

HUBUNGAN ANTARA HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA YANG

DISEBABKAN OLEH *EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE*

PRODUCING *Escherichia coli* DENGAN CLINICAL OUTCOME PASIEN DI

RSDU Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum



Oleh:

Diandra Pradipta Tunjungsari

NIM : 165070100111059

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

itas Brow

2019



DAFTAR ISI
Judul.....
Halaman Pengesahan.....
Pernyataan Keaslian Tulisan.....
Kata Pengantar.....
Abstrak.....
Abstract.....
Daftar Isi.....
Daftar Tabel.....
Daftar Gambar.....
Daftar Lampiran.....
Daftar Singkatan.....

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....
1.2 Rumusan Masalah.....
1.2.1 Rumusan Masalah Khusus.....
1.3 Tujuan.....

2.2.5 Strukur Antigen.....	21
2.2.6 Uji Kepekaan Antibiotik.....	21
2.3 ESBL <i>producing Escherichia coli</i>.....	22
 2.3.1 Enzim ESBL.....	22
 2.3.1.1 Tipe-tipe Enzim ESBL.....	23
 2.3.1.2 Terapi.....	25
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
 3.1 Kerangka Konsep.....	26
 3.2 Hipotesis Penelitian.....	28
BAB 4 METODE PENELITIAN	
 4.1 Rancangan Penelitian.....	30
 4.2 Populasi Sampel Penelitian.....	30
 4.2.1 Pemilihan Sampel.....	30
 4.2.2 Populasi Penelitian.....	30
 4.2.3 Estimasi Besar Sampel.....	31
 4.3 Variabel Penelitian.....	33
 4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	33
 4.5 Instrumen Penelitian.....	34
 4.6 Definisi Operasional.....	34

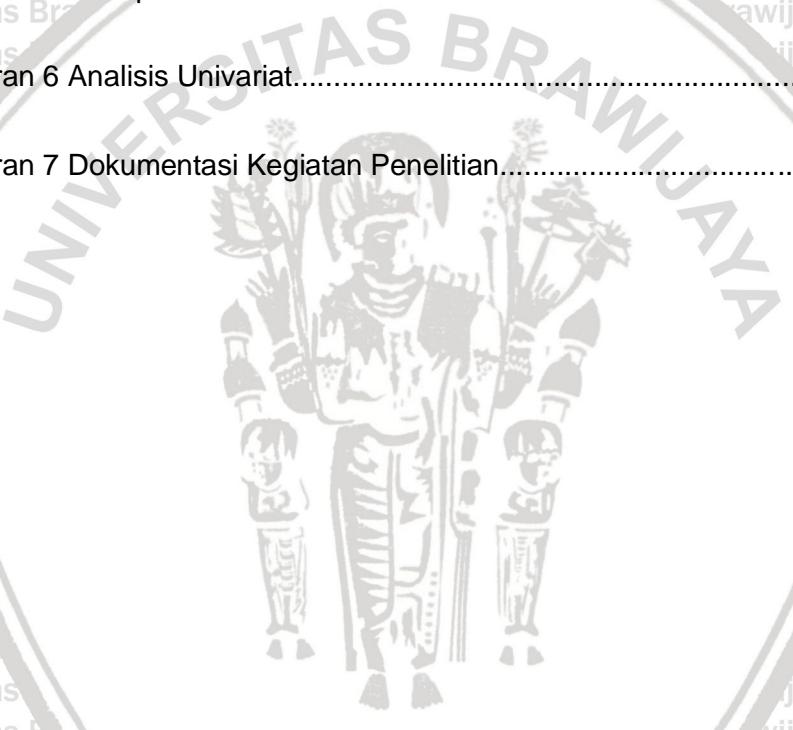
4.7 Analisis Data.....	36
4.8 Alur Penelitian.....	37
BAB 5 HASIL PENELITIAN & ANALISIS DATA	
5.1 Hasil Penelitian.....	38
5.2 Analisis Data.....	46
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Analisis Hubungan antara Hospital-Acquired Pneumonia (HAP) yang disebabkan oleh <i>Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)</i> producing <i>Escherichia coli</i> dengan clinical outcome.....	48
6.2 Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB 7 KESIMPULAN & SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	54
7.2 Saran.....	55
Daftar Pustaka.....	58
Lampiran.....	67

**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Antibiotik Antipseudomonas.....	12
Tabel 2.2 Cephalosporins generasi ketiga.....	15
Tabel 2.3 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).....	16
Tabel 5.1 Data klinis dan laboratoris pada 43 pasien HAP.....	40
Tabel 5.2 Diagnosis indikasi masuk rumah sakit pada 43 Pasien HAP	41
Tabel 5.3 Analisis Univariat <i>Clinical outcome</i> Pasien <i>Hospital-Acquired Pneumonia</i> yang disebabkan oleh <i>ESBL producing Escherichia coli</i>	44



	DAFTAR LAMPIRAN
Lampiran 1 Kelaikan Etik.....	66
Lampiran 2 Permohonan Izin Penelitian.....	67
Lampiran 3 Izin penelitian.....	68
Lampiran 4 Surat Keterangan Bebas Plagiasi.....	69
Lampiran 5 Rekap Data Pasien.....	70
Lampiran 6 Analisis Univariat.....	72
Lampiran 7 Dokumentasi Kegiatan Penelitian.....	78





DAFTAR SINGKATAN

HAP: Hospital-acquired pneumonia

VAP : Ventilator Associated Pneumonia

ESBL : Extended Spectrum Beta Lactamase

BSI : *Bloodstream infections*

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment



Pradipta, Diandra. 2019. **HUBUNGAN ANTARA HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA YANG DISEBABKAN OLEH EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING *Escherichia coli* DENGAN CLINICAL OUTCOME PASIEN DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG.** Tugas Akhir, Progam Sudi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Pembimbing: (1) dr. Dewi Santosaningsih, M.Kes., Ph.D (2) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp.P.

ABSTRAK

Pneumonia yang muncul dalam 48 jam atau lebih setelah mengalami perawatan di rumah sakit disebut *Hospital-acquired pneumonia* (HAP). Di Indonesia case fatality rate HAP lebih tinggi daripada *community acquired pneumonia*. Penggunaan antibiotik golongan cephalosporins generasi ketiga pada pasien HAP yang disebabkan oleh *Escherichia coli* memicu terjadinya HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli*. *Clinical outcome* dari infeksi oleh bakteri multiresisten tersebut meliputi: mortalitas, perpanjangan *length of stay*, perpanjangan durasi penggunaan cephalosporins generasi ketiga dan perburukan klinis. Belum ada publikasi tentang hubungan antara HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli* dengan *clinical outcome* di RSUD Dr Saiful Anwar Malang. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui adanya hubungan antara HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli* dengan *clinical outcome* pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional dengan desain *case-control study* dengan jumlah sampel 15 kasus dan 28 kontrol. Hasil analisis univariat menunjukkan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli* tidak berhubungan secara bermakna dengan mortalitas, LOS, durasi penggunaan cephalosporins generasi ketiga dan perburukan ($p = 0,309$; $p = 0,441$; $p = 0,062$; $p = 0,392$). Case fatality rate HAP yang disebabkan *ESBL producing Escherichia coli* pada pasien usia lebih dari 60 tahun lebih tinggi dibandingkan dengan non *ESBL producing Escherichia coli* ($p = 0,029$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara kejadian HAP yang disebabkan *ESBL producing Escherichia coli* dengan *clinical outcome*, namun tingkat keparahannya lebih tinggi pada pasien usia lanjut.

Kata kunci: *Hospital Acquired Pneumonia, Extended Spectrum Beta Lactamase, Escherichia coli*

Pradipta, Diandra. 2019. **HUBUNGAN ANTARA HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA YANG DISEBABKAN OLEH EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING *Escherichia coli* DENGAN CLINICAL OUTCOME PASIEN DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG.** Tugas Akhir, Progam Sudi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Pembimbing: (1) dr. Dewi Santosaningsih, M.Kes., Ph.D (2) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp.P.

ABSTRACT

Pneumonia that appears within 48 hours or more after undergoing treatment in a hospital is called Hospital-acquired pneumonia (HAP). In Indonesia, case fatality rate HAP is more high than community acquired pneumonia. The use of third-generation cephalosporins antibiotics in patients with HAP caused by *Escherichia coli* triggers the occurrence of HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli*. Clinical outcomes of infections by these multiresistant bacteria include: mortality, extended length of stay, extended duration of use of third generation cephalosporins and clinical deterioration. There is no publication yet about the relationship between HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli* with clinical outcome at RSUD Dr Saiful Anwar Malang. The purpose of this study was to determine the relationship between HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli* with the clinical outcome of patients in Dr. Saiful Anwar Malang. The research uses an observational analytical design with case-control study with 15 cases of samples and 28 controls. The results of the univariate analysis showed that the HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli* was not related meaningfully with mortality, LOS, the duration of third-generation cephalosporins and the clinical decay ($p = 0.309$; $p = 0.441$; $p = 0.062$; $p = 0.392$). The case fatality rate of HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli* in patients over 60 years of age is higher compared to non-ESBL products. The conclusion of this study is that there is no relationship between the incidence of HAP due to ESBL producing *Escherichia coli* with clinical outcome, but the severity is higher in older patients.

Key words: Hospital Acquired Pneumonia, Extended Spectrum Beta Lactamase, *Escherichia coli*



1.1 Latar Belakang

Hospital-acquired pneumonia (HAP) merupakan radang paru yang terjadi setelah 48 jam pada pasien rawat inap di rumah sakit sehingga HAP merupakan salah satu bentuk *Healthcare Associated Infections* (HAIs) (Weinberger *et al.*, 2013). Adanya infiltrasi paru yang disebabkan oleh suatu infeksi disertai dengan onset demam, sputum yang purulen, leukositosis dan penurunan dalam oksigenasi merupakan kriteria diagnosis pneumonia agar dapat ditegakkan (ATS/IDSA, 2005).

Di Amerika Serikat penderita HAP sebanyak 43% dari 379 pasien, sementara itu di Amerika Latin sebanyak 11,4% dari 379 pasien yang menderita HAP (Quartin *et al.*, 2013). Kejadian baru (*incidence*) HAP di Asia telah terjadi sebanyak 5 hingga 20 kasus per 1000 pasien masuk rumah sakit (Chawla, 2008). Di Indonesia kejadian *Community acquired-pneumonia* (CAP) dan HAP berturut-turut sebanyak 988 dan 538 kasus dari total 100.0000 pasien yang mengalami rawat inap (Azmi, 2016).

Pada umumnya HAP disebabkan oleh bakteri basil gram negatif misalnya: *Escherichia coli* dan bakteri kokus gram positif misalnya: *Staphylococcus aureus* (Sethi, 2017). Analisis mikrobiologi menunjukkan sebanyak 5,6% dari 88 pasien HAP disebabkan oleh *Escherichia coli* di rumah sakit internasional Shifa, Islamabad Pakistan (Imran, 2016). Menurut penelitian multicenter 9 negara di Eropa, prevalensi *Extended-spectrum beta lactamase*



Uni (ESBL) *producing Escherichia coli* untuk menjadi patogen HAIs sebesar 8,3%

(Cheng et al., 2016).

