

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Subjek Penelitian

Dari database hasil uji resistensi terhadap sampel urin pasien infeksi saluran kemih (ISK) yang diperiksa di Laboratorium Mikrobiologi FKUI pada jangka waktu Januari 2001 hingga Desember 2005 dan yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan sampel penelitian berjumlah 1438 dengan rincian: 568 spesimen untuk bakteri *Escherichia coli*, 231 spesimen untuk bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, 407 spesimen untuk *Klebsiella pneumoniae*, 104 spesimen untuk *Enterobacter aerogenes*, dan 128 spesimen untuk *Proteus mirabilis*. Distribusi spesimen per tahunnya dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Jumlah dan Distribusi Isolat

Organisme	Tahun					Jumlah	Persen (%)
	2001	2002	2003	2004	2005		
<i>Escherichia coli</i>	118	161	111	92	86	568	39,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	72	36	41	28	231	16,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	107	110	74	63	53	407	28,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	40	30	17	9	8	104	7,2
<i>Proteus mirabilis</i>	35	34	19	25	15	128	8,9
Jumlah	694	854	715	486	519	1438	100

Dalam penelitian ini, *Escherichia coli* merupakan bakteri terbanyak yang ditemukan di antara bakteri Gram negatif, diikuti *Klebsiella pneumoniae*, sama seperti hasil yang ditemukan Samirah, dkk pada tahun 2006.²⁸ Dari berbagai penelitian di luar negeri juga mengemukakan *Escherichia coli* merupakan penyebab tersering ISK.²⁹⁻³² Hal ini mungkin disebabkan karena *Escherichia coli* merupakan flora normal.³²

4.2. Distribusi Subjek Berdasarkan Antibiotik Fluorokuinolon (Siprofloxasin, Gatifloksasin, Ofloksasin, Moksifloksasin)

Dari data yang tersedia di Laboratorium Mikrobiologi FKUI, hasil uji kepekaan terhadap siprofloksasin dan gatifloksasin didapatkan lengkap mulai dari tahun 2001 sampai 2005, sedangkan terhadap ofloksasin hanya sampai tahun 2004. Pada moksifloksasin hanya didapatkan data pada tahun 2004 dan 2005. (Rincian lengkap dapat dilihat pada Tabel 4.2)

Tabel 4.2. Distribusi Subjek Berdasarkan Antibiotik

Organisme Antibiotik	Tahun					Total
	2001	2002	2003	2004	2005	
<i>E. coli</i>						
Siprofloxasin	118	158	111	92	86	565
Gatifloksasin	23	106	95	55	84	363
Ofloksasin	89	77	106	16	0	288
Moksifloksasin	0	0	0	30	62	92
<i>P. aeruginosa</i>						
Siprofloxasin	53	72	36	39	28	228
Gatifloksasin	14	47	31	27	28	147
Ofloksasin	43	30	35	6	0	114
Moksifloksasin	0	0	0	20	22	42
<i>K. pneumoniae</i>						
Siprofloxasin	107	108	74	63	52	404
Gatifloksasin	24	71	59	34	51	239
Ofloksasin	73	42	73	13	0	201
Moksifloksasin	0	0	0	21	42	63
<i>E. aerogenes</i>						
Siprofloxasin	40	30	17	9	8	104
Gatifloksasin	9	23	12	3	8	55
Ofloksasin	33	17	15	4	0	69
Moksifloksasin	0	0	0	2	6	8
<i>P. mirabilis</i>						
Siprofloxasin	35	34	19	25	15	128
Gatifloksasin	8	27	14	16	15	80
Ofloksasin	25	12	18	7	0	62
Moksifloksasin	0	0	0	4	12	16

4.3. Pola Kepekaan Bakteri Gram Negatif Penyebab ISK terhadap Antibiotik Sipprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin dan Moksifloksasin Selama Tahun 2001-2005

Pada pengkajian dalam Subbab 4.3. ini, bakteri dengan hasil uji resistensi *intermediate* untuk kepentingan praktis dan sesuai dengan kebiasaan klinis dimasukkan dalam kategori resisten sebagaimana penelitian yang dilakukan Agus, dkk (1999).

Pada Tabel 4.3, dapat diketahui hasil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotika golongan fluorokuinolon selama kurun waktu 2001-2005 menunjukkan kepekaan paling tinggi terdapat pada *Proteus mirabilis* terhadap ofloksasin (83,9%) dan sipprofloksasin (80,5%). Angka resistensi yang paling tinggi ditunjukkan oleh *Klebsiella pneumoniae* (65,1%), dan *Escherichia coli* (62,0%) terhadap moksifloksasin.

