

**HUBUNGAN PENGGUNAAN SEFALOSPORIN GENERASI
KETIGA TERHADAP KEJADIAN BAKTEREMIA OLEH
BAKTERI PENGHASIL ESBL
Studi Observasional pada Pasien yang dirawat
di RSUP Dr. Kariadi Semarang**

***THE ASSOCIATION OF THIRD GENERATION
CEPHALOSPORIN USE AND INCIDENCE OF BACTEREMIA
DUE TO ESBL PRODUCING BACTERIA
Observational study of inpatient in Dr Kariadi Hospital***



TESIS

**Diajukan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar
Magister Ilmu Biomedik**

Masfiah

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2013**

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 17 Juni 2013 atas ;

Nama Mahasiswa : dr. Masfiah

NIM : 22010110400071

Judul : Hubungan Penggunaan Sefalosporin Generasi Ketiga terhadap Kejadian Bakteremia oleh Bakteri Penghasil ESBL .

(Studi Observasional pada Pasien yang Dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang)

NO	NAMA	NARASUMBER	TANDA TANGAN	TANGGAL
1	Prof. dr.Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes, Ph.D	Penguji Ketua		
2	Prof.Dr. dr. Hendro Wahjono, MScTropMed, DMM, Sp.MK(K)	Penguji Anggota / Pembimbing I		
3	Prof. Dr.dr.Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M (K)	Penguji Anggota / Pembimbing II		
4	Prof. Dr. dr. Suprihati, sp.THT-KL(K), MSc	Penguji Anggota		

TESIS

HUBUNGAN PENGGUNAAN SEFALOSPORIN GENERASI KETIGA TERHADAP KEJADIAN BAKTEREMIA OLEH BAKTERI PENGHASIL ESBL Studi Observasional pada Pasien yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Disusun Oleh :

Masfiah

NIM. 22010110400071

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 17 Juni 2013

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr. dr. Hendro Wahjono,
MScTropMed, DMM, Sp.MK(K)
NIP.19480507 197901 1 001

Prof. Dr.dr.Winarto, DMM,
Sp.MK, Sp.M (K)
NIP. 19490617 197802 1 001

Mengetahui
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
FK UNDIP

Prof. dr.Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes, Ph.D
NIP. 19590527 198603 2 001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarisme sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas no.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan manapun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 17 Juni 2013

Peneliti

Masfiah

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Masfiah
Alamat ; Jl. Satrio Manah III/ 5 Tlogosari Semarang
Tempat/tanggal lahir : Semarang, 15 November 1975
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Petompon I-II Semarang : Lulus tahun 1988
2. SMPN 5 Semarang : Lulus tahun 1991
3. SMAN 3 Semarang : Lulus tahun 1994
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 2000
5. PPDS I Mikrobiologi klinik FK UNDIP
6. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2001-2004 : Dokter PTT RSUD Dr. Soewondo Kendal
2. Tahun 2005-sekarang : Staf pengajar Mikrobiologi Klinik FK UNISSULA Semarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua :
Ayah : Soehardjo
Ibu : Moersimah
2. Nama suami : Hastiyanto Yani Ramaidja, SE
3. Nama anak : Muhammad Tegar Anghofal
: Jorgy Rahmat Syahhada

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul HUBUNGAN PENGGUNAAN SEFALOSPORIN GENERASI KETIGA TERHADAP KEJADIAN BAKTEREMIA OLEH BAKTERI PENGHASIL ESBL. Studi Observasional pada Pasien yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Tesis ini diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar magister ilmu biomedik.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. dr. Hendro Wahjono, MScTropMed, DMM, Sp.MK(K) selaku pembimbing I dan Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M (K) selaku pembimbing II yang telah sabar memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan tesis ini
2. Prof. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes, Ph.D, Prof. Dr. dr. Suprihati, Sp.THT-KL(K), MSc selaku penguji
3. Direktur RSUP dr Kariadi Semarang atas izin penelitian
4. Seluruh keluarga yang di rumah maupun keluarga besar mikrobiologi klinik FK UNDIP-RSUP dr Kariadi dan rekan residen mikrobiologi klinik atas doa, dukungan, fasilitas, motivasi selama penyusunan tesis ini
5. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuannya dalam penyusunan tesis ini

Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengendalian infeksi di RSUP Dr Kariadi khususnya dan pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran pada umumnya.

Semarang, 17 juni 2013

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman judul.....	i
Lembar Monitoring Perbaikan.....	ii
Lembar Pengesahan.....	iii
Lembar Pernyataan.....	iv
Riwayat Hidup	v
Kata pengantar.....	vi
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Abstrak.....	xiv
I. Pendahuluan.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	6
II. Tinjauan Pustaka.....	8
2.1. Definisi ESBL.....	8
2.2. Mekanisme terjadinya resisten dan penyebaran resistensi	15
2.3. Hubungan MIC dengan terjadinya bakteri resisten.....	20

2.4.	Hubungan antara <i>protein binding</i> dengan antibiotik.....	24
2.5.	Mekanisme respon imun terhadap infeksi bakteri.....	26
2.6.	Hubungan penggunaan sefalosporin generasi ketiga terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL.....	28
2.7.	Hubungan usia dengan kejadian resistensi bakteri.....	30
2.8.	Deteksi adanya enzim ESBL.....	32
2.9.	Kerangka Teori.....	35
2.10.	Kerangka Konsep Penelitian	36
2.11.	Hipotesis Penelitian	36
III.	Metode Penelitian.....	37
3.1.	Ruang Lingkup Penelitian.....	37
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.3.	Jenis Penelitian.....	37
3.4.	Populasi dan sampel Penelitian.....	38
3.4.1.	Populasi.....	38
3.4.2.	Sampel.....	38
3.4.3.	Cara Pengambilan Sampel.....	39
3.4.4.	Besar Sampel.....	39
3.5.	Variabel Penelitian.....	39
3.6.	Definisi Operasional.....	40
3.7.	Bahan dan Cara Kerja.....	40
3.8.	Alur Penelitian.....	41
3.9.	Analisis data.....	41

