

**PREVALENSI BAKTERI *EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE*
DAN EVALUASI KESESUAIAN ANTIBIOTIK DEFINITIF PADA
PASIEN RAWAT INAP DI RSUP DR SOERADJI TIRTONEGORO
KLATEN**

Abstrak

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan yang perlu diperhatikan karena prevalensinya cenderung meningkat berakibat pada tingginya morbiditas dan mortalitas. Secara epidemiologi, penyebaran ESBL di berbagai negara dunia berbeda-beda. Di Indonesia prevalensi infeksi oleh bakteri penghasil ESBL mencapai 65%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi bakteri ESBL, evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya yang dihubungkan dengan luaran klinis pasien dengan infeksi suspek ESBL yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional *cross sectional retrospective*. Data prevalensi bakteri ESBL yang didapat dari data lab mikrobiologi dan hasil evaluasi kesesuaian antibiotik definitif dianalisis secara deskriptif yaitu dengan mengevaluasi penggunaan jenis, dosis, frekuensi, dan durasi antibiotik yang digunakan dengan *guideline*. Sedangkan nilai prediksi parameter farmakokinetik dihubungkan dengan luaran klinis pasien dianalisis secara statistik.

Hasil prevalensi bakteri ESBL didapat adalah 63 dari 373 bakteri (16,9%). Bakteri terbanyak penghasil ESBL adalah *Klebsiella pneumonia* yaitu sebesar 157 bakteri (42,1%) dan *Escherichia coli* sebesar 117 bakteri (31,4%). Terdapat 11 antibiotik definitif yang memenuhi keseluruhan kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasi penggunaan antibiotiknya (78,6%). Hasil nilai prediksi farmakokinetik kadar antibiotik definitif dalam darah dari 11 antibiotik definitif dibandingkan dengan MIC diperoleh hasil $C_{ss}^{min} \geq MIC$ sebanyak 3 antibiotik (27,3%) dan $C_{ss}^{min} < MIC$ sebanyak 8 antibiotik (72,7%). Jadi kadar antibiotik definitif yang diberikan pada penelitian ini banyak yang dibawah MIC. Hubungan prediksi kadar antibiotik definitif terhadap luaran klinis pasien suspek ESBL dalam penelitian ini belum dapat diketahui karena jumlah data yang masih sangat sedikit dan tidak memenuhi persyaratan analisis statistik.

Kata kunci : Antibiotik definitif, Evaluasi kesesuaian, *Extended-Spectrum Beta Lactamase* (ESBL), Farmakokinetik dan Luarannya klinis.

PREVALENCE OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE BACTERIA AND EVALUATION OF SUITABILITY OF DEFINITIVE ANTIBIOTICS IN PATIENTS IN RSUP DR. SOERADJI TIRTONEGORO KLATEN

Abstract

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) is currently still a health problem that needs to be considered because its prevalence tends to increase resulting in high morbidity and mortality. Epidemiologically, the spread of ESBL in various world countries is different. In Indonesia the prevalence of infection by ESBL-producing bacteria reaches 65%. The purpose of this study was to determine the prevalence of ESBL bacteria, evaluate the definitive antibiotic suitability and predict the pharmacokinetic parameter values associated with the clinical outcome of patients with suspected ESBL infection who were hospitalized at Dr. RSUP. Soeradji Tirtonegoro Klaten in 2018.

The research method used in this study was observational cross sectional retrospective. Data on the prevalence of ESBL bacteria and the evaluation of antibiotic suitability were analyzed descriptively while the predicted values of pharmacokinetic parameters were related to the clinical outcome of the patients analyzed by Chi-Square.

The results of the prevalence of acquired ESBL bacteria were 63 out of 373 bacteria (16.9%). The highest number of ESBL-producing bacteria was *Klebsiella pneumonia* which was 157 bacteria (42.1%) and *Escherichia coli* with 117 bacteria (31.4%). There are 11 definitive antibiotics that meet the overall suitability of type, dose, frequency and duration of antibiotic use (78.6%). The pharmacokinetic prediction results of definitive antibiotic levels in the blood of 11 definitive antibiotics compared with MIC obtained $C_{ss}^{min} \geq MIC$ as many as 3 antibiotics (27.3%) and $C_{ss}^{min} < MIC$ as many as 8 antibiotics (72.7%). The relationship of predictive definitive antibiotic levels to the clinical outcome of suspected ESBL patients in this study has not been known because the amount of data is still very small and not meet the statistical analysis requirements.