Tabel 4.3. Pola Kepekaan Selama Tahun 2001 - 2005

Organisme	<i>E coli</i>			<i>P aeruginosa</i>			<i>K pneumoniae</i>			<i>E aerogenes</i>			<i>P mirabilis</i>		
	N	S	R	n	S	R	n	S	R	n	S	R	n	S	R
		%	%		%	%		%	%		%	%		%	%
Siprofloksasin	565	54,5	45,5	228	43,9	56,1	404	46,0	54,0	104	58,7	41,3	128	80,5	19,5
Gatifloksasin	363	54,5	45,5	147	44,9	55,1	239	48,1	51,9	55	65,5	34,5	80	70,0	30,0
Ofloksasin	288	59,4	40,6	114	43,9	56,1	201	54,2	45,8	69	63,8	36,2	62	83,9	16,1
Moksifloksasin	92	38,0	62,0	42	38,1	61,9	63	34,9	65,1	8	-	-	16	-	-

Pada *Escherichia coli*, angka kepekaan tertinggi ditunjukkan terhadap ofloksasin yang hanya sebesar 59,4%. Hasil ini tidak jauh beda dengan yang dilaporkan Samirah, dkk,²⁸ Refdanita, dkk,³³ serta dari beberapa penelitian di Amerika Serikat dan Kanada.³⁴⁻³⁷ Hal ini menunjukkan bahwa *Escherichia coli* telah resisten terhadap fluorokuinolon (sipprofloksasin, ofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin).

Pada *Pseudomonas aeruginosa*, angka kepekaan tertinggi ditunjukkan terhadap gatifloksasin (44,9%), namun nilai ini lebih rendah dari angka resistensinya yaitu sebesar 55,1%. Pada *Klebsiella pneumoniae* angka kepekaan tertinggi ditunjukkan terhadap ofloksasin (54,2%). Pada *Enterobacter aerogenes* angka kepekaan

tertinggi ditunjukkan terhadap gatifloksasin (65,5%). Pada *Proteus mirabilis* angka kepekaan tertinggi ditunjukkan terhadap ofloksasin (83,9%).

Pada *Pseudomonas aeruginosa*, angka kepekaan terhadap siprofloksasin (43,9%), gatifloksasin (44,9%), ofloksasin (43,9), dan moksifloksasin (38,1%) lebih rendah dibandingkan angka resistensi pada masing-masing antibiotik tersebut. Hasil ini berbeda dengan yang dilaporkan Samirah, dkk²⁸ dan Refdanita, dkk³³ dimana angka kepekaan *Pseudomonas aeruginosa* terhadap siprofloksasin masing-masing sebesar 75% dan 60,6%. Ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kepekaan *Pseudomonas aeruginosa* terhadap siprofloksasin di antara beberapa tempat di Indonesia. Selain itu, penggunaan gatifloksasin, ofloksasin, dan moksifloksasin pada infeksi *Pseudomonas aeruginosa* sudah tidak efektif.

Gambaran seperti *Pseudomonas aeruginosa* juga terlihat pada *Klebsiella pneumoniae* dimana didapatkan angka kepekaan yang lebih rendah daripada angka resistensi terhadap siprofloksasin, gatifloksasin, dan moksifloksasin. Hanya terhadap ofloksasin yang angka kepekaannya (54,2%) masih lebih tinggi dibandingkan angka resistensinya (45,8%).

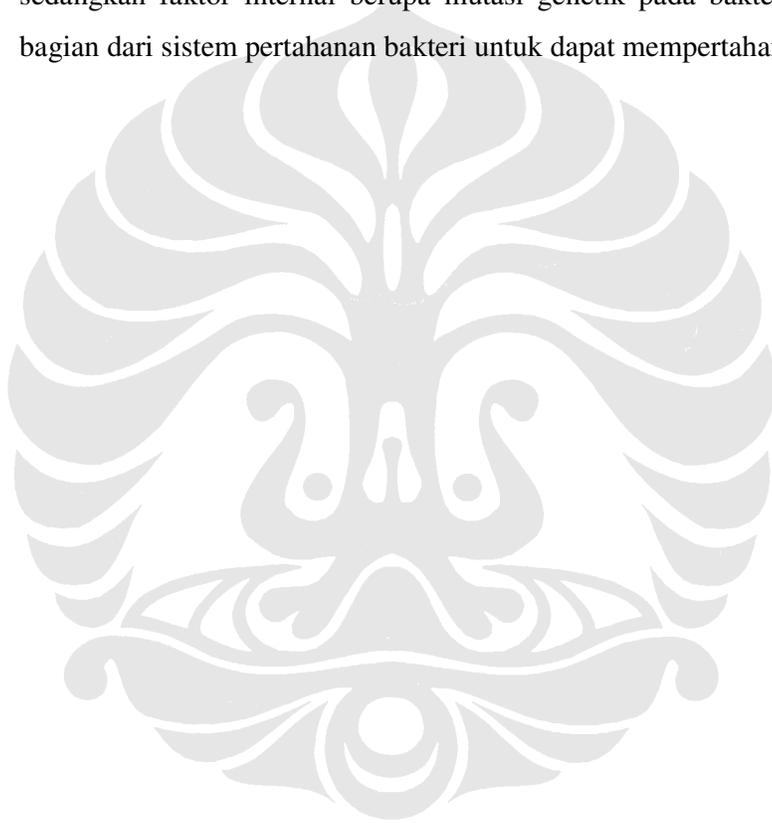
Pada *Enterobacter aerogenes*, meskipun angka kepekaan terhadap siprofloksasin (58,7%), gatifloksasin (65,5%), dan ofloksasin (63,8%) masih lebih tinggi dibandingkan dengan angka resistensinya namun hasil ini menunjukkan bahwa angka resistensinya cukup tinggi sehingga perlu dipertimbangkan untuk tidak dijadikan sebagai pilihan terapi.

