

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang penelitian

Bakteremia adalah ditemukannya bakteri di dalam darah, yang diketahui dari kultur darah (1). Adanya bakteri di dalam darah dapat menimbulkan suatu respon inflamasi yang menyebabkan keadaan yang serius seperti *disseminated intravascular coagulation* (DIC), syok, kerusakan organ multipel dan kematian (1-3). Berbagai bakteri dapat menyebabkan bakteremia seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp*, dan bakteri anaerob (2). Bakteremia juga dapat disebabkan oleh bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL).

Bakteri penghasil ESBL adalah bakteri yang memproduksi enzim ESBL yang dapat menghidrolisis antibiotik golongan *oxyimino-cephalosporins* dan golongan *monobactam* kecuali *cephamycins* dan *carbapenem* (4, 5). ESBL terjadi karena substitusi basa (*point mutation*), pada lokasi kritis suatu *old β lactamase gene* (TEM-1, TEM-2 dan SHV-1) (1), termasuk dalam klas 2be (6). Definisi ESBL berkembang termasuk berbagai enzim yang merupakan hasil mutasi TEM dan SHV yaitu CTX-M dan VEB, juga *β -Lactamase* bukan grup 2be yaitu OXA dan AmpC (4). Bakteri yang banyak menghasilkan enzim ESBL adalah golongan

Enterobacteriaceae, terutama *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumoniae*) dan *Escherichia coli* (*E. coli*) (5).

Angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL meningkat dari berbagai belahan dunia (7-9), di Paris didapatkan kejadian ESBL meningkat dari 7% pada tahun 1996 menjadi 28% pada tahun 2005 (7). *K. Pneumonia* penghasil ESBL di Czech tahun 2007 meningkat dari 8% menjadi 18% (8), dan di Turki, pada tahun 1993-1996 *E.coli* penghasil ESBL sebanyak 21% meningkat menjadi 40 % pada tahun 2001-2006 (9). *Outbreak* ESBL pernah terjadi di RS Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2006, dimana dari 729 isolat klinik, 64 (8,7%) isolat klinik dideteksi sebagai bakteri penghasil ESBL. Bakteri penghasil ESBL dilaporkan berasal dari sepuluh bangsal perawatan termasuk bangsal *Intensive Care Unit (ICU)*, *Paediatric Intensive Care Unit (PICU)*, *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* dan Geriatri (10).

Bakteri penghasil ESBL menimbulkan keterbatasan terapi karena resisten terhadap sefalosporin, aztreonam, dilaporkan juga resisten terhadap fluroquinolon (5), β laktam, β laktam dan antagonisnya, aminoglikosida, sulfa, dan yang masih sensitif hanya terhadap karbapenem (11). Angka mortalitas dan lama perawatan pada infeksi oleh bakteri penghasil ESBL meningkat dua kali dibandingkan dengan *non* ESBL (12-14), yang berdampak pada beban biaya yang lebih tinggi (15). Tingginya mortalitas, morbiditas dan beban biaya karena infeksi bakteri penghasil

ESBL dapat ditekan dengan pengendalian berbagai faktor yang mempengaruhi kejadian infeksi (13, 16).

Antibiotik yang berperan dalam menginduksi gen ESBL adalah sefalosporin generasi ketiga (11, 14, 16-22), yang mengaktifkan gen regulator pada rangkaian gen bakteri sehingga transkripsi, translasi dan pembentukan enzim ESBL dapat berlangsung (23). Hubungan penggunaan sefalosporin generasi ketiga dengan ESBL diperkuat bukti bahwa pembatasan terhadap penggunaannya secara signifikan menimbulkan penurunan angka kejadian infeksi (16).

MIC (*minimum inhibitory concentration*) atau kadar hambat minimum antibiotik adalah konsentrasi minimum suatu antibiotik untuk dapat menghambat pertumbuhan bakteri. MIC merupakan dasar untuk pemberian terapi (24). Penelitian membuktikan bahwa paparan antibiotik yang tidak adekuat (dibawah MIC) dapat menyebabkan timbulnya seleksi dan menghasilkan bakteri yang resisten (25). Beberapa kondisi fisiologi misalnya usia (neonatus), uremia, hipoalbuminemia, hepatitis virus akut, dan sindroma nefrotik menyebabkan rendahnya kadar antibiotik yang terikat protein plasma, yang berefek pada metabolisme serta ekskresi (26), sehingga seringkali dosis obat menjadi tidak adekuat yang memicu timbulnya resistensi

Angka kejadian bakteremia oleh *Klebsiella sp*, *E. coli* dan *Proteus sp* selama Januari 2011-Desember 2011 di RSUP Dr. Kariadi Semarang sebesar 14,16%, dan 50% merupakan suspek penghasil enzim ESBL.

Sebanyak 71,9% bakteremia oleh bakteri penghasil enzim ESBL berasal dari bagian anak (27). Karakteristik ini berbeda dengan daerah lain, dimana ESBL banyak dijumpai pada usia dewasa dan geriatri (15). Keadaan ini menimbulkan pertanyaan tentang hubungan antara usia muda dengan kejadian ESBL pada pasien dengan bakteremia di RS Dr Kariadi Semarang.