Tingginya angka penggunaan antibiotik spektrum luas menyebabkan infeksi oleh resistensi antibiotik sulit untuk diobati. Resistensi antibiotik salah satunya disebabkan oleh produksi enzim *extended spectrum beta lactamase*

(ESBL) pada bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* (Cheng et al.,

2016). Kemampuan ESBL yang mampu menghidrolisis cincin beta laktam dari obat ceftazidime, cefotaxim, maupun aztreonam merupakan suatu mekanisme terjadinya resistensi antibiotik (Jawetz et al, 2013).

Outcome pasien HAP yaitu perawatan di *intensive care unit* (ICU) dengan

penggunaan ventilasi sebesar 5,6% dari 108 pasien dan kematian selama

pengobatan sebesar 20,4% dari 22 pasien (Russell et al., 2016). Angka kematian

HAP sebesar 47,7% dari 346 pasien, sedangkan angka kematian pneumonia

oleh karena ESBL *producing Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*

sebesar 40% dari 111 pasien. Kejadian bakteremia pada pasien dengan

pneumonia yang disebabkan oleh ESBL *producing Enterobacteriaceae*

(*Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*) memiliki angka kematian sebesar

40% dari 111 pasien (Cheng et al., 2016). Kejadian HAP memberi dampak

memanjangnya *length of stay* (LOS) 7,9 hari lebih lama dibandingkan dengan

community-acquired pneumonia (CAP) yaitu 6,1 hari di Malaysia, Indonesia dan

Filipina (Azmi, 2016).

Data mengenai gambaran klinis dan *outcome* pasien HAP oleh karena

ESBL *producing Escherichia coli* di Indonesia belum tersedia secara terpisah dari

pasien pneumonia secara umum. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk

mengetahui hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL produksi

Escherichia coli dengan *clinical outcome* pasien mortalitas, LOS yang memanjang, durasi penggunaan cephalosporins generasi ketiga serta perburukan klinis selama pengobatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sehingga dapat membantu dalam hal penatalaksanaan yang tepat.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dituliskan, dapat dirumuskan suatu rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan *clinical outcome* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?

1.2.1 Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah terdapat hubungan antara HAP disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan mortalitas di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?
2. Apakah terdapat hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan LOS pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?
3. Apakah terdapat hubungan antara HAP disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan lama penggunaan cephalosporins generasi ketiga di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?
4. Apakah terdapat hubungan antara HAP disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan perburukan klinis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL

producing Escherichia coli dengan *clinical outcome* pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan antara HAP disebabkan oleh ESBL

producing Escherichia coli dengan mortalitas di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang.

2. Menganalisis hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL

producing Escherichia coli dengan LOS pasien di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang.

3. Menganalisis hubungan antara HAP disebabkan oleh ESBL

producing Escherichia coli dengan lama penggunaan

cephalosporins generasi ketiga di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang.

4. Menganalisis hubungan antara HAP disebabkan oleh ESBL

producing Escherichia coli dengan perburukan klinis di RSUD

Dr.Saiful Anwar Malang.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai referensi penelitian selanjutnya mengenai hubungan antara

HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan *clinical outcome* pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Untuk menunjang penatalaksanaan yang tepat pasien HAP disebabkan

oleh ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

2. Untuk mengevaluasi efektivitas terapi pasien HAP yang disebabkan oleh

ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang dilihat dari *outcome* pasien.

3. Tenaga kesehatan mampu mengetahui lebih awal *clinical outcome* pasien

HAP oleh karena ESBL *producing Escherichia coli* sehingga dapat memberikan terapi yang tepat.

4. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dokumen atau bahan bacaan

untuk menambah pengetahuan bagi mahasiswa mengenai kasus HAP sehingga mampu menerapkan ilmu yang didapat untuk kepentingan orang banyak.

5. Dengan adanya penelitian ini dapat menjadikan peneliti lain pemicu untuk

melakukan penelitian serupa sehingga dapat diperoleh pengetahuan yang lebih mendalam mengenai hubungan HAP oleh karena ESBL

producing Escherichia coli dengan *clinical outcome* pasien.



TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hospital-acquired Pneumonia

Hospital-acquired pneumonia merupakan radang paru yang terjadi

setelah 48 jam pada pasien rawat inap di rumah sakit sehingga HAP merupakan salah satu bentuk HAIs (Weinberger et al., 2013).

2.1.1 Epidemiologi

Penelitian yang dilakukan di Eropa tengah, terdapat 330 pasien yang

terdiri dari 214 orang dengan hasil tes penemuan bakteri positif dan 116 orang

dengan hasil tes penemuan bakteri negatif atau saluran pernafasan atas dalam

keadaan normal. Dari 214 orang tersebut, 26 pasien mengalami early onset HAP

dan 175 orang mengalami late onset HAP (Herkel *et al.*, 2016). Kejadian HAP

dan Ventilator associated pneumonia (VAP) di rumah sakit Siriraj Bangkok

versity of Alberta Library | 2007 Library Month | 2008 Library Month

versità degli Studi di Roma "La Sapienza" - Università

116 pasien dewasa dengan rata-rata usia 70,5 tahun sebesar 70%. Dan 116
Universitas Jaya Univers

2.1.2 Etiologi

Penelitian di Jepang bertujuan untuk melihat perbedaan bakteri penyebab

HAP pada Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) dan pada metode cDNA library

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya

BALI positif terdapat bakteri dengan filamen bakteri yaitu *Staphylococcus aureus*, Universitas Brawijaya, Universitas Brawijaya, Universitas Brawijaya, Universitas Brawijaya

Pseudomonas aeruginosa dan *Escherichia coli* masing-masing 30,9%, 16,2%,

10,3% dari total 53 pasien. Sedangkan untuk metode *clone library* sebanyak 65

dari 68 pasien teridentifikasi adanya fenotip bakteri yaitu *Streptococci*,

Corynebacterium dan bakteri anaerob yang masing-masing 16.2%, 11.8%.

^a 10.3% dari total 65 pasien (Yatera *et al.*, 2017)

2.1.3 Faktor Risiko

Terdapat beberapa faktor risiko terjadinya HAP yaitu: usia diatas 60

tahun, jenis kelamin, komorbiditas, lama tinggal di rumah sakit, pemberian terapi

Universitas
university, Universitas Brunei Darussalam, Gurney Drive, 14330, Brunei Darussalam

a. Usia Lanjut

Penurunan jumlah lymphoid-biased HSC dan myeloid biased stem cell yang

Lebih mendominasi pada usia lanjut akan berpengaruh pada penurunan jumlah

The University of Alberta logo, featuring a stylized tree and the text "University of Alberta".

ser yang menstimulus antikorpi. Proliferasi dan apoptosis pada sel B dan sel T

tersebut mengalami perubahan yang berarti. Hal ini menyebabkan fungsi elektro

sel B dan sel T mengalami penurunan. Sel T CD4⁺ disebut sel T helper karena

membantu sel limfosit B memproduksi antibodi dan membantu sel fagosit

membunuh mikroba yang termakan. Sedangkan limfosit T CD8⁺ disebut sebagai

limfosit T sitotoksik karena melisikkan sel yang mengandung mikroba intraseluler.

Sel T CD4⁺ yang berfungsi untuk membatasi respon imun termasuk dalam

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya

TNF yang merupakan sifat proinflamasi juga berkurang (Rodriguez *et al.*, 2013; Universitas Brawijaya, Universitas Brawijaya, Universitas Brawijaya, Universitas Brawijaya)

Putri et al, 2014; Abbas et al, 2016).

**b. Jenis kelamin**

Pada wanita, hormon esterogen berperan penting dalam proses reproduksi

maupun non-reproduksi (Cui *et al.*, 2013). Salah satu peran pentingnya yaitu

dapat mengaktifkan *makrofag nitric oxide synthase-3* di paru dan apabila

makrofag ini diaktifkan, maka akan meningkatkan aktivitas untuk membunuh

bakteri, bacterial clearance dan host survival (Yang *et al.*, 2014).

c. Lama rawat inap

Pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit lebih lama, semakin berisiko

untuk terpapar mikroorganisme patogen yang jarang ditemukan di masyarakat

yaitu mikroorganisme yang resisten terhadap berbagai antibiotik. Mikroorganisme

seperti gram negatif merupakan penyebab terjadinya HAP, mikroorganisme ini

banyak terdapat di lingkungan pelayanan kesehatan yang transmisinya sering

terjadi melalui kontak tangan petugas pelayanan kesehatan dengan pasien

(Melati, 2014).

d. Riwayat penyakit penyerta

Riwayat penyakit penyerta yang merupakan faktor risiko HAP meliputi:

Chronic kidney disease (CKD), diabetes melitus dan *cardiovascular accident*.

Chronic kidney disease terjadi oleh karena kerusakan nefron ginjal sehingga

fungsi ginjal mengalami penurunan yang menetap dan kronis (Rosyid *et al.*,

2013). Terjadi penurunan jumlah sel *Polymorphonuclear neutrophilic leukocyte*

(PMN), monosit, immunoglobulin, glikolisis dan gangguan dalam hal *cell*

mediated immunity sehingga pasien akan mengalami kerusakan jaringan akibat

inflamasi atau infeksi (Widyastuti *et al.*, 2016). Batuk merupakan refleks

pertahanan normal untuk melindungi saluran pernapasan dan paru. Namun

batuk bisa menjadi tidak efektif dan membahayakan mukosa jalan napas pada

pasien stroke hemiparesis akut. Pasien ini mengalami gangguan pada aliran batuk, sehingga berpotensi terjadinya kolonisasi bakteri (Polverino, 2012 ; Ward et al., 2017)

e. Resistensi antibiotik

Mekanisme utama resistensi obat golongan beta-laktam adalah hidrolisis cincin beta-laktam yang diperankan oleh enzim beta-lactamase (terutama Extended spectrum beta lactamase) sehingga antibiotik yang diberikan tidak efektif. Afinitas enzim beta-laktamase lebih tinggi terhadap obat dibandingkan afinitas obat tersebut terhadap sel target. Walaupun tanpa induksi dari penggunaan antibiotik beta laktam, enzim beta-laktamase terus diproduksi oleh mikroorganisme gram negatif (Amelia., 2016; Satari, 2011; Shaikh et al., 2015).

f. Oral hygiene

Harus dilakukan intervensi untuk mengatasi faktor risiko HAP. Bentuk intervensinya yaitu menjaga kebersihan mulut (Ewan et al., 2015). Berdasarkan protokol CDC, mulut pasien harus dibersihkan menggunakan chlorhexidine gluconate 2-4% setiap 4 jam atau dalam sehari bisa dilakukan 6 kali (Kanzigg et al., 2016)

2.1.4 Patofisiologi

Pneumonia dapat terjadi karena adanya proliferasi bakteri patogen sehingga menyebabkan radang pada paru. Bakteri tersebut dapat memasuki badan host melalui berbagai cara, umumnya saat proses aspirasi dari orofaring.