Pada *Proteus mirabilis* didapatkan angka kepekaan yang cukup tinggi terhadap siprofloksasin (80,5%), gatifloksasin (70%), dan ofloksasin (83,9%). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian fluorokuinolon khususnya ofloksasin dan siprofloksasin sebagai terapi infeksi *Proteus mirabilis* masih dapat dipertimbangkan.

Angka kepekaan tertinggi terhadap ofloksasin, gatifloksasin, dan siprofloksasin ditemukan pada bakteri *Proteus mirabilis* (masing-masing 83,9%, 80,5%, 70,0%). Sedangkan angka kepekaan tertinggi tertinggi terhadap moksifloksasin ditemukan

pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, yakni sebesar 38,1%. Namun, Hal ini menunjukkan bahwa, moksifloksasin semestinya tidak direkomendasikan sebagai pilihan terapi pada infeksi saluran kemih.

Terdapat banyak alasan rendahnya angka kepekaan berbagai bakteri Gram negatif terhadap fluorokuinolon diantaranya berasal dari faktor eksternal maupun internal bakteri penyebab infeksi. Dari faktor eksternal termasuk di antaranya persepsan antibiotik yang tidak tepat dan rendahnya strategi dalam mengontrol infeksi,¹² sedangkan faktor internal berupa mutasi genetik pada bakteri yang merupakan bagian dari sistem pertahanan bakteri untuk dapat mempertahankan diri.¹³



4.4. Pola Kepekaan Tahunan Bakteri Gram Negatif Penyebab ISK terhadap Antibiotik Sipprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin dan Moksifloksasin Dari Tahun 2001 Hingga 2005

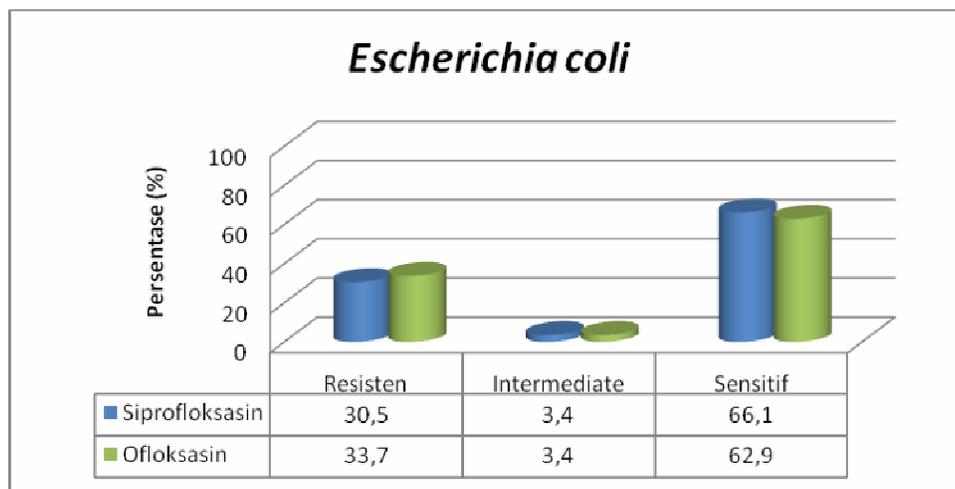
Dari seluruh data yang didapatkan di Laboratorium Mikrobiologi FKUI, dilakukan juga analisis pola kepekaan masing-masing bakteri Gram negatif terhadap fluorokuinolon (sipprofloksasin, gatifloksasin, ofloksasin, dan moksifloksasin) pada masing-masing tahun, mulai dari tahun 2001 hingga tahun 2005.

4.4.1. Pola Kepekaan *Escherichia coli*

4.4.1.1. Pola Kepekaan Tahunan *Escherichia coli* terhadap Antibiotik Sipprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin dan Moksifloksasin dari Tahun 2001 hingga 2005

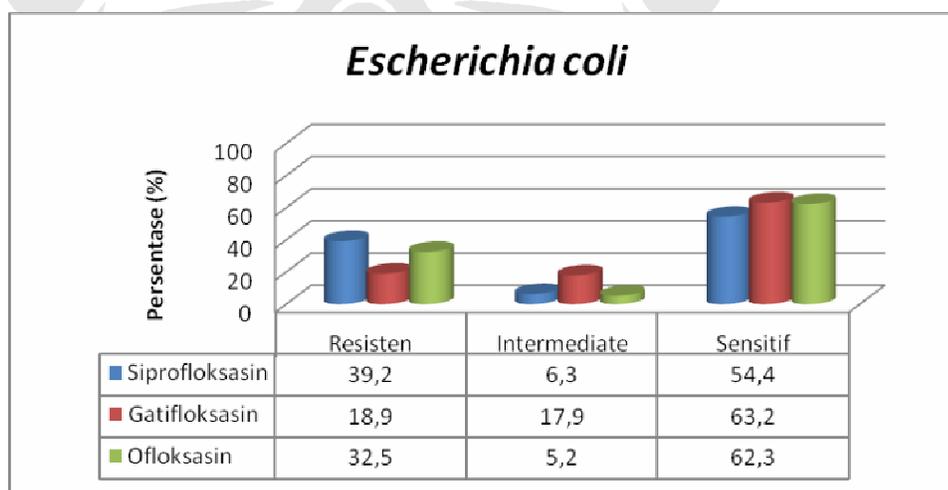
Semua sampel yang masuk kriteria inklusi dalam penelitian ini harus berupa sampel dengan hasil kultur yang positif karena hanya sampel dengan hasil positif yang dapat dilakukan uji sensitivitas antibiotik. Dari sampel kultur yang diteliti pada bakteri *Escherichia coli*, didapatkan seperti pada Gambar 4.1, bahwa pada tahun 2001 sebesar 66,1% isolat sensitif terhadap sipprofloksasin dan 62,9% terhadap ofloksasin. Pada tahun ini, *Escherichia coli* paling peka terhadap sipprofloksasin.

