat. Resistensi bakteri terhadap antibiotika β -laktam dan aminoglikosida pada umumnya diakibatkan oleh produksi enzim yang dapat mengubah aminoglikosida atau β -laktamase. Variasi dari mekanisme ini adalah kegagalan dari sel bakteri untuk mengaktivasi *prodrug*. Hal ini adalah dasar mekanisme dari tipe resisten yang paling sering terjadi terhadap isoniazid pada *M. tuberculosis*.¹

Mekanisme umum yang ketiga dari resistensi obat adalah perubahan target. Hal ini dapat terjadi akibat mutasi dari target natural (misal. resistensi terhadap fluoroquinolon), akuisisi bentuk resisten dari target yang sensitif (misal. MRSA diakibatkan oleh produksi protein yang mengikat penisilin berafinitas rendah) atau modifikasi target (misal. resistensi terhadap makrolida).¹

Resistensi obat dapat disebabkan oleh mutasi dan seleksi, dengan pewarisan secara vertikal ke sel anak. Untuk dapat bertahan, mutan yang asli harus bereplikasi; jika mutan tidak bereplikasi, maka mutasi tidak diwariskan hingga ditemukan kembali oleh suatu mutan di antara populasi *wild-type*. Resistensi obat lebih sering ditemukan terjadi secara transfer horizontal dari sel donor, yaitu melalui transformasi, konjugasi atau transduksi. Resistensi jenis ini dapat menyebar secara cepat. Sebagai contoh, gen *Straphylococcus* β -

laktamase yang diselubungi plasmid terdistribusi secara luas di antara golongan lain yang tidak terkait, meliputi *Enterococci*. *Staphylococcus* β -laktamase yang diselubungi plasmid kelas A dari bakteri gram negatif juga telah menyebar luas ke *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan *Haemophilus* spp.¹

2.4.1. Mutasi-Seleksi

Mutasi dapat terjadi pada (1) protein target, mengubah strukturnya sehingga tidak dapat terikat pada obat; (2) protein yang terlibat dalam transpor obat; (3) protein yang penting bagi aktivasi atau inaktivasi obat, seperti pada ESBL; atau (4) pada gen atau promotor regulator yang mempengaruhi ekspresi dari target, protein transpor, atau enzim pengaktivasi.¹

2.4.2. Transduksi

Transduksi merupakan akuisisi DNA bakteri dari faga (virus yang berpropagasi di dalam bakteri) yang telah menginkorporasi DNA dari bakteri sebelumnya di dalam selubung protein luarnya. Jika DNA meliputi gen untuk kekebalan obat, maka sel bakteri yang terinfeksi akan menjadi resisten. Transduksi terutama penting dalam transfer resistensi antibiotika di antara kelompok *S. aureus*.¹

2.4.3. Transformasi

Transformasi merupakan pengambilan dan inkorporasi rekombinasi homolog dari DNA bebas yang dilepaskan ke lingkungan oleh sel bakteri ke dalam genom *host*. Transformasi merupakan dasar molekuler dari resistensi penisilin pada pneumococci dan *Neisseria*. *Pneumococci* resisten penisilin menciptakan *penicillin-binding protein* (PBP) yang memiliki ikatan dengan afinitas rendah pada penisilin. Gen yang menghasilkan PBP yang telah berubah ini mengindikasikan bahwa mereka merupakan mosaik dimana balok-balok DNA asing dari *Streptococcus* berelasi dekat telah dipindahkan ke gen residen PBP.¹

2.4.4. Konjugasi

Konjugasi merupakan transfer gen melalui kontak langsung sel-ke-sel melalui pilus. Mekanisme kompleks ini sangat penting karena beberapa gen resisten dapat ditransfer dalam satu waktu. Materi genetik yang dapat ditransfer adalah yang terdiri atas dua set yang berbeda dari gen berselubung plasmid. Satu set menyandi resistensi yang sebenarnya, sementara gen kedua menyandi proses konjugasi bakteri yang dibutuhkan.¹