Aspirasi dengan sedikit volume sering terjadi saat pasien tidur, usia lanjut maupun adanya penurunan kesadaran. Penyebaran melalui darah jarang terjadi.



Pada hidung terdapat konka dan rambut berperan untuk menangkap partikel besar yang masuk saat proses respirasi sebelum masuk ke saluran pernafasan bawah. Terdapat struktur di saluran pernafasan bawah yaitu cabang dari *tracheobronchial* yang menangkap partikel tersebut apabila melewati saluran pernafasan bawah. Disaat yang sama, lapisan mukosa membantu untuk membersihkan maupun membunuh patogen tersebut. Namun demikian, terdapat mekanisme untuk perlindungan dari aspirasi yaitu reflek gag dan batuk. Selain mekanisme tersebut, juga terdapat flora normal orofaring yang dapat mencegah menempelnya bakteri pada saluran pernafasan sehingga dapat mengurangi risiko radang paru.

Apabila mikroorganisme yang masuk dalam saluran pernafasan cukup kecil, sehingga mampu melewati alveolus maka makrofag dinilai cukup efisien untuk membunuh bakteri tersebut. Dalam perannya makrofag dibantu oleh surfaktan, protein A dan protein D sebagai protein lokal. Namun demikian, saat mikroorganisme yang mampu melewati alveolus sangat banyak menyebabkan kapasitas makrofag untuk membunuh bakteri tidak maksimal sehingga terjadi proses inflamasi paru.

Pelepasan mediator inflamasi merupakan tanda bahwa proses peradangan mulai terjadi. Demam oleh karena pelepasan *Interleukin (IL-1)* dan *tumor necrosis factor (TNF)*. Adanya peningkatan leukosit di daerah radang disebabkan oleh *chemokines* seperti IL-8 dan *granulocyte colony-stimulating factor*. Lepasnya mediator inflamasi tersebut menyebabkan kebocoran pada kapiler alveolus ditandai dengan adanya infiltrat pada foto radiologis. *Hypoxemia* akan terjadi apabila bakteri patogen mengganggu vasokonstriksi alveolus (Loscalzo, 2013).



2.1.5 a Diagnosis

Berdasarkan CDC penegakan diagnosis HAP yaitu:

1. Radiologi, >2 kali foto dada dengan hasil setidaknya terdapat 1 diantara

a. Infiltrasi baru atau progresif

b. Konsolidasi

c. Kavitali

2. Klinikal, setidaknya terdapat 1 diantara

a. Demam $>38^{\circ}\text{C}$

b. Leukopenia $<4000/\text{mm}^3$

c. Leukositosis $>12000/\text{mm}^3$

d. Gangguan status mental pada usia >70 tahun dengan penyebab yang

tidak diketahui pada usia tua, disertai setidaknya 2 diantara: adanya

perubahan karakteristik sputum, dyspnea/tachypnea, napas bronkial,

pertukaran gas pernapasan yang memburuk (Imran et al., 2016).

Untuk diagnosis pneumonia pada pasien dewasa dapat melakukan

pemeriksaan *Lung ultrasound* (LUS) yang telah dinilai baik (Chavez et al., 2014).

2.1.6 Terapi

Terapi pertama yang diberikan pada pasien HAP adalah pemberian

antibiotik empiris intravena selanjutnya diikuti dengan terapi suportif seperti

resusitasi cairan, pemberian oksigen, pemberian obat bronkodilator jika terdapat

bronkospasme serta kontrol demam dan nutrisi (DiPiro et al., 2015).

Berdasarkan penilaian risiko terhadap patogen *Multi drug resistant* (MDR)

dan mortalitas, pasien dengan risiko rendah terhadap patogen MDR dan

mortalitas maka diberikan antibiotik monoterapi seperti: Ertapenem, ceftriaxone,

cefotaxime, moxifloxacin atau lecofloxacin. Sedangkan pasien dengan risiko tinggi terhadap patogen MDR dan risiko mortalitas >15% maka pilihan terapi yang dapat diberikan adalah antipseudomonal cephalosporin/ antipseudomonal carbapenem/ *beta-lactamase* inhibitor ditambah antipseudomonal fluoroquinolone/ aminoglikosida+vancomycin/linezolid (Patel, S., 2016; Torres *et al.*, 2017).

Pemilihan antibiotik empiris pada pasien HAP oleh *Pseudomonas*

aeruginosa dan bakteri gram negatif lainnya yaitu (Soepandi, 2018):

- Pasien HAP yang memiliki faktor risiko infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan bakteri gram negatif lainnya yang mempunyai riwayat penggunaan antibiotik IV dalam 90 hari terakhir atau memiliki risiko tinggi mengalami kematian (menggunakan alat bantu mekanis akibat HAP atau syok sepsis) disarankan pemberian 2 jenis antibiotik antipseudomonal dari 2 golongan yang berbeda.

Tabel 2.1 Antibiotik Antipseudomonal

Penicilin antipseudomonas	Cephalosporins	Karbapenem	Monobaktam
-Piperasilin- tazobaktam 4,5mg IV per 6 jam	-Cefepime 2 g IV per 8 jam	-Imipenem 500 mg IV per 6 jam	-Aztreonam 2 g IV per 8 jam

Sumber : (Soepandi, 2018)



o Aminoglikosida sebaiknya dihindari mengingat dapat merusak jaringan paru, toksitas tinggi (nefrotoksik dan ototoksik) apabila antibiotik alternatif sudah adekuat.

2.1.7 Clinical Outcome

Berdasarkan penelitian sebelumnya, *clinical outcome* pasien HAP yaitu

perawatan di Intensive care unit (ICU) dengan penggunaan ventilasi sebesar

5,6% dari 108 pasien dan kematian selama pengobatan sebesar 20,4% dari 22

pasien (Russell *et al.*, 2016). Angka kematian HAP sebesar 47,7% dari 346

pasien. Sedangkan angka kematian pneumonia oleh karena ESBL producing

Escherichia coli dan *Klebsiella pneumoniae* sebesar 40% dari 111 pasien (Cheng

et al., 2016). Kejadian HAP memberi dampak memanjangnya length of stay

(LOS) dibandingkan dengan community-acquired pneumonia (CAP) di Malaysia,

Indonesia dan Filipina (Azmi, 2016).

a) Mortalitas

Pada saat mikroorganisme yang melewati alveolus sangat banyak sehingga

makrofag tidak mampu untuk membunuh bakteri secara maximal, maka proses

peradangan pada paru dapat terjadi. Apabila peradangan terus berlanjut, akan

menyebabkan beberapa komplikasi seperti abses paru, efusi pleura, sepsis dan

dapat terjadi kematian (Loscalzo, 2013). Selain itu, meningkatnya infeksi

nosokomial pada pasien pasca syok akan berpeluang besar terjadi

kematian dengan menurunnya mitogen yang meng-*induced* limfosit dan

meningkatnya produksi IL-10 yang merupakan anti inflamasi (Guignant *et al.*,

2011).

**b) Length of Stay (LOS)**

Meningkatnya LOS disebabkan salah satunya oleh karena pemberian asupan

nutrisi yang kurang saat pasien dirawat di rumah sakit (Lim *et al.*, 2012).

Kurangnya asupan nutrisi merupakan penyebab utama gangguan akibat

penurunan sistem kekebalan tubuh. Asupan makanan yang kurang memadai

menyebabkan turunnya berat badan, invasi oleh patogen dan menurunnya

kekebalan tubuh. Invasi oleh patogen saat kurangnya asupan makanan akan

lebih mudah dan mengakibatkan LOS memanjang. Vitamin A berperan dalam

menjaga integritas epitel saluran pernapasan dan traktus gastrointestinal.

Sehingga defisiensi vitamin A juga berkontribusi untuk terjadinya infeksi saluran

pernapasan (Katona, 2008).

c) Durasi penggunaan cephalosporins generasi ketiga

Cephalosporins merupakan antibiotik golongan betalaktam yang dibagi

menjadi 3 generasi berdasarkan aktivitas terhadap antimikroba dan urutan

pembuatannya, yaitu cephalosporins generasi pertama, kedua dan ketiga. Sama

seperti antibiotik golongan betalaktam yang lain, mekanisme kerja antibitoik ini

dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba (Freddy *et Sulistia*, 2008).

Cephalosporins generasi ketiga kurang aktif terhadap bakteriogram positif

dibandingkan dengan generasi pertama, akan tetapi jauh lebih aktif terhadap

bakteri golongan Enterobacteriaceae. Tabel 2.2 berikut ini menunjukkan secara

terperinci antibiotik cephalosporins generasi ketiga (Freddy *et Sulistia*, 2008).

Obat	Dosis	Waktu paruh (jam)	Ekskresi
Ceftriaxone	1-2g/hari IM atau IV	8	Urin
Ceftazidime	1-2g/hari IM atau IV tiap 8-12 jam	1,5	Urin
Cefoperazone	2-4g/hari IM atau IV	2	Saluran empedu

Sumber: Freddy et Sulistia, 2008

Reaksi alergi berupa syok anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria

merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian cephalosporins.

Reaksi coombs juga sering terjadi pada penggunaan cephalosporins dosis tinggi.

Walaupun jarang, depresi sumsum tulang terutama granulositopenia juga dapat

terjadi. Pemberian cephalosporins 4g/hari dapat menyebabkan nekrosis ginjal.

Diare dapat terjadi ketika pemberian cefoperazone karena eksresinya melalui

saluran empedu, sehingga dapat mengganggu flora normal usus (Freddy et

Sulistia, 2008).

Selain itu, cephalosporins juga dapat menyebabkan toksisitas pada ginjal

(nefritis interstisial, nekrosis tubular). Cephalosporins mempunyai kandungan



System	Score				
	0	1	2	3	4
Pernapasan	≥ 400 (53,3)	≤ 400 (53,3)	>300 (40)	<200 (26,7) dengan alat bantu pernafasan	<100 (13,3) dengan alat bantu pernafasan
Koagulasi	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Platelet x					

Tabel 2.3 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Universitas Brawijaya Uni methylthiotetrazole, sehingga dapat menyebabkan hipoprothrombinemia dan gangguan perdarahan (Katzung, 2017)

d) Perburukan klinis

Perburukan klinis dapat dilihat dari kenaikan skor SOFA di awal dan di akhir.

Skor SOFA berperan untuk mengidentifikasi terjadinya sepsis. Sepsis adalah disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa yang dapat terjadi oleh karena respon tubuh terhadap infeksi mengalami disregulasi (Marik, dan Taeb, 2017).