Keywords: Definitive antibiotics, Extended-Spectrum Beta Lactamase (ESBL), Evaluation of suitability, Clinical outcome and Pharmacokinetics.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Penyakit infeksi masih merupakan salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang penting, khususnya di negara berkembang. Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antimikroba antara lain antibakteri/ antibiotik, antijamur, antivirus, dan antiprozoa. Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik diberbagai bagian rumah sakit ditemukan 30-80% tidak didasarkan pada indikasi (Sharma dkk, 2009).

Secara epidemiologi prevelensi penyebaran *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* di berbagai negara di dunia berbeda-beda. Pevalensi ESBL yang diproduksi oleh *Escherichia coli* dan *Klebsialla pneumoniae* bervariasi, di Amerika latin sebanyak 42,7 % isolat, Amerika Utara 5,8 % isolat, Eropa 2% - 31% isolat, dan di Asia antara 4,8% - 12% isolat. Di Indonesia prevalensi infeksi oleh bakteri penghasil ESBL mencapai 65% (Sharma dkk, 2009).

Prevalensi ESBL yang tinggi umumnya ditemukan pada rumah sakit yang banyak menggunakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga secara tidak rasional. Di Indonesia, prevalensi bakteri penghasil ESBL sekitar 33,3%

untuk *K. pneumoniae* dan 23% untuk *E. coli* (Chaundhary dan Aggarwal, 2004; Patterson, 2001).

Pola bakteri dan kepekaan antibiotik merupakan faktor penting dalam menentukan terapi yang tepat bagi suatu penyakit infeksi, khususnya yang disebabkan oleh bakteri. Banyaknya resistensi terhadap antibiotik dapat menjadi salah satu faktor penyulit dalam kesembuhan suatu penyakit. Menurut data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2000-2004 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan RSUP Dr. Kariadi Semarang, menunjukkan bahwa terdapat kuman multi-resisten terhadap antibiotik seperti MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) dan bakteri penghasil ESBL (*Extended Spectrum Beta Lactamases*). Selain ditemukannya bakteri yang resisten terhadap antibiotik, juga ditemukan penggunaan antibiotik yang tidak berdasarkan indikasi sebanyak 30% hingga 80% kasus. Adapun pola kuman yang didapat dari RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta, RSUP Hasan Sadikin Bandung, RSUD Dr. Soetomo Surabaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan RSUP Sanglah Denpasar pada Instalasi rawat inap, sepuluh peringkat kuman terbanyak ialah *Escherichia coli* sebanyak 32.1% dilanjutkan oleh *Pseudomonas spp* (17%), *Klebsiella spp* (14.5%), *Acinetobacter spp* (9.1%), *Enterobacter spp* (7.3%), Gram positif lain (7.3%), Gram negatif lain (4.8%), *Staphylococcus spp* (4.2%), *Proteus spp* (3.6%) (Seputra dkk, 2015).

Peningkatan ESBL dalam beberapa tahun terakhir telah menyebabkan keterbatasan pilihan pengobatan. Dalam penelitian Shakya tahun 2017, tentang prevalensi ESBL bakteri *E. coli* dan *Klebsiella spp.* di rumah sakit tersier di Nepal.

Sebanyak 451 sampel menunjukkan bakteriuria sebanyak 365 isolat (80,9%) *E. coli*, 17 isolat (3,8%) *Klebsiella pneumoniae* dan 3 isolat (0,7%) *Klebsiella oxytoca*. Dari 451 isolat, 236 isolat (52,3%) ditemukan strain MDR. Dengan dilakukannya disk test, sebanyak 33 isolat (91,7%) *E. coli* dan 3 isolat (8,3%) *Klebsiella* spp. positif ESBL. Jadi prevalensi ESBL isolat *E. coli* dan *Klebsiella* spp. lebih tinggi dibandingkan dengan kejadian MDR.

Resistensi antibakteri dapat terjadi karena berbagai hal, antara lain adanya perubahan pada target, inaktivasi dari antibakteri, berkurangnya permeabilitas dinding sel bakteri, adanya blockade pada jalur masuk antibakteri dan perubahan jalur metabolik bakteri (Brooks, 2007; Mims dkk, 2008). Meningkatnya angka resistensi pada penelitian ini disebabkan karena didominasi oleh bakteri batang gram negatif yang kemungkinan besar menghasilkan plasmid yang mengkode gen resistensi (Brooks, 2007). Bakteri penghasil ESBL ini dapat menginaktivasi sebagian besar antibiotik golongan beta laktam seperti penisilin, sefalosporin dan monobaktam serta dapat menimbulkan resistensi silang dengan beberapa antibiotik lain seperti golongan florokuinolon, aminoglikosida, tetrasiklin dan trimethoprim-sulfametoksazol (Fong dan Drlica, 2008).