Dari gambar juga dapat dilihat bahwa frekuensi rata-rata dari angka resistensi *Escherichia coli* terhadap fluorokuinolon (sipprofloksasin, gatifloksasin, dan ofloksasin) sebesar 32,1%. Hasil ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan studi yang dilakukan ECO.SENS pada tahun 2000 di sebagian besar negara-negara Eropa Barat dan Kanada, dimana frekuensi rata-rata dari angka resistensi fluorokuinolon di antara isolat-isolat *Escherichia coli* penyebab ISK sebesar kurang dari 3%, namun di Spanyol frekuensinya hampir 15%.¹⁰



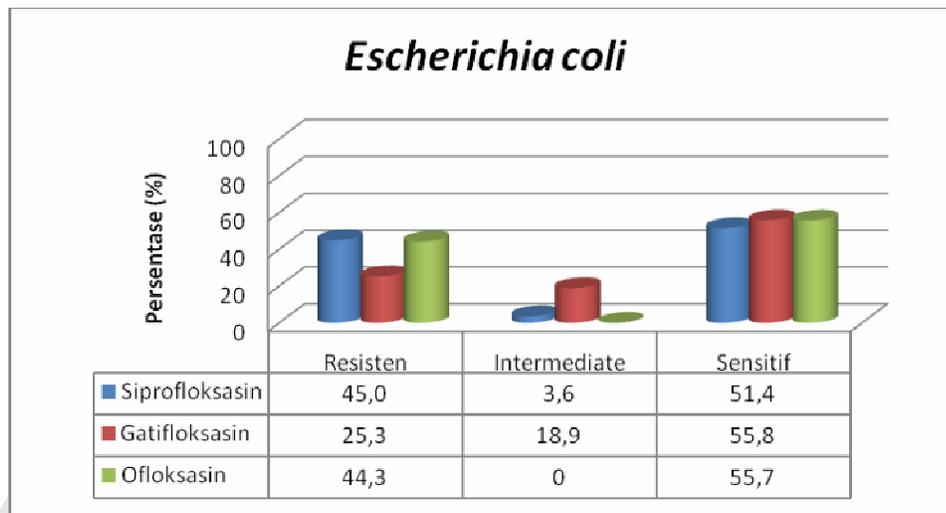
Gambar 4.1. Pola Kepekaan *Escherichia coli* Tahun 2001

Pada tahun 2002, seperti pada Gambar 4.2, sebanyak 54,4% isolat sensitif terhadap siprofloksasin, 63,2% terhadap gatifloksasin, dan 62,3% terhadap ofloksasin. Dari hasil ini menunjukkan kepekaan tertinggi didapatkan terhadap gatifloksasin, dan ini berbeda dengan hasil pada tahun 2001 yang menunjukkan siprofloksasin yang paling peka.



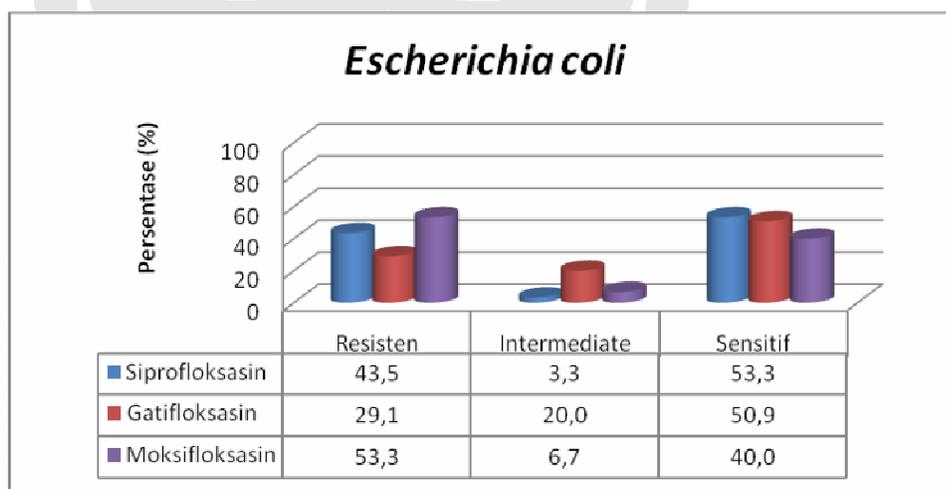
Gambar 4.2. Pola Kepekaan *Escherichia coli* Tahun 2002

Pada tahun 2003, seperti pada Gambar 4.3, sebanyak 51,4% isolat sensitif terhadap siprofloksasin, 55,8% terhadap gatifloksasin, dan 55,7% terhadap ofloksasin. Pada tahun ini, *Escherichia coli* paling peka terhadap gatifloksasin.