Dapat dikatakan subjek tersebut mengalami sepsis atau syok sepsis apabila peningkatan skor SOFA ≥ 2 (Irvan, Febyan, dan Suparto, 2018). Sepsis terjadi ketika respon inflamasi terhadap infeksi meningkat hingga respon fisiologis pada tubuh terganggu. Respon ini terkadang disebut juga sebagai respon inflamasi yg berlebihan. Adanya penumpukan bakteri menyebabkan respon inflamasi menyesuaikan dengan stimulus dari bakteri secara terus menerus dan tidak dapat dikompensasi pada pasien sepsis (Stearns Kurosawa *et al.*, 2011). Pada tabel 2.3 berikut ini komponen pada skor SOFA dan cara perhitungannya.

	$10^3/\mu\text{L}$	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Fungsi Hati	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9(102-204)	>12,0 (204)	Universitas Brawijaya
Bilirubin mg/dL	MAP ≥ 70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 atau dobutamine ¹	15 atau epinephrine $\leq 0,1$ or norepinephrine $\leq 0,1$	Dopamine >15 atau epinephrine >0,1 atau norepinephrine $>0,1$	Universitas Brawijaya
Fungsi Jantung	15	13-14	10-12	6-9	<6	Universitas Brawijaya
Pusat	Glasgow Coma Scale score					Universitas Brawijaya
Ginjal	Kreatinin mg/dL	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Universitas Brawijaya
	Pengeluaran urin ml/dL				<500	Universitas Brawijaya

^bdosis catecholamine diberikan dalam $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dalam 1 jam

Sumber: (Singer et al., 2016)

2.2 *Escherichia coli*

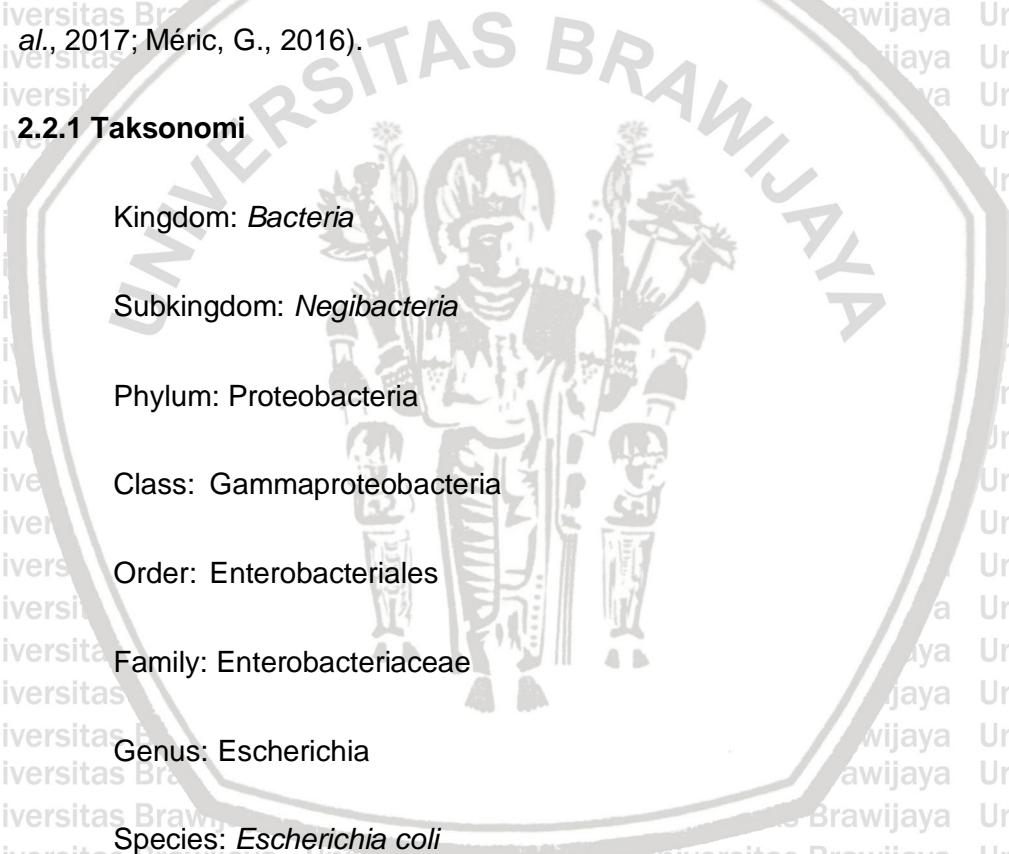
Escherichia coli merupakan organisme kelompok *Enterobacteriaceae*

yang merupakan flora normal pada tubuh manusia. Pembagian yang dilakukan

oleh Ewing menunjukkan bahwa *Escherichiae* sp. termasuk dalam *Tribe*

Enterobacteriaceae bersama dengan 1 genus lainnya yaitu *Shigella*. Pada manusia, patogen ini dapat menyebabkan infeksi saluran pernafasan bawah.





Bakteri tersebut dapat ditemukan di tanah, air maupun tumbuhan di dunia (Parija, 2012).

Genus *Escherichia* memiliki lima spesies yaitu *Escherichia coli*,

Escherichia fergusonii, *Escherichia hermanii*, *Escherichia vulneris* dan

Escherichia blattae (Parija, 2012). Awalnya, pada tahun 1885 seorang perintis

pediatri di Bavaria Jerman yang bernama Theodor Escherich menemukan bakteri

bacilli yang kemudian berganti nama menjadi bakteri *Escherichia coli* (Dunne et al., 2010).

al., 2017; Méric, G., 2016).

versity of Bari Università di Bari

2.2.1 Taksonomi

Kingdom: *Bacteria*

Subkingdom: *Negibacteria*

Phylum: Proteobacteria

Class: Gammaproteobacteria

Order: Enterobacteriales

Family: Enterobacteriaceae

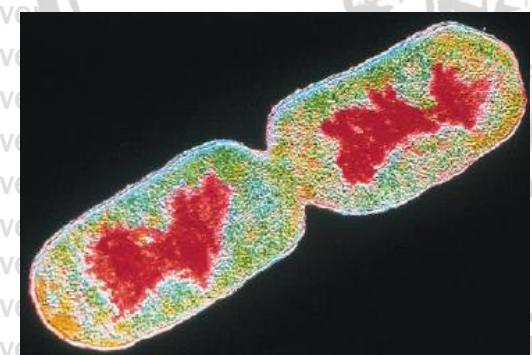
Genus: Escherichia

Species: *Escherichia coli*

Received (December, 4 th , 2018) from Intergrated Taxonomic

Information System (ITIS) on-line database (<https://www.itis.gov>)

2.2.2 Sifat biakan dan pertumbuhan

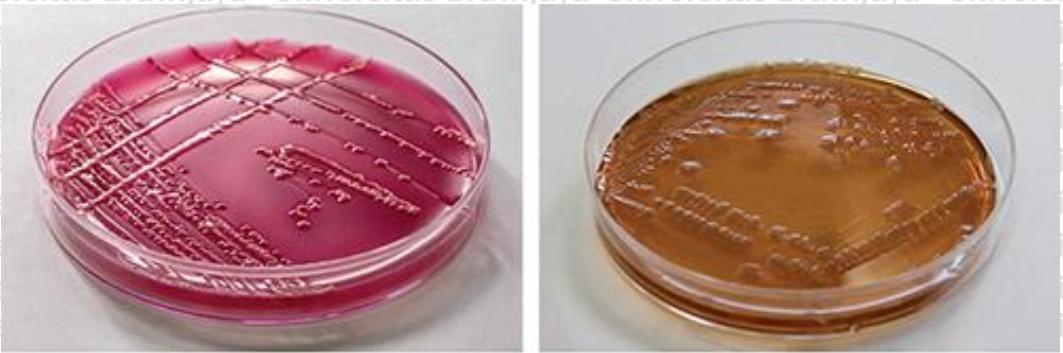


A



B

Gambar 2.1 Nukleus. A: DNA berwarna merah dengan mikrografi elektron. B: DNA selalu di dalam saat kromosom dihasilkan (Jawetz et al., 2013).



Gambar 2.2 Koloni *Escherichia coli* pada medium MacConkey agar (Barcella, 2016).

2.2.3 Faktor virulensi

Escherichia coli mempunyai endotoxin yang mampu memproduksi pili untuk menempel pada sel host dan berperan sebagai faktor virulensi extraintestinal (Tile, 2014).

2.2.4 Karakteristik Biokimia

Reaksi biokimia *Escherichia coli* adalah sebagai berikut (Parija, 2012):

1. Memfermentasi glukosa, manitol dan maltosa dengan memproduksi asam dan gas tetapi tidak dapat memfermentasi sukrosa.
2. Tidak dapat mengubah urea.
3. *Escherichia coli* merupakan indol methyl red (MR) positif, Voges proskauer (VP) dan sitras negatif.
4. Beberapa strain *Escherichia coli* dapat menghasilkan H₂S

2.2.5 Struktur Antigen

Serotype *Escherichia coli* mempunyai 3 grup antigen yaitu antigen O, antigen K dan antigen H. Antigen O berada pada permukaan luar membran,

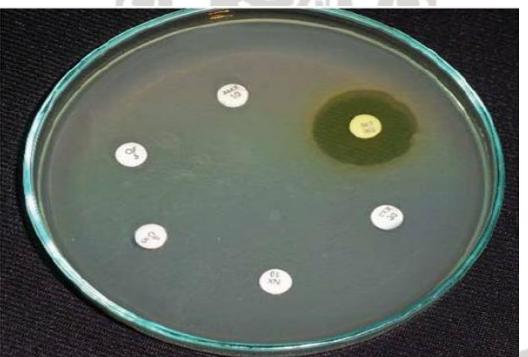
bersifat *Heat stable*. Antigen K bersifat *Heat labile*. Sifat *Heat labile* juga dimiliki oleh antigen H, selain itu antigen ini bersifat *Alcohol labile* pada flagelanya (Parija, 2012).

2.2.6 Uji Kepekaan Antibiotik

Berdasarkan CLSI untuk mengetahui tingkat sensitivitas antimikroba pada

Escherichia coli dapat menggunakan metode *Kirby-bauer disc diffusion* pada media *Mueller hinton agar*.

Antibiotik lini pertama untuk bakteri gram negatif adalah amoxycillin, cefotaxime, ciprofloxacin, cefixime, cotrimoxazole, norfloxacin, nitrofurantoin dan ofloxacin. Meropenem, chloramphenicol dan amikacin merupakan antibiotik lini kedua untuk bakteri gram negatif (Shrestha, 2012).



Gambar 2.3 *Escherichia coli* pada *Mueller hinton agar* (Shrestha, 2012)

Hasilnya nitrofurantoin, quinolone, meropenem, chloramphenicol serta amikacin memiliki sensitivitas terhadap *Escherichia coli* masing-masing sebesar 98,21%, 67,86%, 94,12% dan 88,24%. Namun demikian banyak bakteri gram



Uni negatif yang resisten terhadap amoxycillin dengan presentase sebesar 80,36% (Shrestha, 2012).