2.5. Penggunaan Antibiotika dan Infeksi *Enterobacteriaceae* Penghasil ESBL

Penggunaan antibiotika merupakan salah satu faktor risiko diperolehnya *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.^{18,19} Beberapa penelitian telah menemukan hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan perolehan strain penghasil ESBL.^{18,19} Selain itu, hubungan kuat ditemukan antara penggunaan ceftazidime dan prevalensi strain resisten ceftazidime di bangsal rumah sakit tersebut.¹³ Pada survey 15 rumah sakit yang berbeda, terdapat sebuah hubungan antara penggunaan sefalosporin dan aztreonam pada masing-masing rumah sakit dengan tingkat isolasi organisme penghasil ESBL pada masing-masing rumah sakit.²⁰ Penggunaan beragam kelas antibiotika lainnya telah ditemukan terkait dengan infeksi akibat organisme penghasil ESBL. Antibiotika ini meliputi quinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole, aminoglikosida, dan metronidazole. Sebaliknya, penggunaan dari β -lactam/kombinasi penghambat β -lactamase, penicillin, atau karbapenem tampak tidak terkait dengan infeksi oleh organisme penghasil ESBL. Pada penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, ditemukan adanya hubungan yang bermakna pada penggunaan sefalosporin generasi ketiga maupun ampicillin dan gentamycin ($p < 0,05$) terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.^{1,21}

Pada penelitian Winarto, didapatkan bahwa di ruang perawatan intensif

seperti ICU, NICU, PICU, dan HND prevalensi kuman ESBL didapatkan lebih banyak secara bermakna kecuali di BBRT dibandingkan kuman non ESBL, sedangkan di ruang perawatan non intensif didapatkan kuman ESBL lebih sedikit secara bermakna dibandingkan kuman non-ESBL. Di ruang perawatan intensif membuka kemungkinan terciptanya *antibiotic pressure* yang lebih besar akibat pemakaian antibiotik yang lebih agresif, sehingga menjadi faktor risiko kolonisasi dan faktor risiko kejadian ESBL.⁶

2.6. Pencegahan Infeksi MDRO pada Penggunaan Antibiotika

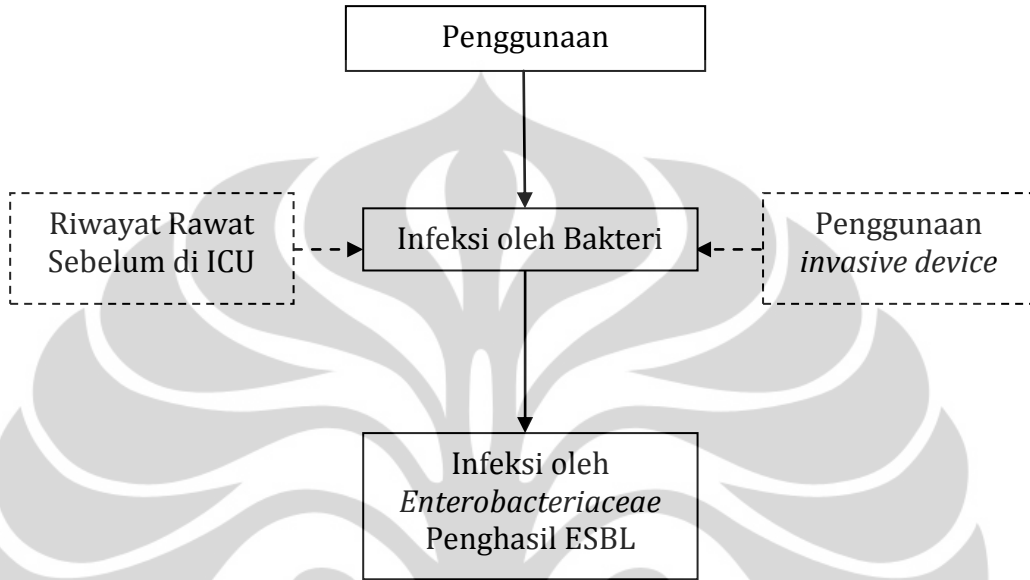
Beragam strategi telah diusulkan untuk memperbaiki penggunaan antibiotika dan mencegah timbulnya resistensi terhadap antibiotika. Salah satu tujuan dari strategi ini adalah membatasi penggunaan berlebihan dari antibiotika atau mengoptimalkan efektivitasnya pada pasien yang dirawat. Sebagai tambahan terhadap strategi ini, klinisi harus yakin bahwa administrasi antibiotika mengikuti kebutuhan minimal tertentu, seperti penyesuaian dosis, interval pemberian, durasi optimal dari penanganan, pengawasan kadar obat saat dibutuhkan, dan menghindari interaksi obat yang tidak diinginkan. Kurangnya pengawasan mengenai hal-hal di atas dapat menyebabkan konsentrasi antibiotika yang kurang atau berlebihan di jaringan sehingga meningkatkan kejadian resistensi antibiotika, toksisitas pasien, dan kurangnya efektivitas walaupun telah diberikan rejimen yang sesuai.²² Berikut ini adalah beberapa strategi untuk memperbaiki penggunaan antibiotika dan mencegah timbulnya resistensi terhadap antibiotika, yaitu:

1. Protokol dan pedoman,
2. Pembatasan persebaran di rumah sakit,
3. Penggunaan antibiotika generasi lebih awal dan spektrum sempit,
4. Kultur kuantitatif dan penilaian risiko infeksi,
5. Terapi antibiotika kombinasi,
6. Siklus perputaran antibiotika dan perubahan antibiotika terjadwal,
7. Agen antimikroba baru,
8. Terapi antimikroba spesifik pada area tertentu, dan

9. Strategi untuk dekolonisasi antimikroba.²

2.7. Kerangka Konsep

19



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi *cross-sectional* analitik yang digunakan untuk melihat hubungan prevalensi kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL dan penggunaan antibiotika pada pasien ICU Pusat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Pengambilan data dilakukan di ICU Pusat RSCM dan Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI-RSCM. Pengolahan data dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Waktu penelitian dari tanggal Januari 2011 sampai Juni 2012.

3.3 Sumber Data

Data yang digunakan yaitu data sekunder hasil pemeriksaan Mikrobiologi dan rekam medik pasien ICU Pusat RSCM.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi target dalam penelitian ini adalah semua pasien ICU di Jakarta.
2. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien ICU Pusat RSCM.
3. Sampel penelitian ini adalah pasien yang dirawat di ICU Pusat RSCM tahun 2011 tertanggal Januari 2011 sampai Agustus 2011 (7 bulan) yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.5 Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel dilaksanakan dengan *non-probability sampling*, yaitu *consecutive sampling*. Semua data yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi dimasukkan ke data penelitian yang siap untuk diolah.

3.6 Estimasi Besar Sampel

Nilai yang telah diambil adalah nilai $\alpha = 0,05$ maka $Z\alpha = 1,96$. p adalah proporsi pasien dengan infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL, q adalah proporsi pasien yang tidak terinfeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL. Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki sebesar 0,1. Rumus untuk besar sampel yang digunakan adalah:

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

Besar sampel untuk *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL menggunakan $p = 0,5$ karena tidak ditemukannya data infeksi dari Indonesia yang dipublikasi. Sehingga besar sampel yang digunakan adalah:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,1^2}$$

$$n = 97$$

3.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

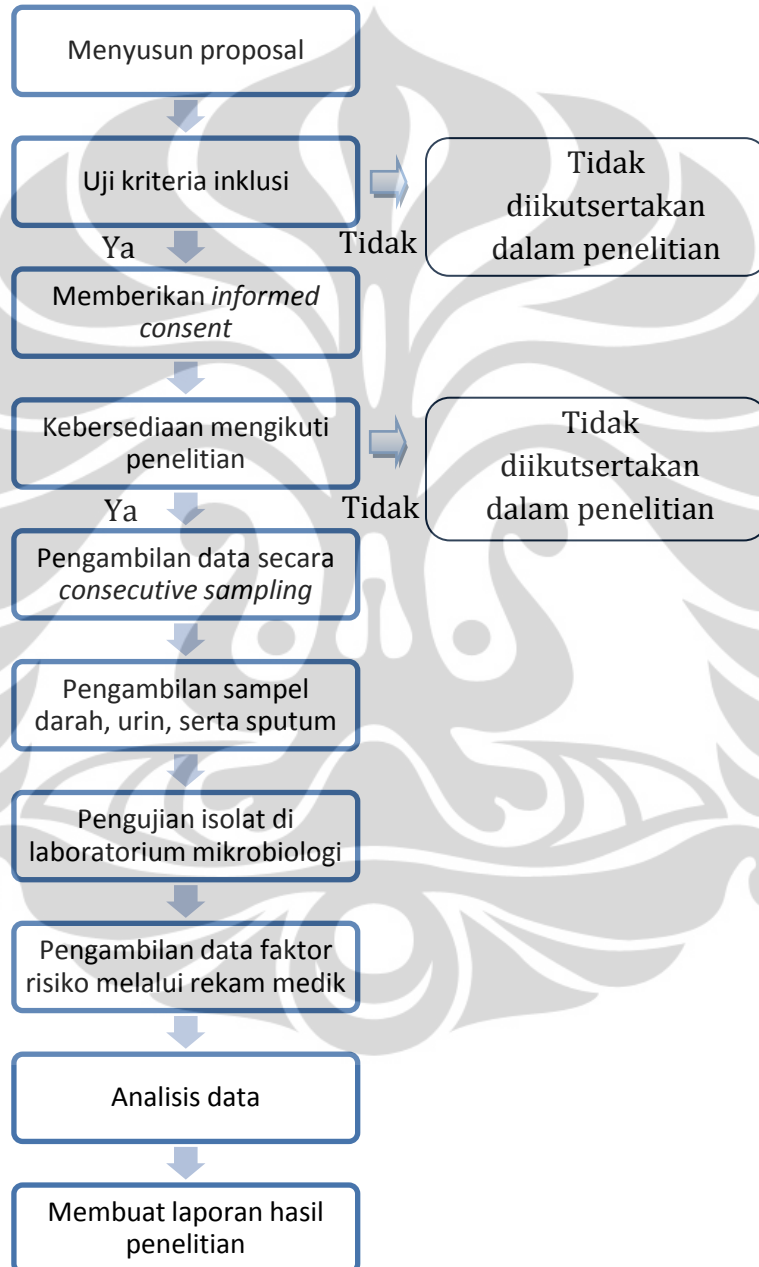
3.7.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang dirawat di ICU Pusat RSCM tertanggal Januari 2011 sampai Agustus 2011.
2. Pasien tersangka infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL yang dilakukan kultur.