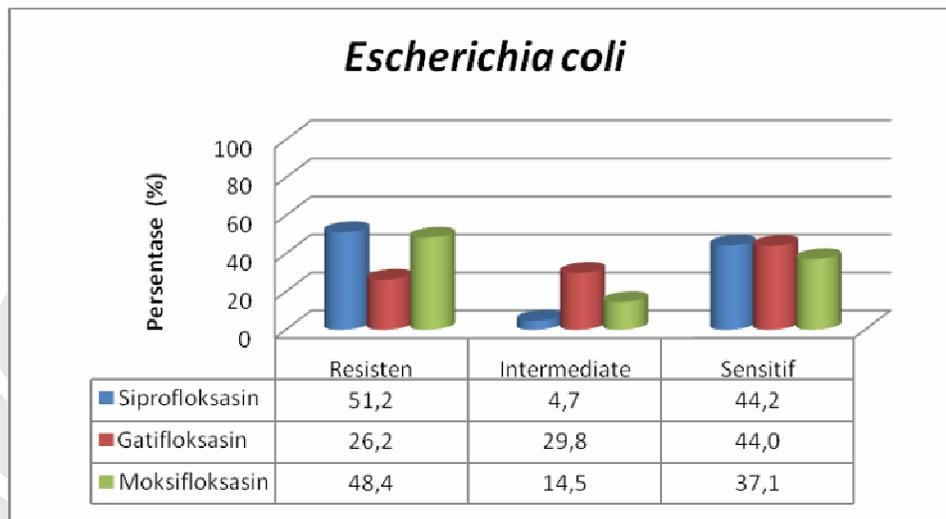
Gambar 4.3. Pola Kepekaan *Escherichia coli* Tahun 2003

Pada tahun 2004, seperti pada Gambar 4.4, sebanyak 53,3% isolat sensitif terhadap siprofloksasin, 50,9% terhadap gatifloksasin, dan 40,0% terhadap moksifloksasin. Pada tahun ini, *Escherichia coli* paling peka terhadap siprofloksasin.



Gambar 4.4. Pola Kepekaan *Escherichia coli* Tahun 2004

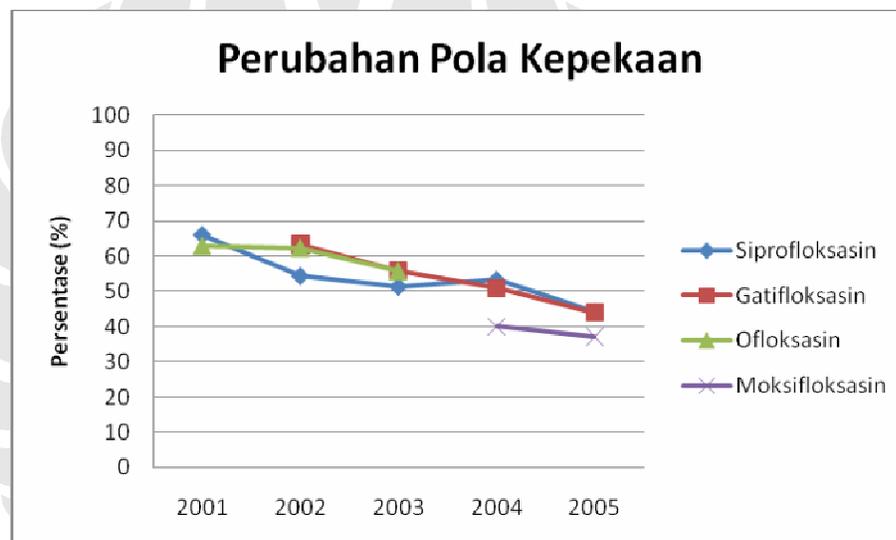
Pada tahun 2005, seperti pada Gambar 4.5, hanya 44,2% isolat yang sensitif terhadap siprofloksasin, 44,0% terhadap gatifloksasin, dan 37,1% terhadap ofloksasin. Pada tahun ini, *Escherichia coli* paling peka terhadap siprofloksasin namun lebih rendah jika dibandingkan dengan angka resistensinya yang sebesar 51,2%.