2.3 ESBL producing *Escherichia coli*

Extended-spectrum beta lactamase (ESBL) merupakan enzim yang

berdasarkan urutan homologinya termasuk dalam kelompok golongan asam

amino. Produksi dari enzim *Extended-spectrum beta lactamase* (ESBL)

menyebabkan mekanisme perlawanan terhadap pengobatan antimikroba yang

disebabkan oleh bakteri *Enterobacteriaceae* menjadi terhambat. Mekanisme ini

terjadi saat papapran bakteri yang menetap terhadap banyaknya *beta-lactam*

sehingga dapat merangsang mutasi *beta-lactam* pada bakteri. (Shaikh *et al.*,

2015). Analisis mikrobiologi menunjukkan sebanyak 5,6% dari 88 pasien HAP

disebabkan oleh *Escherichia coli* (Imran, 2016). Menurut penelitian multicenter di

9 negara Eropa, prevalensi ESBL producing *Escherichia coli* untuk menjadi

patogen HAIs sebesar 8,3% (Cheng *et al.*, 2016). Di Amerika serikat bagian

Tenggara, sebanyak 5,82% sampai 10,5% dari 1000 pasien per hari yang

mengalami ESBL producing *Escherichia coli* yang didapatkan dari 26 rumah

sakit. Tahun 2009 dan 2014 berturut-turut, sebanyak 65% dan 77% dari 26

rumah sakit memiliki pasien ESBL producing *Escherichia coli* lebih dari 1

(Thaden *et al.*, 2016).

2.3.1 Enzim ESBL

Extended-spectrum beta lactamase (ESBL) merupakan enzim beta

laktamase yang mampu menghidrolisis secara lebih luas cincin beta laktamase,

seperti cefotaksim, ceftriaxone dan ceftazidim serta aztreonam (*oxyimini-monobactam*). Dengan demikian, ESBL mempunyai sifat resistensi terhadap

Uni antibiotik golongan cephalosporins dan aksimino-monobaktam. Dalam keadaan tertentu, ESBL berasal dari gen TEM-1, TEM-2 atau SHV-1 dengan mutasi yang mampu mengubah konfigurasi asam amino pada beta laktamase ini. Antibiotik golongan beta laktamase sangat rentan terhadap hidrolisis oleh enzim-enzim jenis ESBL ini. Selain itu, enzim ESBL sering dikaitkan dengan plasmid DNA, plasmid ini mampu membuat enzim ESBL resisten terhadap antibiotik misalnya: aminoglikosida. Oleh karena itu, pemilihan antibiotik dalam pengobatan akibat mikroorganisme yang mampu menghasilkan ESBL sangat terbatas. Pilihan antibiotik untuk mikroorganisme penghasil ESBL yang dapat digunakan adalah carbapenem (Emery et Weymouth, 1997).

2.3.1.1 Tipe-tipe Enzim ESBL

2.3.1.1.1 TEM beta laktamase

Beta laktamase yang paling sering dijumpai pada mikroorganisme gram negatif yaitu TEM-1 (Cooksey et al, 1990). TEM 1 juga berperan dalam resistensi ampicilin dan penisilin pada infeksi yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae* dan *Neisseria gonorrhoeae*. Selain terdapat pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* TEM-1 beta laktamase juga dapat ditemukan pada mikroorganisme gram negatif lainnya. TEM-10, TEM-12 dan TEM-26 merupakan tipe yang paling umum di Amerika Serikat (Jacoby et Munoz-Price, 2005).

2.3.1.1.2 SHV beta laktamase

SHV beta laktamase paling sering dijumpai pada *Klebsiella pneumoniae*. Sebesar 20% SHV beta lactamase berperan dalam resistensi ampicilin. SHV-5 dan SHV-12 adalah variasi yang umum (Paterson et al., 2003)

2.3.1.1.3 CTX-M beta laktamase

Tipe ini mempunyai aktivitas yang lebih tinggi terhadap cefotaxime

daripada golongan *oxyimino-beta-lactam* lainnya seperti: ceftazidime, ceftriaxone

dan cefepime. CTX-M beta laktamase dapat ditemukan pada mikroorganisme

Salmonella enterica serovar *Typhimurium* dan *Escherichia coli*. Saat ini, terdapat

lebih dari 80 enzim CTX-M yang sudah diketahui. CTX-M-14, CTX-M-3, dan

CTX-M-2 adalah yang paling umum di Eropa Timur. Di Inggris, CTX-M15 paling

banyak ditemukan pada *Escherichia coli* (Woodford *et al.*, 2007).

2.3.1.1.4 OXA beta laktamase

OXA beta laktamase merupakan tipe ESBL yang jarang dijumpai. OXA beta

laktamase terutama ditemukan pada mikroorganisme *Pseudomonas aeruginosa*

dari Turki dan Prancis. Tipe ini mempunyai resistensi terhadap ampicilin dan

cephalothin, OXA-17 mempunyai resistensi terhadap cefotaxime dan cefepime

(Woodford *et al.*, 2007)..

2.3.1.1.5 Tipe yang Lainnya

ESBL yang dimediasi plasmid DNA lainnya seperti PER, VEB, GES, dan IBC

beta laktamase jarang dijumpai, namun dapat ditemukan pada mikroorganisme

Pseudomonas aeruginosa. Berdasarkan geografisnya, PER-1 ditemukan di Turki,

Prancis, dan Italia VEB-1 dan VEB-2 ditemukan di Asia Tenggara dan GES-1,

GES-2, IBC beta laktamase ditemukan di Afrika Selatan, Prancis, dan Yunani

(Woodford *et al.*, 2007).

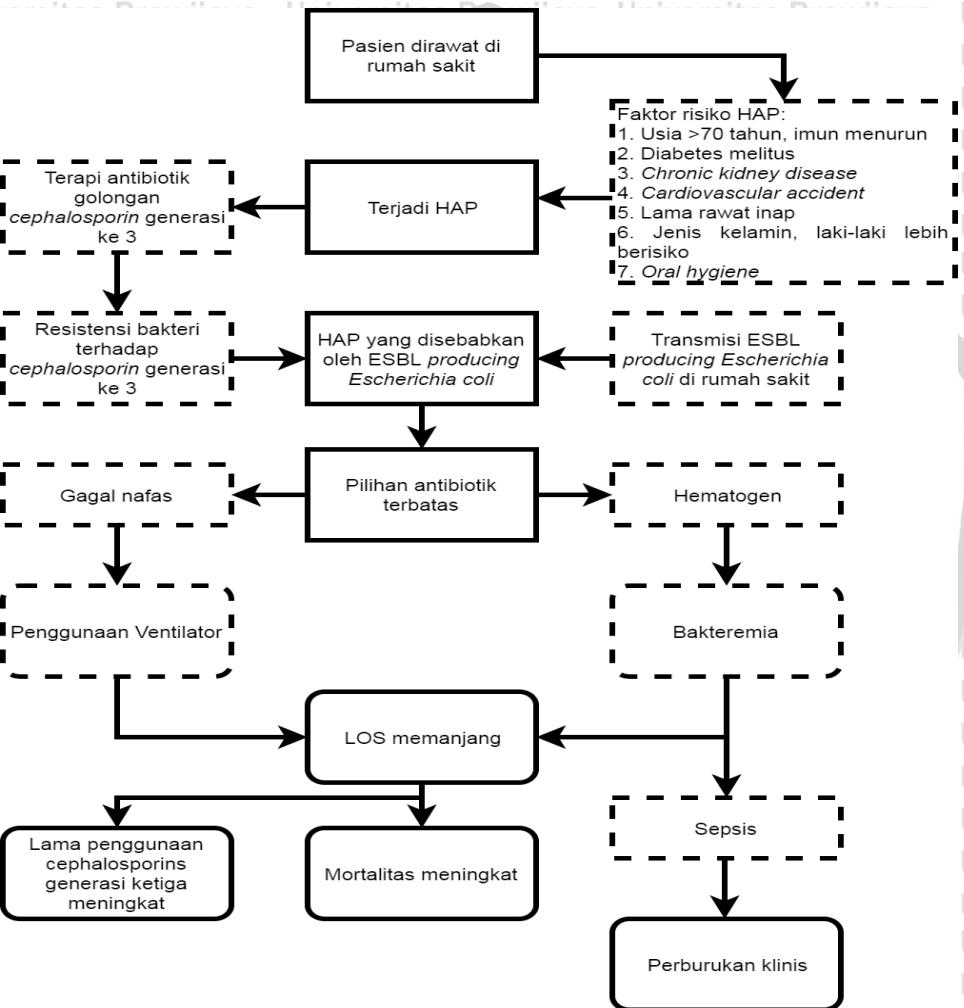
2.3.1.2 Terapi

CTX-M15 pada *Escherichia coli* menyebabkan infeksi saluran kemih yang

ditemukan masyarakat di Inggris dan hampir resisten terhadap semua antibiotik



3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian

Keterangan:

: yang diteliti

: yang tidak diteliti



Berdasarkan kerangka konsep di atas, variabel yang diteliti pada penelitian ini adalah HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli* dan adanya resistensi terhadap antibiotik ceftazidime, cefotaxim dan aztreonam merupakan variabel yang tidak diteliti pada penelitian ini. *Extended-spectrum beta lactamase* (ESBL) merupakan suatu enzim yang mempunyai kemampuan untuk menghidrolisis cincin beta laktam pada antibiotik tersebut. Kemampuan enzim ESBL ini menyebabkan adanya mekanisme resistensi terhadap antibiotik beta laktam. Resistensi antibiotik juga disebabkan oleh penggunaan antibiotik spektrum luas secara berlebihan.

Pasien yang dirawat di rumah sakit berpotensi mengalami HAP apabila memiliki faktor risiko seperti usia >70 tahun disertai penyakit diabetes melitus dan *Chronic kidney disease*, *Cardiovascular accident*, sehingga sistem imun menurun, *oral hygiene* yang masih kurang diterapkan baik oleh pasien/keluarga pasien atau petugas rumah sakit menyebabkan bakteri pada ventilator mudah masuk ke tubuh pasien, laki-laki karena hormon esterogen yang lebih dominan pada perempuan, lama rawat inap yang lama berpotensi besar terpapar mikroorganisme yang ada di pelayanan kesehatan. Apabila pasien mengalami HAP, selanjutnya mendapatkan golongan cephalosporins generasi ketiga sebagai terapinya. Akan tetapi bakteri mengalami resistensi terhadap antibiotik ceftazidime, cefotaxim dan aztreonam sebagai golongan cephalosporins generasi ketiga, sehingga terjadi kasus HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli*. Selain karena resistensi, transmisi *ESBL producing Escherichia coli*

Selama perawatan di rumah sakit juga menjadi faktor terjadinya HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli*. Bakteri yang menjadi



Uni patogen pada kasus HAP ini adalah bakteri basil gram negatif *Escherichia coli*

dan dan bakteri kokus gram positif *Staphylococcus aureus*. Namun pada

penelitian ini akan dibahas mengenai HAP disebabkan oleh ESBL producing

Escherichia coli.