3.7.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang memiliki data rekam medik tidak lengkap.
2. Pasien yang tidak bersedia mengisi *informed consent*.

3.8 Prosedur Kerja



3.9 Identifikasi Variabel

Variabel bebas : penggunaan antibiotika

Variabel tergantung : infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL

3.10 Definisi Operasional

1. *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*) producing Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) adalah bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan enzim Beta lactamase yang ditandai dengan resistensi terhadap antibiotika cephalosporin generasi ketiga dan keempat dan sensitif terhadap antibiotika beta-lactamase inhibitor, berdasarkan CLSI 2010 didapatkan dari hasil uji penyaringan dan uji konfirmasi.
2. Kejadian ESBL didefinisikan sebagai hasil uji kultur positif pada salah satu spesimen darah, urin, ataupun sputum.
3. Penggunaan antibiotika di ICU: pasien memiliki riwayat menerima terapi antibiotika di ICU yang dapat diketahui melalui rekam medik.

3.11 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh diperiksa secara manual, lalu dikategorikan menjadi data nominal. Penggunaan antibiotika dibagi menjadi “menggunakan antibiotika” dan “tidak menggunakan antibiotika”, sedangkan kejadian infeksi bakteri penghasil ESBL dibagi menjadi “positif bakteri penghasil ESBL” dan “negatif bakteri penghasil ESBL”. Selanjutnya data diolah menggunakan program SPSS 11.5 dan dilakukan analisis menggunakan analisis bivariat (χ^2 /fisher) guna mengetahui korelasi masing-masing variabel dependen dengan variabel independen.

3.12 Masalah Etika

Penelitian ini menggunakan *informed consent* dalam pengambilan sampel serta penelitian ini sudah mendapatkan izin dari instansi setempat dan komisi etik.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilaksanakan di ICU Pusat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada tanggal Januari 2011 sampai Agustus 2011. Penelitian dilakukan pada 111 pasien di ICU Pusat RSCM yang diperiksa kultur dan sensitivitas di Laboratorium Mikrobiologi FKUI. Karakteristik sampel (Tabel 1) menunjukkan keseimbangan yang cukup merata bila dilihat dari jenis kelamin pasien.

Tabel 1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin

Karakteristik	Menggunakan Antibiotika (n = 101)	Tidak Menggunakan Antibiotika (n = 10)
Jenis Kelamin		
Laki - laki	50(49,5%)	6(60%)
Perempuan	51(50,5%)	4(40%)

Tabel 2. Persebaran usia sampel

Usia	Jumlah Pasien (n, %)	Positif ESBL
0-10 tahun	2(1,8)	1
11-20 tahun	13(11,7)	1
21-30 tahun	10(9,0)	1
31-40 tahun	17(15,3)	1
41-50 tahun	26(23,4)	2
51-60 tahun	26(23,4)	1
61-70 tahun	13(11,7)	0
71-80 tahun	4(3,6)	1

Kelompok usia terbanyak dari sampel adalah pada kelompok usia 41-50 tahun dan 51-60 tahun, yaitu dengan total sebanyak 52 sampel. Kelompok usia

10-20 merupakan yang paling sedikit jumlahnya.