3.10. Etika Penelitian.....	42
IV. Hasil	43
V. Pembahasan.....	48
VI. Kesimpulan dan Saran.....	61
Daftar Pustaka.....	62
Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	67
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	68
Lampiran 3. Analisis Data SPSS.....	69
Lampiran 4. Foto- foto penelitian.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Penelitian tentang ESBL.....	6
Tabel 2.	Cincin β lactam beberapa antibiotik.....	8
Tabel 3.	Klasifikasi β lactamase.....	13
Tabel 4.	Mekanisme resistensi beberapa antibiotik.....	17
Tabel 5.	Penggolongan antibiotik berdasarkan farmakodinamik.....	23
Tabel 6.	Skema rancangan penelitian.....	37
Tabel 7.	Definisi operasional variabel.....	40
Tabel 8.	Karakteristik sampel.....	44
Tabel 9.	Distribusi sampel berdasarkan ruang perawatan.....	47
Tabel 10.	Hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga dengan kejadian ESBL.....	49
Tabel 11.	Lama penggunaan sefalosporin generasi ketiga berdasarkan ruang perawatan.....	50
Tabel 12.	Hubungan antara usia dengan kejadian ESBL.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Mekanisme perpindahan faktor resistensi.....	20
Gambar 2.	Farmakokinetik VS farmakodinamik.....	21
Gambar 3.	Parameter farmakodinamik yang penting.....	22
Gambar 4.	Klasifikasi antibiotik berdasarkan tipe kelarutannya.....	25
Gambar 5.	Aktivitas <i>macrophage</i> (<i>innate immunity</i>).....	26
Gambar 6.	Limfosit dan peranannya dalam <i>adaptive immunity</i>	27
Gambar 7.	Alur Penelitian.....	41
Gambar 8.	Distribusi bakteremia oleh <i>Klebsiella pneumonia</i> penghasil ESBL selama Januari- Desember 2012 di ruang PBRT.....	48
Gambar 9.	C3b dan C5a yang berperan pada proses opsonisasi dan kemotaksis	54
Gambar 10.	Perkembangan <i>adaptive immunity</i> pada neonatus.....	55
Gambar 11.	Sefalosporin generasi ketiga sebagai <i>inducing gen</i> ESBL...	58
Gambar 12.	Proses difusi yang digambarkan dalam penelitian in vitro.....	62
Gambar 13.	Perbedaan pemberian beta laktam dengan <i>bolus dose</i> dan <i>continou infusion</i>	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearance</i>	67
Lampiran 2.	Surat izin Penelitian.....	68
Lampiran 3.	Analisis Data SPSS.....	69
Lampiran 4.	Foto- foto penelitian.....	71

ABSTRAK

Latar belakang : Akhir-akhir ini angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL meningkat sehingga menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas, lama, dan biaya perawatan. Tujuan penelitian untuk membuktikan hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan usia terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain belah lintang untuk mencari rasio prevalensi (RP). Sampel adalah semua pasien bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL yang dirawat dalam kurun waktu 1 Januari 2012 – 31 Desember 2012. Sampel darah diperiksa di laboratorium mikrobiologi klinik, konfirmasi kepekaan memakai metode *broth microdilution* menggunakan alat Vitek 2 (BioMerieux). Data sekunder diambil dari catatan medis pasien.

Hasil : Didapatkan sebanyak 68 pasien yang terdiri dari 55 (80,88%) pasien bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL dan 13 (19,11%) oleh bakteri lainnya. Penggunaan sefalosporin generasi ketiga mempunyai RP 1,497 (CI 95% 1,065-2,103) sedangkan usia muda mempunyai RP 1,472 (CI 95% 1,089-1,991).

Simpulan : Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan usia muda berhubungan dengan kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL.

Kata kunci : bakteremia, ESBL, sefalosporin, usia

Abstract

Background: The incidence of bacteremia due to ESBL-producing bacteria was increased in Dr. Kariadi Hospital, along with the increased of morbidity, mortality, length of stay and cost of hospitalization. The aim of the study was to analyze an association of third generation of cephalosporin use with the incidence of bacteremia due to ESBL-producing bacteria.

Method: This was a cross sectional study. Samples were all hospitalized bacteremia patients from 1 January 2012 to 31 December 2012 who fulfilled the inclusion criteria. Blood were cultured and ESBL-producing was tested with Vitek 2 system (BioMerieux). Patient's characteristics were obtained from medical records.

Result: Fifty five (80.88%) had bacteremia due to ESBL producing bacteria, 13 (19.11%) were due to non ESBL. There was significant association between use of third generation of cephalosporin and younger age with ESBL bacteremia incidence, $RP= 1.497$ (CI 95% 1.065-2.103) and 1.472 (CI 95% 1.089-1.991) respectively.

Conclusion: The use of third generation of cephalosporin and younger age are associated with bacteremia due to ESBL-producing bacteria

Keywords: bacteremia, ESBL, cephalosporin, age