Selanjutnya pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing

Escherichia coli meningkatkan keparahan penyakit dengan terbatasnya antibiotik

yang tak resisten. *Clinical outcome* sesuai dengan tingkat keparahan penyakit

pasien berupa perawatan di ruang intensif dengan ventilator karena pasien gagal

nafas, rawat inap >15 hari sehingga LOS memanjang, pasien mengalami sepsis

karena adanya penyebaran bakteri melalui aliran darah sehingga terjadi

bakteremia. Sepsis terjadi ketika bakteri banyak bermultiplikasi dan menyerang

tubuh pasien saat sistem kekebalan tubuh lemah. Pasien sepsis disertai

kematian, merupakan pasien yang mengalami perburukan klinis. Mortalitas yang

merupakan *clinical outcome* terberat sebagai dampak dari memanjangnya durasi

penggunaan cephalosporins generasi ketiga, memanjangnya LOS dan

perburukan klinis di rumah sakit juga akan dilihat dalam penelitian ini.

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL producing

Escherichia coli dengan *clinical outcome* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1. Terdapat hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL

producing *Escherichia coli* dengan meningkatnya mortalitas pasien.

2. Terdapat hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL

producing *Escherichia coli* dengan memanjangnya LOS pasien.



METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain *case-control study*. Untuk melihat gambaran klinis dan *outcome* pasien, terdapat dua kelompok yang dibandingkan pada penelitian ini yaitu kelompok pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* (kelompok kasus) dan kelompok pasien HAP yang disebabkan oleh bakteri non ESBL *producing Escherichia coli* (kelompok kontrol).

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Pemilihan sampel

Sampel pada penelitian ini diambil dari catatan rekam medis pasien dengan HAP di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Awalnya, peneliti mengambil data pasien yang memiliki riwayat kultur sputum dengan hasil *Escherichia coli* di Instalasi Mikrobiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Berdasarkan penelusuran data di Instalasi Mikrobiologi RSSA Malang, selanjutnya peneliti melakukan penelusuran dan pencatatan data rekam medis pasien tersebut di unit rekam medik RSSA. Mengenai diagnosis HAP, peneliti mencatat dari diagnosis yang telah ditegakkan oleh dokter penanggung jawab pasien.

4.2.2 Populasi Penelitian

1. Populasi kasus yaitu pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang termasuk kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebagai berikut:
Kriteria Inklusi:

Kriteria Inklusi·

Pasien HAP yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama bulan Maret 2018 hingga bulan Agustus 2019.

Pasien usia lebih dari sama dengan 18 tahun
Kriteria Eksklusi:

Brawijaya University

Rekam medis tidak lengkap.

2. Populasi kontrol yaitu pasien HAP yang disebabkan oleh non ESBL

producing *Escherichia coli* di RSUD Dr Saiful Anwar Malang yang

memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi kontrol dan terpilih untuk

diteliti.

Kriteria Inklusi:

Pasien HAP yang dirawat dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

selama bulan Maret 2018 hingga bulan Agustus 2019.

Pasien usia dewasa dan lansia.

Dirawat >48 jam di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Pasien dengan diagnosis pneumonia tanpa indikasi paparan infeksi

terkait rumah sakit.

Brawijaya University

4.2.3 Estimasi Besar Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien yang mengalami HAP di

RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Maret 2018 sampai Agustus 2019.

Besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian *case-control unmatched*

diperoleh dari rumus $n = \left(\frac{Z_\alpha \sqrt{Q\bar{P}} + Z_\beta \sqrt{P_1 Q_1} + P_0 Q_0}{(P_1 - P_0)^2} \right)$



Uni Keterangan:

n : Besar sampel tiap kelompok

Z_α : Standar simpangan dari rata-rata pada distribusi normal standard yang dibatasi α . Nilai $\alpha = 0,05$, maka $Z_\alpha = 1,96$.

Z_β : Nilai simpangan rata-rata distribusi alternatif yang dibatasi oleh β . Kekuatan

ujji 80%, maka $Z_\beta = 0,8$.

P_0 : Proporsi terpajan pada kelompok control. Proporsi kasus pada kelompok

terpajan sebesar 0,06 sehingga proporsi control adalah 0,94.

$$Q_0 = 1 - P_0$$

$$Q_0 = 1 - 0,94$$

$$Q_0 = 0,06$$

P_1 : Proporsi terpajan yang diharapkan terjadi pada kelompok kasus sesuai

dengan peningkatan atau penurunan odd ratio.

$$P_1 = \frac{R \times P_0}{1 + P_0(R - 1)}$$

$$P_1 = \frac{0,06 \times 0,94}{1 + 0,94(0,06 - 1)}$$

$$P_1 = \frac{0,0564}{0,1164}$$

$$P_1 = 0,48$$

$$\bar{P} = \frac{(P_1 + P_0)}{2}$$

$$Q_1 = 1 - P_1$$

$$Q_1 = 1 - 0,48$$

$$Q_1 = 0,52$$

$$\bar{Q} = 1 - \bar{P}$$

$$= 1 - 0,27$$

$$= 0,73$$



$$\frac{(0,48+0,06)}{2} = 0,27$$

R= Besarnya peningkatan atau penurunan *odd ratio* yang diinginkan. Dalam

penelitian ini R yang diinginkan adalah 1

Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan kalkulator pada aplikasi

Epi and statistical software (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>),

didapatkan jumlah sampel minimal sebanyak 6 sampel pada kelompok kasus

dan 6 sampel pada kelompok kontrol, sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan

adalah 12 sampel. Pada penelitian ini total sampel berjumlah 43 sampel dengan

sampel kasus sebanyak 15 sampel dan sampel kontrol sebanyak 28 sampel.

4.3 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas kasus: HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli*

2. Variabel bebas kontrol: HAP yang disebabkan oleh non ESBL *producing Escherichia coli*

3. Variabel terikat:

a. Mortalitas

b. LOS

c. Durasi penggunaan cephalosporins generasi ketiga

d. Perburukan klinis

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dalam rentan waktu 6 bulan dari bulan Januari

- Agustus 2019 di Instalasi Mikrobiologi Klinik dan Unit Rekam Medik RSUD Dr.

Saiful Anwar Malang.



4.5 Instrumen Penelitian

1. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan instrumen data

sekunder yaitu rekam medik pasien HAP yang dirawat di RSUD Dr.

Saiful Anwar Malang.

2. Lembar rangkuman data pasien yang berisi karakteristik dan

clinical outcome pasien yang ditemukan rekam medis

3. Software IBM SPSS 23

4.6 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Skala	Nilai
1.	Perburukan klinis	Menurunnya kondisi pasien yang dinilai dari skor SOFA. Skor SOFA diambil dari kelengkapan data dan bersifat dinamis (tidak harus diambil di hari pertama saat masuk rumah sakit). Apabila skor SOFA pada pasien tersebut menetap atau mengalami kenaikan namun pasien meninggal dunia, maka dapat disimpulkan pasien tersebut mengalami	Nominal	1 = Ya 2 = Tidak

		perburukan klinis. Pada pasien yang tidak mengalami peningkatan skor SOFA dan pasien tidak meninggal dunia (keluar rumah sakit) dapat disimpulkan bahwa pasien tersebut tidak mengalami perburukan klinis			
2.	LOS	Durasi lama perawatan pasien di rumah sakit, dihitung dari tanggal masuk hingga tanggal keluar dari rumah sakit.	Ordinal	1 = ≤15 hari 2 = >15 hari	
3.	Mortalitas	Kematian pasien akibat memburuknya penyakit	Nominal	1 = Ya 2 = Tidak	
4.	Lama penggunaan cephalosporins generasi ketiga	Durasi lama pasien yang mendapatkan terapi cephalosporins generasi ketiga (ceftriaxone, cefazidime, cefoperasone) mulai dari masuk rumah sakit hingga keluar rumah	Ordinal	1 = ≤7 hari 2 = >7 hari	



Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	sakit atau meninggal.	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Skor untuk mengidentifikasi terjadinya sepsis. Sepsis adalah disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa yang dapat terjadi oleh karena respon tubuh terhadap infeksi mengalami disregulasi	Ordinal	1 = ≥2 2 = <2
5.	Skor SOFA	Skor untuk mengidentifikasi terjadinya sepsis. Sepsis adalah disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa yang dapat terjadi oleh karena respon tubuh terhadap infeksi mengalami disregulasi	Ordinal	1 = ≥2 2 = <2

4.7 Analisis Data

Data yang didapatkan diolah menggunakan program SPSS Windows versi 23. Hubungan antara HAP yang disebabkan oleh *Escherichia coli* dengan beberapa indikator *clinical outcome* meliputi: mortalitas, LOS, durasi penggunaan antibiotik cephalosporins generasi ketiga serta perburukan klinis menggunakan analisis univariante.

**4.8 Alur Penelitian**

Pengambilan dan pencatatan data pasien di Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD dr Saiful Anwar Malang

Pengumpulan data pasien penderita HAP oleh karena *ESBL producing Escherichia coli* berdasarkan rekam medik di RSUD dr Saiful Anwar Malang

Memilih sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi

Melakukan *coding* dimana data yang diperoleh dapat diubah dalam bentuk angka untuk mengklasifikasikan

Tabulasi data berdasarkan hasil *coding*

Pengolahan data

Analisis data

Gambar 4.1a Alur penelitian

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Januari 2019 hingga Agustus 2019 dengan mencatat data rekam medis pasien rawat inap dewasa selama periode bulan Maret 2018 hingga bulan Agustus 2019 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang berdasarkan riwayat pemeriksaan kultur sputum dengan hasil *Escherichia coli* di Instalasi Mikrobiologi RSSA Malang. Hasil penelusuran data di Instalasi Mikrobiologi Klinik RSSA didapatkan sejumlah 124 pasien dengan hasil kultur sputum baik ESBL producing *Escherichia coli* maupun Non ESBL producing *Escherichia coli* masing-masing sebanyak 86 dan 38 pasien. Selanjutnya dilakukan penelusuran dan pencatatan data rekam medis pasien tersebut di unit rekam medis RSSA.

Data pasien yang dicatat dari rekam medis meliputi: nama pasien, usia, jenis kelamin, nomor rekam medis, tanggal masuk rumah sakit, tanggal keluar rumah sakit, riwayat rujukan rumah sakit sebelumnya, tanggal penegakan diagnosis HAP, diagnosis penyakit pasien saat hari pertama masuk rumah sakit, temperatur, *heart rate*, tekanan darah, *respiratory rate*, platelet, kreatinin, bilirubin total, skor GCS, FiO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, skor SOFA, riwayat penggunaan antibiotik golongan cephalosporin, durasi total LOS di rumah sakit dan mortalitas. Penentuan diagnosis HAP dicatat oleh peneliti berdasarkan diagnosis yang ditegakkan oleh dokter penanggung jawab pasien.