Penelitian dilakukan untuk mengetahui prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL pada pasien ICU Pusat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan dikorelasikan dengan faktor risiko pemakaian antibiotika. Setelah penelitian dilakukan, peneliti mendapatkan data yang digambarkan pada tabel 3.

Tabel 3. Tabulasi silang penggunaan antibiotika dan hasil kultur ESBL

Penggunaan Antibiotika	ESBL (n, %)	
	Positif	Negatif
Ya	8(7,2)	93(83,8)
Tidak	0(0)	10(9)

Prevalensi infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL pada pasien ICU Pusat RSCM tahun 2011 adalah 8 dari 111 (7,2%). Angka ini menurun jika dibandingkan dengan prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di RSAB Harapan Kita pada tahun 2004-2005 yaitu sebesar 16%.⁶ Sebanyak 101 (90,9%) pasien menggunakan antibiotika, sementara 10 pasien tidak menggunakan antibiotika. Walaupun telah Tabel 3 menunjukkan bahwa dari seluruh pasien yang positif *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL seluruhnya menggunakan antibiotika di ICU, masih terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL seperti riwayat penggunaan antibiotika sebelumnya dan lama penggunaan antibiotika.

Jika diklasifikasikan berdasarkan usia, maka kelompok usia terbanyak yang positif *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL adalah kelompok usia 41-50 tahun, yaitu sebanyak 2 orang. Sedangkan pada kelompok usia 61-70 tahun tidak terdapat sampel penelitian yang positif *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL. Pada studi penelitian di RSUP Dr. Kariadi tahun 2004-2005, prevalensi jenis kuman ESBL di antara ruang perawatan intensif anak (BRRT, PICU, dan NICU), kuman ESBL didapatkan lebih besar delapan kali lipat dibandingkan ICU dewasa serta disimpulkan bahwa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut

tentang faktor risiko usia muda berpengaruh di sini.⁶ Namun faktor usia muda dan dewasa tidak dapat dibandingkan dalam penelitian ini karena jumlah sampel usia muda jauh lebih sedikit daripada usia dewasa.

Pada survey 15 rumah sakit yang berbeda, terdapat sebuah hubungan antara penggunaan sefalosporin dan aztreonam pada masing-masing rumah sakit dengan tingkat isolasi organisme penghasil ESBL pada masing-masing rumah sakit.²⁰ Penggunaan beragam kelas antibiotik lainnya telah ditemukan terkait dengan infeksi akibat organisme penghasil ESBL. Pada penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang, ditemukan adanya hubungan yang bermakna pada penggunaan sefalosporin generasi ketiga terhadap kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL.¹ Dengan ini terlihat bahwa terdapat pengaruh penggunaan antibiotika terhadap infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

Dari data hasil penelitian di atas maka angka rasio prevalensi (RP) dapat dihitung melalui rumus berikut:

$$RP = a/(a+b):c/(c+d)$$

Dimana:

- a: Pengguna antibiotika dan terinfeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL
- b: Pengguna antibiotika dan tidak terinfeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL
- c: Tidak menggunakan antibiotika namun terinfeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL
- d: Tidak menggunakan antibiotika dan terinfeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL

angka *Ratio Prevalence* yang didapatkan adalah

$$RP = a/(a+b):c/(c+d) = 8/101:0/10 = \text{tak terhingga}$$

Ratio Prevalence merupakan rasio antara jumlah subjek dengan penyakit pada satu saat dengan seluruh subjek yang ada. Rasio prevalensi wajib diikuti dengan nilai interval kepercayaan yang diinginkan, sebagai contoh interval kepercayaan 95%. Jika dikalkulasi, interval kepercayaan yang didapat adalah 1.039 hingga 1.179. Akibat dari RP lebih dari 1 dan rentang interval

kepercayaan tidak mencakup angka 1, maka variabel tersebut adalah faktor risiko timbulnya penyakit.

Uji hipotesis yang dipakai dalam penelitian ini yaitu uji chi-square (uji x^2) bagi dua kelompok independen. Persyaratan uji x^2 untuk dua kelompok independen tidak terpenuhi diakibatkan oleh karena *expected count* kurang dari 5 pada 1 sel sehingga digunakan Fisher's Exact Test. Maka didapatkan hasil yang dapat dilihat pada tabel 4 berikut.