Penggunaan sefalosporin generasi ketiga berhubungan dengan kejadian ESBL dilaporkan di Sevilla Spanyol tahun 2007 (20) dan Guangzhou Cina tahun 2007 (22). Hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga dengan kejadian ESBL pada pasien dengan bakteremia di rumah sakit umum pusat Dr Kariadi Semarang belum pernah dianalisis.

Tingginya prosentase suspek ESBL di RSUP Dr Kariadi Semarang, angka kejadian banyak terjadi pada usia anak, peningkatan kejadian antara tahun 2006 dengan tahun 2011, morbiditas, mortalitas, dan beban biaya besar yang ditimbulkan pada infeksi ini merupakan alasan perlunya dilakukan penelitian tentang hubungan penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan faktor lain terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan tinjauan pada latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

Apakah ada hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan faktor lain terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL?

1.3. Tujuan Penelitian :

1.3.1. Tujuan umum : menganalisis hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan faktor lain terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL .

1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.1. Membuktikan hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL

1.3.2.2. Membuktikan hubungan antara usia terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat akademis

1.4.1.1. Sebagai tambahan pengetahuan tentang hubungan antara penggunaan sefalosporin generasi ketiga terhadap kejadian bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL.

1.4.1.2. Sebagai bahan informasi yang tervalidasi untuk penelitian selanjutnya tentang ESBL di RSUP Dr Kariadi Semarang .

1.4.2. Manfaat praktis

1.4.2.1. Sebagai bahan masukan untuk pelayanan kesehatan terutama untuk pengelolaan pasien dengan bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL

1.4.2.2. Sebagai masukan untuk pembuat kebijakan tentang pengendalian resistensi antibiotik di RSUP Dr Kariadi Semarang

1.5. Originalitas Penelitian

Ada beberapa penelitian tentang bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL

Tabel 1. Penelitian tentang ESBL

Peneliti/ Tahun	Judul	Studi Populasi (rata-rata usia pasien bakteremia oleh bakteri penghasil ESBL)	Metode	Hasil
Menashe G, et al. Scand J Infect Dis 2001 ; 33:188-193	<i>Clinical Significance and Impact on Mortality of Extended-spectrum β Lactamase-producing Enterobacteriaceae Isolats in Nosocomial Bacteremia.</i>	Rata-rata usia 65 tahun (24-89 tahun)	DDST (double disk synergy test)	Penggunaan antibiotik sebelumnya dan penggunaan CVC merupakan <i>independently risk factor</i> terjadiya nosokomial bakteremia oleh karena <i>Enterobacteriaceae</i> penghasil ESBL
Rodriguez-Bano J, et al. Journal Compilation 2007; 14:174-189	<i>Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended spectrum β-lactamases-producing Escherichia coli.</i>	Rata-rata usia 35 tahun	ESBL [®] E test	Penggunaan ventilator mekanik merupakan <i>independently risk factor</i> terjadiya nosokomial bakteremia oleh karena <i>E. coli</i> penghasil ESBL
Carlota Gudiol, et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 333–341	<i>Bacteraemia due to extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome</i>	Rata-rata usia 61.5 \pm 17.86	PCR	Penggunaan antibiotik sebelumnya merupakan faktor risiko independen terjadinya bakteremia oleh <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL

Serefhanoglu K, et al. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2009;13(6):403-7.	<i>Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing E. coli and K. pneumoniae: Risk Factors for Multidrug-Resistance</i>	Rata-rata usia 65.8 ± 16.3	DDST (double disk synergy test)	lama perawatan merupakan faktor risiko terjadinya bakteremia oleh <i>Escherichia coli</i> dan <i>Klebsiella</i> penghasil ESBL
Tumbarello M, et al. Antimicrobial agents and chemotherapy, Feb. 2006;50(2): p. 498–504	<i>Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome</i>	Rata-rata usia 52 ± 20	PCR	Penggunaan antibiotik dan LOS (length of stay) merupakan faktor risiko terjadinya bloodstream infection oleh <i>Klebsiella pneumoniae</i> penghasil ESBL .
Kang CI, et al. Antimicrobial agents and chemotherapy, Dec. 2004, p. 4574–4581.	<i>Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-β -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy</i>	Rata- rata usia 54 ± 15.-18	DDST (double disk synergy test)	Broad spectrum sefalosporin merupakan faktor risiko terjadinya bloodstream infection oleh <i>Escherichia coli</i> dan <i>Klebsiella pneumonia</i> penghasil ESBL
Quirante OF, et al. Braz J Infect Dis 2011;15(4):370-6.	<i>Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum b-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae.</i>	Rata-rata usia 69.1 (64.6-73.6)	DDST (double disk synergy test)	Pemakaian > 2 antibiotik merupakan faktor risiko bakteremia <i>E.coli</i> dan <i>Klebsiella</i> penghasil ESBL
Silva N, et al. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10(3):191-3.	<i>Risk Factors for Infection by Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Klebsiella pneumoniae in a Tertiary Hospital in Salvador, Brazil</i>	Rata-rata usia 63.5 ± 19.7 years	AutoScan 4 – Deide-Boehringer®	Penggunaan antibiotik sebelumnya merupakan faktor risiko independen terjadinya bakteremia oleh <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL

Penelitian yang dilakukan berbeda dengan penelitian sebelumnya dalam hal :

Tempat penelitian di RSUP Dr Kariadi dengan konfirmasi tes ESBL yang

tervalidasi menggunakan *broth microdilution* berdasarkan CLSI.