Prevalensi ESBL pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*, serta pola sensitivitasnya di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru menunjukkan ESBL-*K. pneumoniae* sebesar 66,2%, dan ESBL-*E. coli* 62,2%, dan total rata-rata sensitivitas pada kedua bakteri adalah 65,2%. Prevalensi ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* paling tinggi berasal dari ruangan Instalasi Perawatan Intensif Anak dan berasal dari spesimen sputum dan pus, namun secara statistik tidak didapatkan perbedaan

bermakna proporsi ESBL positif dan negatif berdasarkan asal ruangan dan jenis spesimen. Sensitivitas ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* paling baik dengan antibiotik golongan karbapenem, amikasin dan tigesiklin. Penelitian ini menunjukkan tingginya prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad dibanding beberapa rumah sakit rujukan nasional di Indonesia (Anggraini dkk, 2018).

Hasil penelitian *Antimicrobial Resistance in Indonesia* (Antimicrobial Resistance in Indonesia) tahun 2005 terbukti dari 2.494 individu di masyarakat, 43% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik antara lain: ampisilin (34%), kotrimoksazol (29%) dan kloramfenikol (25%). Hasil penelitian 781 pasien yang dirawat di rumah sakit didapatkan 81% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik, yaitu ampisilin (73%), kotrimoksazol (56%), kloramfenikol (43%), siprofloksasin (22%), dan gentamisin (18%).

Bakteri yang memproduksi ESBL dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan meningkatkan biaya pengobatan yang disebabkan karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Hal ini yang mendorong peneliti untuk melakukan penelitian dengan judul “Prevalensi Bakteri *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* Dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten” dengan tujuan untuk mengetahui prevalensi bakteri ESBL, evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya yang dihubungkan dengan luaran klinis pasien dengan infeksi suspek ESBL yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini sebagai berikut :

1. Berapakah prevalensi bakteri ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018?
2. Bagaimana hasil evaluasi kesesuaian antibiotik definitif pada pasien dengan infeksi suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018?
3. Bagaimana hasil nilai prediksi farmakokinetik antibiotik definitif pada pasien dengan infeksi suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018?
4. Bagaimana hubungan prediksi nilai parameter farmakokinetik antibiotik definitif terhadap luaran klinis pasien infeksi suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018?

C. Keaslian Penelitian

Peneliti belum pernah menemukan penelitian terkait prevalensi ESBL dan evaluasi kesesuaian beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya pada pasien dengan infeksi suspek ESBL yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018. Beberapa penelitian yang mirip tentang prevalensi ESBL dan evaluasi penggunaan antibiotik terdahulu dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Penelitian Tentang Prevalensi ESBL Dan Evaluasi Penggunaan Antibiotik

No	Judul dan Peneliti	Metode Penelitian dan Hasil	Perbedaan
1.	a. Judul: Evaluasi Penggunaan Antibiotik dan Hubungan Dengan <i>Outcome</i> Terapi Pada Pasien Bangsal Penyakit Dalam RSUD Wonosari. b. Penyakit Dalam RSUD Wonosari. c. Peneliti: Piskana (2017)	a. Tempat : Bangsal penyakit dalam RSUD wonosari. b. Waktu : Tahun 2016. c. Subjek :Semua pasien yang menerima antibiotik empirik. d. Metode :Deskriptif analitik <i>cohort-retrospektif</i> e. Hasil : pasien yang menggunakan antibiotik secara tepat dengan luaran klinis membaik sebanyak 53 (89,8%).	Tempat, waktu pengambilan data, subyek, dan metode penelitian.
2.	a. Judul: Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik di Bangsal Penyakit Dalam RSUD Soeradji Tirtonegoro Klaten b. Peneliti : Oktaviana (2015)	a. Tempat: RSUD Soeradji Tirtonegoro Klaten b. Waktu : April-juni 2015 c. Subjek : pasien penyakit dalam d. Metode: Deskriptif analitik observasional analitik dengan rancangan <i>cohort retrospektif</i> , analisis statistika menggunakan <i>fisher exact</i> . e. Hasil : penggunaan antibiotik yang rasional dan memberikan <i>outcome</i> klinis membaik sebesar 114 (96,6%).	Waktu pengambilan data, subyek, dan metode penelitian.
3.	a. Judul: Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri di Bangsal Rawat Inap RSI Sultan Agung Semarang b. Peneliti: Purwaningsih (2015)	a. Tempat: RSI Sultan Agung Semarang b. Waktu: November 2014- februari 2015 c. Subjek: Pasien pediatrik rawat inap usia 0-18 tahun yang mendapatkan antibiotik. d. Metode : Observasional dengan metode <i>cohort</i> , deskriptif analitik retrospektif dan prospektif. e. Hasil : Kasus yang rasional penggunaan antibiotiknya dan memberikan <i>outcome</i> klinis membaik sebesar 86 (93,5%).	Tempat, waktu pengambilan data, subyek, dan metode penelitian.