Gambar 4.5. Pola Kepekaan *Escherichia coli* Tahun 2005

Terdapat banyak alasan rendahnya angka kepekaan berbagai bakteri Gram negatif terhadap fluorokuinolon diantaranya berasal dari faktor eksternal maupun internal bakteri penyebab infeksi. Dari faktor eksternal termasuk di antaranya persepan antibiotik yang tidak tepat dan rendahnya strategi dalam mengontrol infeksi,¹² sedangkan faktor internal berupa mutasi genetik pada bakteri yang merupakan bagian dari sistem pertahanan bakteri untuk dapat mempertahankan diri.¹³

4.4.1.2. Perubahan Pola Kepekaan *Escherichia coli* terhadap Antibiotik Siprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin, dan Moksifloksasin dari Tahun 2001 hingga 2005

Berdasarkan Gambar 4.6, angka kepekaan bakteri *Escherichia coli* dari tahun 2001 sampai 2005 (khusus ofloksasin hanya sampai tahun 2003) terhadap siprofloksasin, gatifloksasin, dan ofloksasin didapatkan kecenderungan mengalami penurunan. Angka kepekaan tertinggi terjadi pada tahun 2001 terhadap siprofloksasin sebesar 66,1%, sedangkan kepekaan terendah terjadi pada tahun 2005 terhadap gatifloksasin sebesar 44,0%. Hal yang sama juga terlihat pada kepekaan *Escherichia coli* terhadap moksifloksasin dari tahun 2004 ke tahun 2005 yang juga mengalami penurunan dari 40,0% menjadi 37,1%.



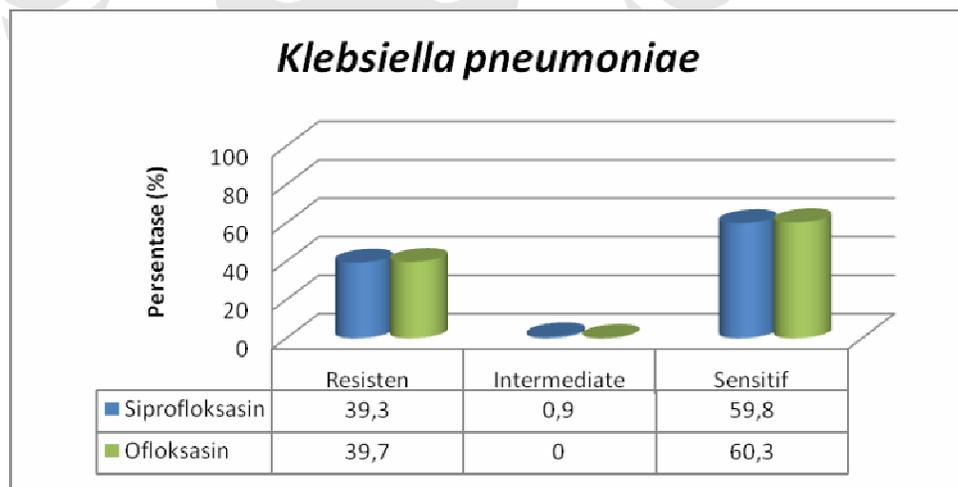
Gambar 4.6. Perubahan Pola Kepekaan *Escherichia coli* terhadap Siprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin, dan Moksifloksasin pada Tahun 2001 – 2005

Hasil yang sama juga juga didapatkan dari penelitian-penelitian di di berbagai negara yang mengemukakan bahwa frekuensi resistensi *Escherichia coli* terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon meningkat dari tahun ke tahun.³⁸⁻⁴⁰ dengan kata lain menunjukkan terjadinya penurunan kepekaan. Dari penelitian di beberapa laboratorium rumah sakit di Amerika Serikat, meskipun terjadi penurunan, angka kepekaan isolat *Escherichia coli* terhadap fluorokuinolon masih lebih dari 75%.^{34,36}

4.4.2. Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae*

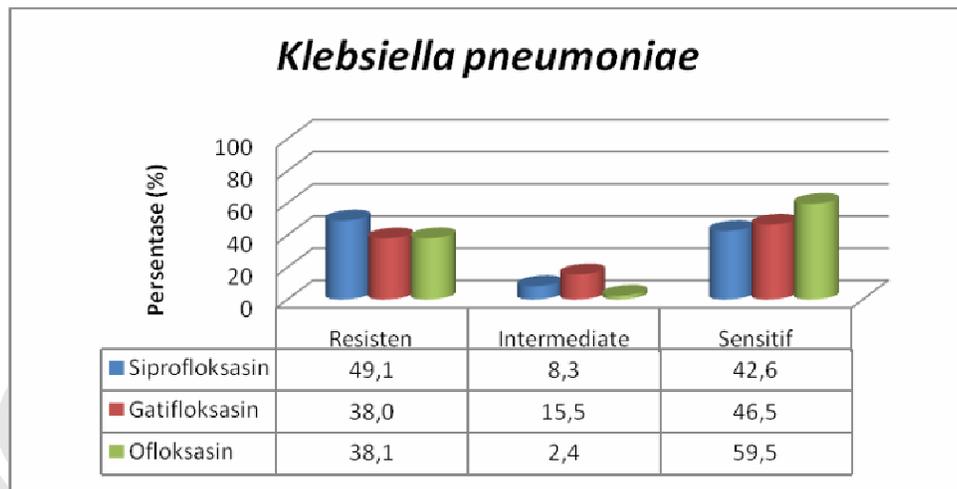
4.4.2.1. Pola Kepekaan Tahunan *Klebsiella pneumoniae* terhadap Antibiotik Sipprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin dan Moksifloksasin dari Tahun 2001 hingga 2005

Semua sampel yang masuk kriteria inklusi dalam penelitian ini harus berupa sampel dengan hasil kultur yang positif karena hanya sampel dengan hasil positif yang dapat dilakukan uji sensitivitas antibiotik. Dari sampel kultur yang diteliti pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*, didapatkan seperti pada Gambar 4.7 bahwa pada tahun 2001 sebanyak 59,8% yang masih sensitif terhadap sipprofloksasin dan 60,3% terhadap ofloksasin. Hasil ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan Refdanita, dkk pada tahun yang sama. Pada tahun ini, *Klebsiella pneumoniae* paling peka terhadap ofloksasin.