Tabel 4. Hasil uji hipotesis

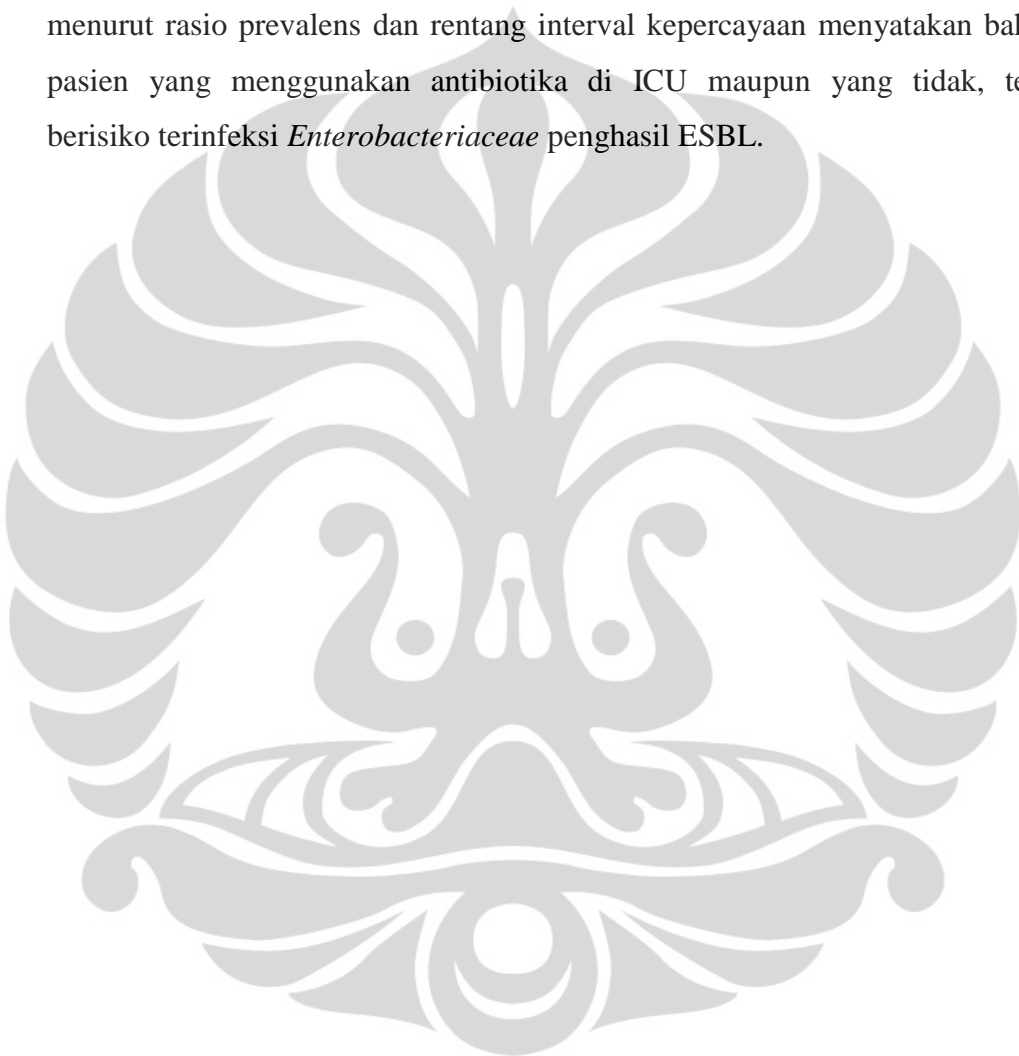
Chi Square Test	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.356		
Fisher's Exact Test		1.000	.458

Hasil uji hipotesis menyatakan bahwa $p=1.000$. Hal tersebut menyatakan bahwa hasil yang didapatkan tidak bermakna secara statistika dan berbeda dengan hasil yang didapatkan dalam literatur. Hal ini dapat disebabkan karena beberapa faktor seperti lama penggunaan antibiotika serta riwayat penggunaan antibiotika sebelumnya yang tidak diketahui dan dapat menjadi variabel pengganggu yang tidak dapat dikendalikan karena keterbatasan informasi yang hanya didapatkan dari rekam medik pasien. Selain kedua hal tersebut, faktor yang tidak diteliti pula adalah jenis antibiotika. Pada literatur, hubungan yang bermakna didapatkan pada penggunaan sefalosporin generasi ketiga¹, dimana pada penelitian ini jenis antibiotika tidak diteliti berdasarkan golongannya. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan hasil penelitian berbeda dengan teori yang telah didapatkan dalam literatur.