Lanjutan tabel 1			
No	Judul dan Peneliti	Metode Penelitian dan Hasil	Perbedaan
4.	<p>a. Judul Penelitian : Prevalensi Kuman ESBL (<i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>) dari Material Darah di RSUP Dr. Kariadi Tahun 2004-2005</p> <p>b. Peneliti : Winarto (2004)</p>	<p>a. Tempat : RSUP Dr.Kariadi</p> <p>c. Waktu : Tahun 2004-2005</p> <p>b. Sampel : Catatan pemeriksaan darah pasien rawat inap yang dikultur menggunakan BACTEC</p> <p>c. Metode : Retrospektif dari hasil kultur darah pasien rawat inap</p> <p>d. Hasil : Hasil kultur positif 34,76% (1.512), kuman ESBL didapatkan 50,9% (901) dengan predominan <i>Ps. aeruginosa</i>, <i>E. aerogenes</i> dan <i>E. coli</i>. Kuman ESBL di ruang perawatan intensif lebih banyak, dengan sensitifitas antibiotika yang masih baik ialah meropenem, aminoglikosida dan kuinolon.</p>	Tempat, waktu pengambilan data, dan metode penelitian.
5.	<p>a. Judul: Evaluasi Kesesuaian Penggunaan Antibiotik Empiris Terhadap <i>Clinical Outcome</i> Pada Pasien Rawat Inap <i>Febrile Neutropenia</i> di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Periode Juni 2016 -Februari 2017.</p> <p>b. Peneliti: Ismyama (2017)</p>	<p>a. Tempat : RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta</p> <p>b. Waktu : Juni 2016-Februari 2017</p> <p>c. Subjek : Pasien rawat inap dengan diagnosa <i>Febrile Neutropenia</i> dan menggunakan antibiotik.</p> <p>d. Metode : Observasional deskriptif analitik dengan desain <i>retrospective cohort</i></p> <p>e. Hasil : Tidak ada hubungan bermakna antara karakteristik pasien dengan <i>clinical outcome</i> ($P=0.578$). Nilai Cmin yang berada di atas MIC menunjukkan bahwa profil farmakokinetik antibiotik empiris berpengaruh terhadap <i>clinical outcome</i> pasien <i>Febrile Neutropenia</i>.</p>	Tempat, waktu pengambilan data, subyek, dan metode penelitian.

Perbedaan penelitian ini dengan beberapa penelitian terdahulu pada tabel 1 terletak pada tujuan penelitian. Tujuan penelitiannya adalah untuk mengetahui prevalensi bakteri ESBL, evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya yang dihubungkan dengan luaran klinis pasien

dengan infeksi suspek ESBL yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis :

Dapat digunakan sebagai sumber referensi dan acuan untuk penelitian selanjutnya terkait prevalensi bakteri ESBL dan evaluasi kesesuaian antibiotik definitif pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

2. Manfaat praktis :

a. Bagi Farmasi

Menjadi sumber informasi untuk mengetahui prevalensi bakteri ESBL dan evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai parameter farmakokinetik antibiotiknya pada pasien dengan infeksi suspek ESBL.

b. Bagi Peneliti

Memberikan pengetahuan terkait kesesuaian antibiotik definitif pada pasien dengan infeksi suspek ESBL rawat inap beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya.

c. Bagi Rumah Sakit

Sebagai sumber informasi terkait prevalensi bakteri ESBL dan evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya yang dihubungkan dengan luaran klinis pasien.

E. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui prevalensi bakteri ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.
2. Mengetahui hasil evaluasi kesesuaian antibiotik definitif pada pasien dengan suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.
3. Mengetahui nilai prediksi parameter farmakokinetik antibiotik definitif pada pasien dengan infeksi suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.
4. Mengetahui hubungan nilai prediksi parameter farmakokinetik antibiotik definitif terhadap luaran klinis pada pasien dengan infeksi suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. ESBL

a. Definisi

Bakteri penghasil ESBL merupakan kuman yang memproduksi enzim yang dapat menghidrolisis penisilin, sefalosporin generasi pertama, kedua, ketiga dan aztreonam (kecuali cefamicin dan carbapenem) dimana aktivitas enzim dapat dihambat oleh penghambat β lactam. Gen pengkode ESBL berada di plasmid yang mudah dipindahkan ke kuman lain sehingga terjadi penyebaran resistensi. Sefalosporin generasi ketiga yang dipasarkan tahun 1980-an semula ditujukan untuk mengatasi kuman resisten penghasil β -lactamase, mempunyai efek nefrotoksik yang lebih kecil dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin sehingga lebih disenangi dan banyak digunakan. Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam secara luas diduga menjadi penyebab utama terjadinya mutasi sehingga muncul kuman ESBL. Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa kuman ESBL menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kuman non-ESBL (Blomberg, 2005; Nathisuwan dkk., 2001; Paterson dan Bonomo, 2005).

Kuman yang paling banyak memproduksi ESBL adalah kuman *family Enterobacteriaceae*, berikut daftar bakteri yang masuk dalam *family Enterobacteriaceae* yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 2. Daftar bakteri family *Enterobacteriaceae* (Versalovic dkk, 2011) .

No	Nama Bakteri	No	Nama Bakteri
1	<i>Averyella dalhousiensis</i>	8	<i>Klebsiella</i>
2	<i>Citrobacter</i>		<i>Klebsiella granulomatis</i>
	<i>Citrobacter amalonaticus</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Citrobacter braakii</i>		<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Citrobacter farmeri</i>		<i>Klebsiella singaporensis</i>
	<i>Citrobacter freundii</i>		<i>Klebsiella variicola</i>
	<i>Citrobacter koseri</i>	9	<i>Pantoea agglomerans</i>
	<i>Citrobacterdiversus</i>	10	<i>Photorhabdus</i>
	<i>Citrobacterrodentium</i>		<i>Photorhabdus asymbiotica</i>
	<i>Citrobactersedlakii</i>		<i>Photorhabdus luminescens</i>
	<i>Citrobacteritrobacter werkmanii</i>	11	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
	<i>Citrobacteryoungae</i>	12	<i>Proteus</i>
	<i>Citrobactergillenii</i>		<i>Proteus hauseri</i>
	<i>Citrobactermurliniae</i>		<i>Proteus mirabilis</i>
3	<i>Cronobacter</i>		<i>Proteus myxofaciens</i>
	<i>Cronobacter sakazakii</i>		<i>Proteus penneri</i>
	<i>Cronobacter dublinensis</i>		<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Cronobacter malonaticus</i>	13	<i>Providencia</i>
	<i>Cronobacter muyjensii</i>		<i>Providencia alcalifaciens</i>
	<i>Cronobacter turicensis</i>		<i>Providencia burhodogranariea</i>
4	<i>Enterobacter aerogenes</i>		<i>Providencia heimbachae</i>
	<i>Enterobacter agglomerans</i>		<i>Providencia rettgeri</i>
	<i>Enterobacter amnigenus</i>		<i>Providencia stuartii</i>
	<i>Enterobacter asburiae</i>		<i>Providencia vermicola</i>
	<i>Enterobacter asburiae / Enterobacter taylorae</i>	14	<i>Raoultella</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>		<i>Raoultella ornithinolytica</i>
	<i>Enterobacter cowanii</i>		<i>Raoultella planticola</i>
	<i>Enterobacter gergoviae</i>		<i>Klebsiella terrigena</i>
	<i>Enterobacter hormaechei</i>	15	<i>Serratia</i>
	<i>Enterobacter kobei</i>		<i>Serratia entomophila</i>
	<i>Enterobacter ludwigii</i>		<i>Serratia ficaria</i>
	<i>Enterobacter nimipressuralis / Enterobacter oryzae</i>		<i>Serratia fonticola</i>
	<i>Enterobacter pulveris</i>		<i>Serratia grimesii</i>
	<i>Enterobacter pyrinus</i>		<i>Serratia liquefaciens</i>
	<i>Enterobacter radicincitans</i>		<i>Serratia marcescens</i>