Dari 124 pasien dengan hasil kultur sputum ESBL *producing Escherichia coli* dan *Non ESBL producing Escherichia coli* didapatkan 43 subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dengan metode consecutive sampling. Subjek pada penelitian ini adalah pasien dewasa rawat inap RSSA dengan diagnosis HAP disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* sebagai kelompok kasus sejumlah 15 (34,8%) pasien, sedangkan untuk kelompok kontrol pasien dewasa rawat inap RSSA dengan diagnosis HAP disebabkan oleh *Non ESBL producing Escherichia coli* hanya ditemukan sebanyak 8 (18,6%). Sehingga ditambah dengan kasus HAP yang disebabkan oleh *Non ESBL producing Klebsiella pneumonia* sejumlah 20 (46,5%) pasien. *Klebsiella pneumonia* merupakan bakteri batang gram negatif dengan karakteristik yang sama dengan *escherichia coli*.

Pada penelitian ini, subjek penelitian lebih banyak pasien perempuan (51,2%) daripada laki-laki (48,8%). Berdasarkan rentang usia didapatkan subjek penelitian dengan usia termuda 19 tahun dan 81 tahun sebagai usia tertua. Rata-rata usia pada kelompok kasus $56,5 \pm 20,7$ tahun dan $59,3 \pm 13,9$ tahun pada kelompok kontrol. Berdasarkan penggolongan usia Medley MI., et al terdapat 3 (7%) pasien golongan *early adulthood* (18-30 tahun), 17 (39,5%) pasien golongan *middle age* (31-60 tahun) dan 23 (53,5%) pasien golongan *late adulthood* (>60 tahun).

	Kelompok	Nilai	
		Rata-rata	Standard Deviation
Kasus (n = 15)	Kontrol (n = 28)	Kasus (n = 15)	Kontrol (n = 28)
PaO₂/FiO₂	142,6 mmHg	202,1 mmHg	± 100,1 ± 124,8
Trombosit	288,5 x 10 ³ /µL	209,6 x 10 ³ /µL	± 23,3 ± 109,1
Kreatinin	1 mg/dL	7,8 mg/dL	± 0,6 ± 23,7
Bilirubin total	4,2 mg/dL	1,1 mg/dL	± 7,2 ± 1,2
Leukosit	15,1 x 10 ³ /µL	11,7 x 10 ³ /µL	± 4,5 ± 5,6
Temperatur	36,8°C	36,5°C	± 0,5 ± 2,1
aksila			37,2°C
Heart rate	98 kali/menit	95,1 kali/menit	± 15,4 ± 14,8



Respiratory rate	22 kali/menit	22,8 kali/menit	± 8	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	12 - 20 kali/menit
Glasgow coma scale	7	12,5	$\pm 4,6$	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	± 3
				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	15
				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	itas Brawijaya
				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	itas Brawijaya

Berdasarkan tabel 5.1 didapatkan peningkatan nilai rata-rata bilirubin

total, leukosit, *heart rate*, *respiratory rate* pada kelompok kasus dan kelompok

kontrol. Nilai rata-rata kreatinin meingkat pada kelompok kontrol dan penurunan

nilai rata-rata PaO₂/FiO₂ dan *Glasgow coma scale* yang masuk dalam penelitian

ini pada kelompok kasus dan kelompok kontrol. Nilai rata-rata trombosit dan

temperatur aksila berada dalam rentang normal baik pada kelompok kasus

maupun kelompok kontrol.

Tabel 5.2 Diagnosis indikasi masuk rumah sakit pada 43 Pasien HAP

Diagnosis indikasi masuk rumah sakit	Jumlah (%)	
	Kelompok Kasus (n = 15)	Kelompok Kontrol (n = 15)
Keganasan ^a	0 (0)	2 (7,1)
Gangguan sistem imun ^b	0 (0)	1 (3,5)
Gangguan sistem pernapasan ^c	2 (13,3)	4 (14,2)
Gangguan sistem pencernaan ^d	1 (6,6)	1 (3,5)
Gangguan ginjale ^e	0 (0)	2 (7,1)



Gangguan hematologi ^f	1 (6,6)	1 (3,5)
Gangguan endokrin ^g	0 (0)	1 (2,3)
Gangguan sistem neurologis ^h	5 (33,3)	9 (32,1)
Gangguan elektrolit ⁱ	2 (13,3)	0 (0)
Sepsis	4 (26,6)	7 (25)

^aChronic lymphocytic leukemia (CLL), cancer adenosquamous cell bronchogenic

^bpneumonia, effusion pleura, acute lung oedema, respiratory failure type 2, hospital acquired

^cpneumonia, ^dileus paralitik, sirosis hepatis, ^eCKD, ^fanemia, trombositopenia, ^gkrisis adrenal, ^hCVA

atau kelainan neurologis lain (SOP cerebri, subarachnoid hemorrhage), ⁱhiperkalemia

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien HAP yang

disebabkan oleh *Escherichia coli* masuk rumah sakit di RSSA Malang dalam

kondisi gangguan sistem neurologis sebanyak 5 pasien atau 33,3% dari

kelompok kasus dan 9 pasien atau 32,1% dari kelompok kontrol. Selanjutnya

pasien HAP yang disebabkan oleh *Escherichia coli* yang mengalami keganasan,

gangguan sistem imun, gangguan ginjal dan gangguan endokrin memiliki jumlah

sedikit pada kelompok kasus yaitu 0 pasien, sedangkan pasien HAP yang

disebabkan oleh *Escherichia coli* pada kelompok kontrol paling sedikit pada

kondisi gangguan elektrolit yaitu sebanyak 0 pasien di RSSA Malang.

Diagnosis pasien saat awal masuk RSSA yang menyebabkan pasien

tersebut harus rawat inap sangat bervariasi, termasuk pasien dengan diagnosis

end stage dari penyakit. End stage penyakit yang dimaksud antara lain: sepsis,

sirosis hati, chronic kidney disease (CKD) dan keganasan. Hasil analisis

terhadap 43 sampel berdasarkan diagnosis awal di catatan rekam medis saat

pasien tersebut masuk rumah sakit, sejumlah 16 (37,2%) pasien dengan



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Uni diagnosis *end stage* yang terdiri dari 4 (26,6%) pasien terdiagnosis sepsis dari kelompok kasus dan 12 (42,8%) pasien dari kelompok kontrol dengan rincian diagnosis 7 pasien sepsis, 1 pasien *Chronic lymphocytic leukemia*, 1 pasien sirosis hati, 1 pasien dengan keganasan kanker *adenosquamous cell* dan 2 pasien CKD.

Tabel 5.3 Clinical outcome Pasien Hospital-Acquired Pneumonia yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli*

	Subjek n (%)	Analisis Univariat	
		P	
Clinical outcome			
	ESBL <i>E. coli</i> n=15	Non ESBL n=28	
Mortalitas			
Ya	5 (33,3)	13 (46,4)	0,309
Tidak	10 (66,7)	15 (53,6)	
Length of stay			
>15 hari	7 (46,7)	11 (39,3)	0,441
≤15 hari	8 (53,3)	17 (60,7)	

repo	pengunaan Cephalosporins generasi ketiga¹	>7 hari	≤7 hari	P值
Durasi	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	
Cephalosporins generasi ketiga¹	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	
		7 (63,6)	6 (28,6)	
				0,062
		4 (36,4)	15 (71,4)	
Perburukan Klinis²				
Ya	Universitas Brawijaya	5 (33,3)	12 (42,9)	
				0,392
Tidak	Universitas Brawijaya	10 (66,7)	16 (57,1)	

*Terdiri dari Non ESBL *E. coli* dan Non ESBL *Klebsiella pneumoniae*

¹Pada variabel ini hanya terdapat 32 subjek yang dianalisis karena 11 subjek yang lain tidak menggunakan antibiotik golongan Cephalosporins generasi ketiga

²Pada variabel ini dinilai dari perburukan skor SOFA atau *final outcome* yaitu mortalitas



5.2 Analisis data

Mortalitas merupakan *final outcome* pada pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* maupun Non ESBL producing *Escherichia coli* yang tidak mengalami perbaikan klinis. Berdasarkan hasil analisis univariat tidak terdapat hubungan antara mortalitas dengan terjadinya HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* ($p = 0,309$). Namun dengan perhitungan menggunakan Case Fatality Rate (CFR) menunjukkan hasil CFR kelompok kasus dan kelompok kontrol yang didapatkan pada usia lebih dari 60 tahun atau kurang dari 60 tahun berturut-turut adalah 56,0% dan 0% ($p = 0,029$), 50,0% dan 42,9% ($p = 0,711$). Hal ini menunjukkan bahwa angka kematian pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* lebih tinggi dibandingkan angka kematian pasien HAP yang disebabkan oleh non ESBL producing *Escherichia coli* pada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun.

Length of stay (LOS) dihitung dari hari pertama pasien masuk rumah sakit hingga keluar rumah sakit. Median LOS pasien pada penelitian ini adalah 15 hari.. Rentang LOS yang terpendek adalah 3 hari dan terpanjang adalah 34 hari. Berdasarkan hasil analisis univariat, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan LOS ($p = 0,441$).