Walaupun berdasarkan uji hipotesis dinyatakan bahwa hasil yang didapatkan tidak bermakna secara statistika, namun berdasarkan rasio prevalens dan rentang interval kepercayaan, penggunaan antibiotik merupakan faktor risiko bagi infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Winarto, dimana penggunaan antibiotika

disebut sebagai faktor risiko infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.⁶ Fenomena ini dapat disebabkan oleh penggunaan antibiotika yang tidak rasional sehingga memicu mekanisme mutasi-seleksi, transduksi, transformasi, ataupun konjugasi sehingga menyebabkan resistensi¹.

Ketidakterbacaan dalam hasil uji hipotesis serta di sisi lain dididaktkannya hasil bahwa penggunaan antibiotika sebagai faktor risiko menurut rasio prevalens dan rentang interval kepercayaan menyatakan bahwa pasien yang menggunakan antibiotika di ICU maupun yang tidak, tetap berisiko terinfeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- Berdasarkan data penelitian yang didapatkan, prevalensi infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di ICU Pusat RSCM tahun 2011 adalah 7,2%.
- Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara prevalensi infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL dengan penggunaan antibiotika.

5.2 Saran

- Diperlukan edukasi mengenai penggunaan antibiotika yang rasional dan pengendalian serta pencegahan infeksi oleh petugas kesehatan agar dapat menekan prevalensi kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.
- Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan faktor risiko dengan infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.
- Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai strategi penurunan dan pengendalian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brunton LL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11thed. McGraw-Hill, 2006.
2. Harrison P, Lederberg. IOM. *J National Academy Press*.1998:p.8-74.
3. Shlaes DM, et al. *Infect Control HospEpidemiol*. 1997;18:p.275-291.
4. Van der Meer JWM, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *CMI*. 2001;7:p.12.
5. Smith P. Making sense of multidrug resistant organisms. *PNT*. 2008;12(5):16-19.
6. Winarto. Prevalensi Kuman ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase) dari Material Darah di RSUP Dr. Kariadi Tahun 2004-2005. Semarang: Media Medika Indonesia, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2009:h. 260-67.
7. Brooks JF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, &Adelbergs Medical Microbiology. 24th ed. San Fransisco: McGraw-Hill Companies; 2007.
8. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. 5th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
9. Farmasia. Menggantung harapan pada antibiotik anyar. Diunduh dari http://www.majalahfarmacia.com/rubrik/one_news.asp?IDNews=508.Diakses pada 20 Juni 2010, pk. 21.20 WIB.
10. Fierobe L, et al. *Infect Control HospEpidemiol*. 2001;22:p.35-40.
11. Simor AE, et al. *Infect Control HospEpidemiol*. 2002;23:p.261-267.
12. Martone WJ. *Infect Control HospEpidemiol*. 1998;19:p.539-545.
13. Paterson DL,Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *ClinMicrobiol Rev*. 2005;18(4):p. 657-86.
14. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis II JS. Extended spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection and treatment. *Pharmacotherapy*. 2001;21(8):920-8.

15. Blomberg B, et al. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamase in Dar es Salam, Tanzania. *J Clin Microbiol.* 2005;43(2):745-9.
16. Kuntaman K, Mertaniasih NM, Purwanta M, Hadi U, Verbrugh HA. The antimicrobial susceptibility pattern of extendedp-spectrum beta-lactamase producing escherichia coli in Surabaya, Indonesia. Denmark: ESCMID Copenhagen. 2005.
17. Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial surveillance program (1998-99). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.*2002;42:193-8.
18. Ariffin HP, et al. Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int. J. Infect. Dis.*2000;4:p.21–25.
19. Lautenbach EJB, Patel WB, Bilker PH, Edelstein NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin. Infect. Dis.*2001;32:p.1162–1171.
20. Quale JM, et al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infection. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35:p.834–841.
21. Agno Pajariu. Infeksi Oleh Bakteri Penghasil Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Di RSUP Dr. Kariadi Semarang: Faktor Risiko Terkait Penggunaan Antibiotik. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Tahun 2010.
22. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit.*Ann Intern Med.* 2001;134:p.298-314.