No	Nama Bakteri	No	Nama Bakteri
	<i>Enterobacter turicensis</i> <i>Enterobacter helveticus</i>		<i>Serratia odorifera</i> <i>Serratia plymuthica</i>
5	<i>Escherichia coli</i>		<i>Serratia proteamaculans</i>
6	<i>Hafnia alvei</i>		<i>Serratia rubidaea</i>
7	<i>Morganella</i>		<i>Serratia nematodiphila</i>
	<i>Morganella morganii</i> <i>Morganella psychrotolerans</i>		<i>Serratia ureilytica</i>

b. Faktor resiko

Banyak survei dilakukan untuk merancang kontrol kasus untuk identifikasi faktor risiko kolonisasi dan infeksi dengan strain produser ESBL. Pasien yang berisiko tinggi terkontaminasi dengan ESBL adalah mereka yang memiliki parah penyakit dan rawat inap yang berkepanjangan. Panjang median rawat inap sebelum pengumpulan strain positif untuk produksi ESBL berkisar antara 11 hingga 67 hari. Penggunaan antibiotik dalam jumlah besar juga merupakan faktor risiko untuk ESBL. Selanjutnya yang kuat korelasi terbukti antara menggunakan seftazidim dan frekuensi strain resisten seftazidim di bangsal rumah sakit yang sama. Faktor risiko lainnya disebutkan dalam literatur adalah lama tinggal di rumah sakit, tinggal di panti jompo atau fasilitas perawatan jangka panjang, kondisi medis yang mendasari, operasi baru-baru ini, hemodialisis, dan juga penggunaan antibiotik sebelumnya, tidak hanya kuinolon dan sefalosporin generasi ketiga, tetapi juga kotrimoksazol, aminoglikosida, dan metronidazol (Ghafourian dkk, 2015).

c. Komplikasi Infeksi

Infeksi bakteri yang melibatkan ESBL diketahui menyebabkan beberapa kondisi kesehatan yang terkait (Huizen, 2017). Komplikasi dan gejala umum yang menyertai infeksi bakteri meliputi:

i. Diare

Bakteri penghasil ESBL adalah *Enterobacteriaceae*, famili bakteri yang biasanya hidup di saluran pencernaan tanpa menyebabkan infeksi. Untuk alasan ini, banyak infeksi terkait ESBL mengiritasi lapisan gastrointestinal. Ketika tubuh mengalami infeksi, sistem kekebalan tubuh juga mendorong peningkatan metabolisme dan pembuangan kotoran, menyebabkan diare. Gejala umum diare termasuk: buang air besar lebih dari 3 kali dalam sehari, tinja berdarah, kembung, demam, kram perut, dan kehilangan selera makan (Huizen, 2017).

ii. Infeksi kulit

Infeksi bakteri pada luka dapat menyebabkan kulit menjadi merah dan bengkak. Cairan juga bisa merembes keluar dari luka. Beberapa infeksi bakteri internal juga dapat menyebabkan gejala-gejala dermatologis, termasuk benjolan merah yang timbul (Huizen, 2017).

iii. Pneumonia

Pneumonia terjadi ketika bakteri menginfeksi paru-paru dan saluran pernapasan. Gejala umum pneumonia meliputi: batuk, sering

disertai dahak atau lendir tebal, sulit bernafas, kelelahan atau kelelahan yang tak dapat dijelaskan, sesak napas, demam dan menggigil, berkeringat dan gemetar, mual dan muntah, diare, dan suhu tubuh rendah (Huizen, 2017).

iv. Infeksi saluran kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) terjadi ketika pertumbuhan bakteri berkembang di saluran kemih. Gejala umum ISK termasuk: kebutuhan untuk buang air kecil meningkat, sensasi terbakar saat buang air kecil, gatal, sensasi terbakar di wilayah genital (Huizen, 2017).

v. Sepsis

Sepsis terjadi ketika infeksi yang menyebabkan sistem kekebalan bereaksi berlebihan, melepaskan zat kimia ke dalam aliran darah yang memicu respons peradangan seluruh tubuh. Sepsis mengancam jiwa dan dapat menyebabkan kegagalan organ dan kematian. Gejala umum sepsis termasuk: demam dan menggigil, mual dan muntah, merasa bingung dan bingung, dan sulit bernafas (Huizen, 2017).

d. Diagnosa

ESBL bisa sulit dideteksi karena mereka memiliki tingkat aktivitas yang berbeda terhadap berbagai sefalosporin. Dengan demikian, pilihan agen antimikroba yang akan diuji sangat penting. Sebagai contoh, satu enzim aktif dapat menghidrolisis seftazidim, menghasilkan konsentrasi