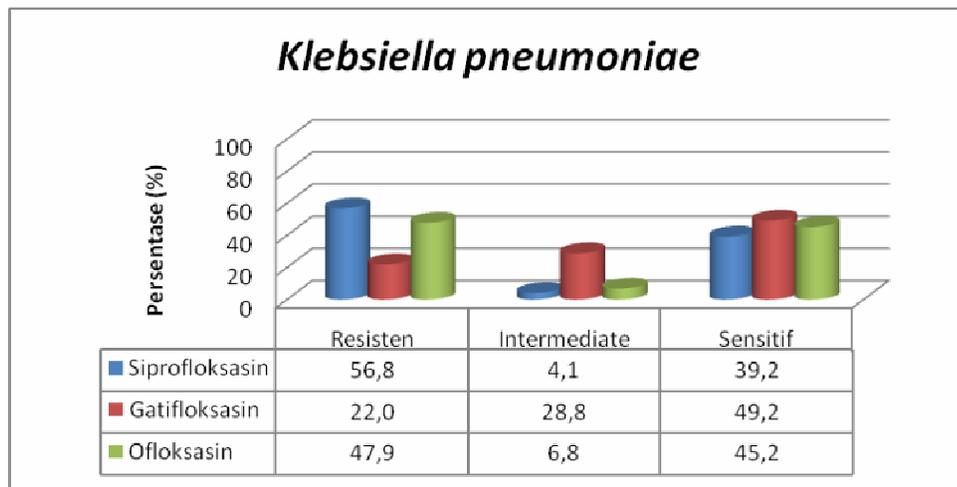
Gambar 4.7. Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* Tahun 2001

Pada tahun 2002, seperti pada Gambar 4.8, hanya 42,6% isolat yang sensitif terhadap siprofloksasin, 46,5% terhadap gatifloksasin, dan 59,5% terhadap ofloksasin. Pada tahun ini, *Klebsiella pneumoniae* paling peka terhadap ofloksasin.



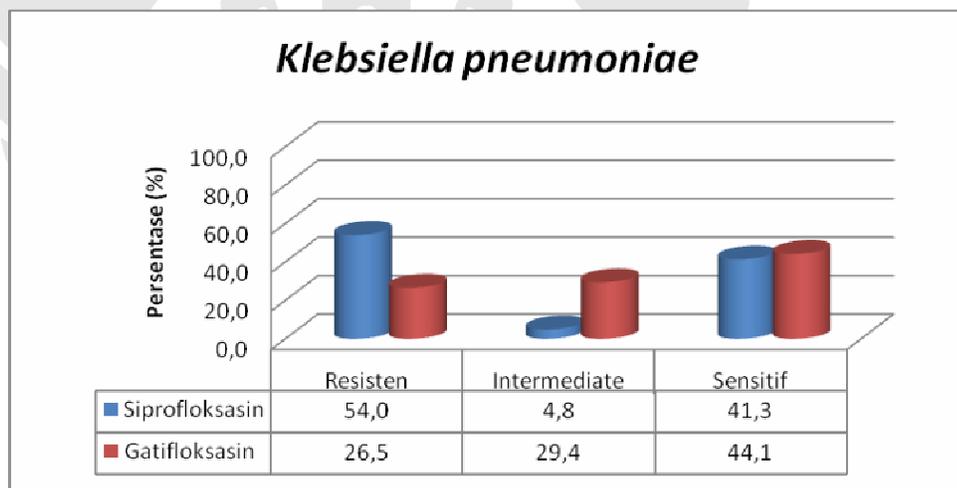
Gambar 4.8. Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* Tahun 2002

Pada tahun 2003, seperti pada Gambar 4.9, hanya 39,2% isolat yang sensitif terhadap siprofloksasin, 49,2% terhadap gatifloksasin, dan 45,2% terhadap ofloksasin. Pada tahun ini, berbeda dari dua tahun sebelumnya, *Klebsiella pneumoniae* paling peka terhadap gatifloksasin.