Lampiran 1. Data Sampel

MR	Usia	Jenis Kelamin	Penggunaan Antibiotika	ESBL
17-72				
343-32-18	64	L	Ya	-
348-19-99	19	L	Ya	-
342-55-39	48	P	Ya	-
932-56-24	54	L	Ya	-
932-56-44	12	P	Ya	-
432-62-41	22	P	Ya	+
296-84-67	55	P	Tidak	-
349-39-95	44	P	Tidak	-
349-39-17	67	L	Tidak	-
302-23-09	72	L	Tidak	-
349-47-84	38	L	Tidak	-
348-11-68	19	L	Ya	-
348-83-30	40	L	Ya	-
344-32-29	54	P	Ya	-
347-09-41	31	L	Ya	-
347-08-33	45	L	Ya	-
343-90-89	50	P	Ya	-
314-48-56	17	L	Ya	-
342-47-30	47	L	Ya	-
302-37-21	45	L	Tidak	-
348-57-68	52	P	Ya	-
308-33-56	58	P	Ya	+
344-17-29	46	P	Ya	-
349-53-85	74	P	Ya	+
343-52-09	44	L	Ya	+
344-35-47	42	P	Ya	-
334-16-09	32	L	Ya	-
343-84-35	61	L	Ya	-
349-14-00	56	L	Ya	-
348-20-94	19	P	Ya	-
345-81-24	41	P	Ya	-
344-28-56	59	P	Ya	-
349-14-52	39	L	Ya	-
349-55-25	17	L	Ya	-
344-18-06	52	P	Ya	-
347-04-32	39	L	Ya	-
347-07-68	52	P	Ya	-
347-08-15	35	L	Ya	-
344-80-87	42	P	Ya	-
348-19-48	60	L	Ya	-
348-19-46	27	P	Ya	-
349-52-99	50	L	Ya	+
348-52-38	30	L	Ya	-
345-38-60	43	L	Tidak	-
342-30-55	37	P	Ya	+
236-67-77	54	P	Ya	-
283-75-11	74	L	Tidak	-
932-57-86	53	L	Ya	-
348-18-06	37	P	Tidak	-
349-15-44	62	P	Ya	-
344-15-43	70	P	Ya	-
341-84-83	59	L	Ya	-
345-91-55	60	P	Ya	-
348-17-71	46	P	Ya	-
342-92-70	39	L	Ya	-
348-	46	L	Ya	-

Universitas Indonesia

(lanjutan)

357-23-15	57	P	Ya	-
357-11-18	44	L	Ya	-
349-95-65	60	L	Ya	-
349-72-98	58	L	Ya	-
357-35-34	59	P	Ya	-
351-52-07	36	P	Ya	-
357-55-07	27	P	Ya	-
349-81-38	36	P	Ya	-
350-66-40	64	L	Ya	-
349-67-71	8	P	Ya	+
343-12-54	50	L	Ya	-
302-43-37	66	L	Ya	-
146-39-08	48	L	Ya	-
348-70-50	59	L	Ya	-
334-99-62	48	P	Ya	-
349-73-48	19	L	Ya	-
350-45-20	33	L	Ya	-
349-80-42	62	P	Tidak	-
345-64-50	54	P	Ya	-
349-80-70	60	L	Ya	-
350-01-69	46	L	Ya	-
349-64-45	25	P	Ya	-
349-55-54	20	L	Ya	+
344-78-52	44	L	Ya	-
347-05-63	45	P	Ya	-
347-04-17	26	L	Ya	-
344-44-59	36	P	Ya	-
344-35-54	70	L	Ya	-
344-	54	P	Ya	-
27-39				
342-69-53	56	L	Ya	-
347-05-64	2,5	P	Ya	-
347-07-93	20	L	Ya	-
343-67-55	29	P	Ya	-
347-06-11	22	P	Ya	-
345-72-05	35	L	Ya	-
258-65-25	55	P	Ya	-
349-41-96	20	L	Ya	-
231-10-91	11	L	Ya	-
348-83-69	34	P	Ya	-
329-87-64	49	P	Ya	-
342-69-28	32	L	Ya	-
340-86-77	56	L	Ya	-
932-43-23	65	P	Ya	-
350-11-09	18	L	Ya	-
350-52-18	46	P	Ya	-
327-93-69	23	L	Ya	-
343-93-19	68	L	Ya	-
344-23-38	30	P	Ya	-
313-61-19	52	L	Ya	-
347-04-27	19	P	Ya	-
345-73-24	50	P	Ya	-
345-97-31	68	P	Ya	-
344-35-32	65	P	Ya	-
344-18-05	50	P	Ya	-
996-72-49	74	P	Ya	-