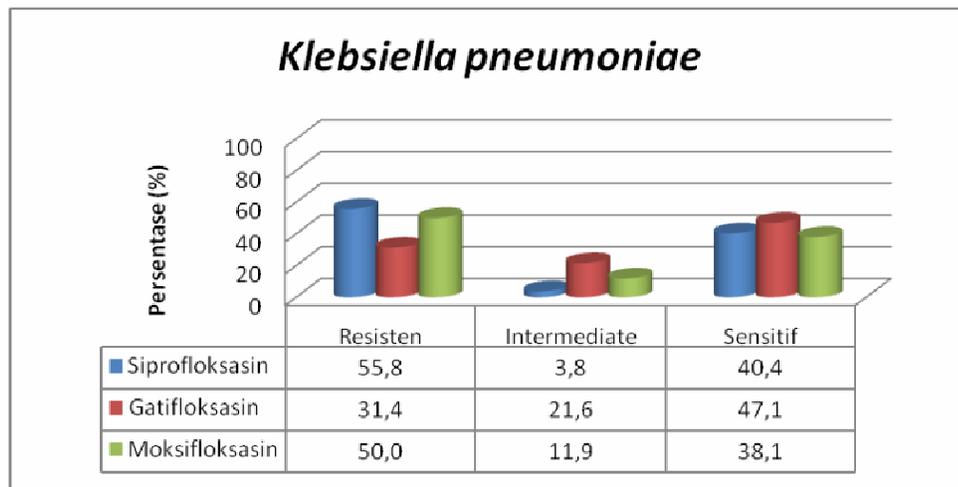
Gambar 4.9. Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* Tahun 2003

Pada tahun 2004, seperti pada Gambar 4.10, hanya 41,3% isolat yang sensitif terhadap siprofloksasin dan 44,1% terhadap gatifloksasin. Pada tahun ini, *Klebsiella pneumoniae* paling peka terhadap gatifloksasin.



Gambar 4.10. Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* Tahun 2004

Pada tahun 2005, seperti pada Gambar 4.11, hanya 40,4% isolat yang sensitif terhadap siprofloksasin, 47,1% terhadap gatifloksasin, dan 38,1% terhadap moksifloksasin. Pada tahun ini, *Klebsiella pneumoniae* paling peka terhadap ofloksasin.

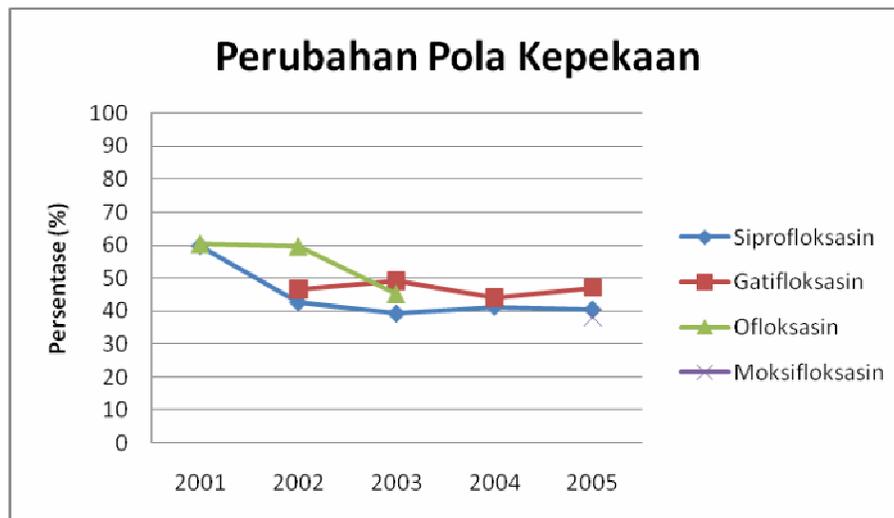


Gambar 4.11. Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* Tahun 2005

Terdapat banyak alasan rendahnya angka kepekaan berbagai bakteri Gram negatif terhadap fluorokuinolon diantaranya berasal dari faktor eksternal maupun internal bakteri penyebab infeksi. Dari faktor eksternal termasuk di antaranya persepan antibiotik yang tidak tepat dan rendahnya strategi dalam mengontrol infeksi,¹² sedangkan faktor internal berupa mutasi genetik pada bakteri yang merupakan bagian dari sistem pertahanan bakteri untuk dapat mempertahankan diri.¹³

4.4.2.2. Perubahan Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* terhadap Antibiotik Siprofloksasin, Gatifloksasin, Ofloksasin, dan Moksifloksasin dari Tahun 2001 hingga 2005

Berdasarkan Gambar 4.12, angka kepekaan bakteri *Klebsiella pneumoniae* dari tahun 2001 sampai 2005 (khusus ofloksasin hanya sampai tahun 2003) terhadap siprofloksasin dan gatifloksasin relatif stabil sedangkan terhadap ofloksasin tampak kecenderungan mengalami penurunan.



Gambar 4.12. Perubahan Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* terhadap Siprofloxasin, Gatifloksasin, Ofloksasin, dan Moksifloksasin pada Tahun 2001 – 2005

4.4.3. Pola Kepekaan *Pseudomonas aeruginosa*

4.4.3.1. Pola Kepekaan Tahunan *Pseudomonas aeruginosa* terhadap Antibiotik Siprofloxasin, Gatifloksasin, Ofloksasin dan Moksifloksasin dari Tahun 2001 hingga 2005

Semua sampel yang masuk kriteria inklusi dalam penelitian ini harus berupa sampel dengan hasil kultur yang positif karena hanya sampel dengan hasil positif yang dapat dilakukan uji sensitivitas antibiotik. Dari sampel kultur yang diteliti pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, didapatkan seperti pada Gambar 4.13 bahwa pada tahun 2001 hanya 45,3% isolat yang masih sensitif terhadap siprofloksasin dan 48,8% terhadap ofloksasin. Pada tahun ini, *Pseudomonas aeruginosa* paling peka terhadap ofloksasin.