Pada tabel 5.3 antibiotik golongan cephalosporins generasi ketiga yang dimaksud yaitu ceftriaxone, ceftazidim dan cefoperazon, akan tetapi, tidak ada pasien HAP pada penelitian ini yang menggunakan ceftazidim. Rentang penggunaan antibiotik golongan cephalosporin yang terpendek adalah 1 hari dan



Uni terpanjang 15 hari. Berdasarkan analisis univariat tidak terdapat hubungan yang bermakna antara durasi penggunaan cephalosporin dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* ($p = 0,062$).
Pada penelitian ini pasien yang dikatakan mengalami perburukan klinis yaitu pasien yang memiliki peningkatan skor SOFA antara skor SOFA ketika pasien masuk rumah sakit dan skor SOFA ketika pasien keluar dari rumah sakit atau menjelang meninggal dunia. Peningkatan skor SOFA yang tertinggi dan terendah adalah 8 dan 1. Berdasarkan analisis univariat tidak terdapat hubungan yang bermakna antara HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan terjadinya perburukan klinis ($p = 0,392$).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Analisis Hubungan antara Hospital-Acquired Pneumonia (HAP) yang disebabkan oleh Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* dengan clinical outcome

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang melakukan analisis hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan *clinical outcome* di RSUD Dr Saiful Anwar Malang. Pada penelitian sebelumnya, infeksi ESBL producing *Escherichia coli* belum diteliti secara spesifik pada pasien HAP. Penelitian yang dilakukan di rumah sakit King George Essex Barking, London menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara pasien infeksi yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* di rumah sakit dengan kematian ($p = <0,001$). Penelitian tersebut mengambil data dari Juni 2003 hingga November 2005 dengan jumlah sampel 112 pasien HAP dari 354 pasien bakteremia yang disebabkan oleh *Escherichia coli* (Melzer et Petersen, 2007). Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian pada kali ini dimana tidak ada hubungan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan kematian ($p = 0,309$), oleh karena jumlah sampel yang jauh lebih sedikit. Pada penelitian yang dilakukan Hernández et al., (2011) menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian kami yaitu tidak ada hubungan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan kematian (Hernández et al., 2011). Risiko kematian dalam 14 hari akan terjadi pada subjek *Bloodstream infections* oleh karena ESBL producing

Escherichia coli apabila subjek mengalami infeksi intra-abdominal dan infeksi saluran pernapasan ($p = <0,001$). Hasil ini diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Rodríguez-Baño *et al.*, di rumah sakit Universitario Virgen Macarena, Spanyol (Rodríguez-Baño *et al.*, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Peralta *et al.*, (2012) bakteremia nosokomial merupakan faktor risiko kematian pasien bakteremia nosokomial yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* ($p = <0,001$). Pada penelitian yang sama, juga didapatkan data mengenai penyakit penyerta terhadap kematian. Penyakit penyerta seperti sirosis hati, kanker dan metastase tumor yang terjadi pada pasien bakteremia nosokomial yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas ($p = 0,009$; $p = 0,006$; $p = 0,009$) sedangkan untuk penyakit penyerta pada pasien bakteremia nosokomial yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* seperti diabetes melitus, demensia, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), penyakit ginjal kronik dan gagal jantung tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas ($p = 0,3$; $p = 0,51$; $p = 0,28$; $p = 0,38$; $p = 0,05$; $p = 0,16$).

Tidak terdapat penelitian sebelumnya yang membahas mengenai HAP

yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan LOS pasien RSUD Dr Saiful Anwar Malang. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan peningkatan LOS ($p = 0,441$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Denis *et al.*, (2015) yang mana data diambil dari laboratorium mikrobiologi rumah sakit Saint Louis di Bangkok, Thailand, menyatakan bahwa dengan menggunakan median LOS yaitu 15 hari tidak terdapat hubungan yang

signifikan antara bakteremia yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli* dengan peningkatan LOS ($p = 0,088$) (Denis *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Melzer *et al.* (2007) di rumah sakit King George Essex Barking London juga menunjukkan tidak ada hubungan antara pasien bakteremia yang disebabkan oleh *Escherichia coli* peningkatan LOS karena tingginya angka kematian menyebabkan LOS tidak representatif terhadap pasien bakteremia oleh *ESBL producing Escherichia coli* (Melzer *et al.*, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Othman *et al.* (2017) di rumah sakit King Fahd Saudi Arabia menunjukkan hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pasien *Ventilator associated pneumonia* (VAP) dengan LOS di ruang ICU ($p = 0,0001$). Didapatkan hubungan yang signifikan antara kejadian VAP dengan LOS pasien di ruang ICU dan LOS di rumah sakit Fakultas Kedokteran Mersin, Turki ($p = 0,005$ dan $p = 0,001$) pada penelitian yang dilakukan oleh Özgür *et al.*, (2014). Subjek pada penelitian ini sebanyak 134 pasien VAP yang disebabkan oleh *Acinetobacter baumannii*.

Pada penelitian kali ini pasien yang mendapat antibiotik golongan cephalosporin >7 hari dapat dikatakan mengalami kegagalan dalam pemberian terapi dalam rentang waktu 7 hari. Sedangkan pasien yang mendapat antibiotik golongan cephalosporin <7 hari mengalami perbaikan karena pasien tersebut memiliki respon terhadap antibiotik yg diberikan. Terdapat 19 pasien yang berhasil memiliki respon terhadap terapi dalam 7 hari dan sejumlah 13 pasien yang tidak memiliki respon terhadap antibiotik yang diberikan pada penelitian ini.

Pada penelitian sebelumnya tidak terdapat pembahasan mengenai HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing Escherichia coli* dengan lama penggunaan cephalosporins generasi ketiga. Berdasarkan penelitian yg dilakukan oleh Cheol-



In Kang *et al.*, (2010) tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian antibiotik (piperacillin, cefepime, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, amikacin dan trimethoprim) dalam 7 hari dengan pasien yg mengalami bakteremia yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* ($p = 0,117$) (Kang *et al.*, 2010).

Hal ini sejalan dengan penelitian kali ini bahwa tidak terdapat hubungan antara durasi penggunaan antibiotik golongan cephalosporin >7 hari dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* ($p = 0,062$).

Perburukan klinis yang dimaksud pada penelitian ini yaitu subjek yang memiliki peningkatan jumlah skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) di awal dan di akhir. Selain itu subjek dengan *final outcome* meninggal, juga digolongkan sebagai perburukan klinis. Skor SOFA digunakan untuk mengidentifikasi sepsis pada pasien tersebut. Sepsis merupakan disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa dikarenakan respon tubuh terhadap infeksi mengalami disregulasi (Marik *et Taeb*, 2017). Dapat dikatakan subjek tersebut mengalami sepsis atau syok sepsis apabila peningkatan skor SOFA ≥ 2 (Irvan *et al.*, 2018).

Berdasarkan hasil analisis univariat penelitian yang dilakukan oleh Rodríguez-Baño, *et al.*, (2010) di rumah sakit Universitario Virgen Macarena, Spanyol subjek *Bloodstream infections* oleh karena ESBL *producing Escherichia coli* memiliki risiko kematian dalam 14 hari apabila mengalami sepsis berat atau syok ($p = <0,01$) (Rodríguez-Baño *et al.*, 2010). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian kali ini, dimana tidak ada hubungan yang signifikan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* dengan perburukan klinis ($p = 0,392$). Perbedaan ini bisa disebabkan oleh jumlah sampel yang lebih

banyak pada penelitian Rodríguez-Baño *et al.*, (2010) yaitu 282 subjek.



Uni sedangkan pada penelitian kali ini hanya terdapat 43 subjek. Pada penelitian ini

kondisi pasien saat masuk rumah sakit sudah dalam keadaan klinis yang buruk

yang ditandai oleh peringkatan nilai rata-rata kreatinin, bilirubin total, leukosit,

heart rate dan respiratory rate dan penurunan nilai rata-rata PaO₂/FiO₂ dan

Glasgow coma scale pada pasien HAP yang masuk dalam penelitian ini (tabel

5.1) sehingga sulit untuk menilai perburukan klinisnya.

Pada penelitian ini, telah mempertimbangkan *confounding factor* yaitu

penyakit penyerta. Analisis data pada pasien yang mempunyai penyakit penyerta

CVA menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara HAP yang

disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan *clinical outcome*

pasien di RSSA Malang. Hal ini disebabkan oleh faktor virulensi yang dimiliki

bakteri lebih berperan dibandingkan resistensi terhadap antimikroba, namun

untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan menambah jumlah sampel.

6.2 Keterbatasan Penelitian

1. Keterbatasan dalam hal jumlah sampel dan kelengkapan data yang

diperoleh dari catatan rekam medis pasien sehingga subjek yang

memenuhi kriteria inklusi terlalu sedikit.

2. Keterbatasan dalam waktu penelitian yang diperlukan cukup lama oleh

karena buku catatan rekam medis pasien tidak secara langsung ada di

bulan yang sama.

3. Keterbatasan dalam pemahaman tulisan, mengingat catatan rekam medis

menggunakan tulisan tangan sehingga bersifat subjektif.

4. Pada catatan rekam medis pasien terdapat banyak tulisan yang sulit

dibaca sehingga mempengaruhi kelengkapan data penelitian ini.



5. Diagnosis yang tertulis dicatatan rekam medis belum terperinci secara lengkap, sehingga harus dikaji ulang melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan hasil laboratorium.

7.1 Kesimpulan

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Tidak terdapat hubungan antara mortalitas dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, namun tingkat keparahannya lebih tinggi pada kelompok usia lanjut.
2. Tidak terdapat hubungan antara LOS dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
3. Tidak terdapat hubungan antara durasi penggunaan cephalosporin generasi ketiga dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
4. Tidak terdapat hubungan antara perburukan klinis pasien dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.



7.2 Saran

Dari beberapa hasil penelitian yang dicapai dalam penelitian ini, peneliti memberikan saran sebagai berikut :

1. Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya dilakukan dengan rentang waktu yang lebih panjang dan menambah jumlah sampel rekam medis.
2. Catatan rekam medis sebaiknya diisi data yang lebih lengkap baik dari segi diagnosis terperinci hingga data penunjang untuk menegakkan diagnosis pasien.
3. Sebaiknya dilakukan pencatatan rekam medis elektronik agar tidak terjadi kesalahan dalam membaca saat pengambilan data pasien tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, A.K., Lichtman A.H., Pillai, S., 2016. Imunologi Dasar Abbas Fungi dan

Kelainan Sistem Imun, Edisi Kelima, Elsevier, Singapore,2016.

Allard, J.P., Keller, H., Jeejeebhoy, K.N., Laporte, M., Duerksen, D.R., et al,

2016. Decline in nutritional status is associated with prolonged length of

stay in hospitalized patients admitted for 7 days or more: A prospective

cohort study. *Clinical nutrition*, 35(1), pp.144-152.

Amelia, A., Nugroho, A., Harijanto, P.N., 2016,. Diagnosis and Management of

Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum

β-Lactamase, *Acta Medica Indonesiana*, 48(2)

Azmi, S., Aljunid, S. M., Maimaiti, N., Ali, A. A., Nur, A. M., et al, 2016. Assessing

the burden of pneumonia using administrative data from Malaysia,

Indonesia, and the Philippines. *International Journal of Infectious*

Diseases, 49, 87-93.

Barcella, L., Barbaro, A. P., and Rogolino, S. B. 2016. Colonial morphology of

Escherichia coli: impact of detection in clinical specimens. *Microbiologia*

Medica, 31(2).

Carroll, K. C., Butel, J. S., and Morse, S. A. 2015. *Jawetz Melnick & Adelbergs*

Medical Microbiology 27th Ed., McGraw Hill Professional.

Chawla, R., 2008. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired

pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries.

American journal of infection control, 36(4), pp.S93-S100.



- Uni Chavez, M. A., Shams, N., Ellington, L. E., Naithani, N., Gilman, R. H., et al, 2014. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory research*, 15(1), 50.
- Cheng, W. L., Hsueh, P. R., Lee, C. C., Li, C. W., Li, M. J., et al, 2016. Bacteremic pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: appropriateness of empirical treatment matters. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(2), 208-215.
- Cooksey, R.O.B.E.R.T., Swenson, J.A.N.A., Clark, N.A.N.C.Y.E., Gay, E.L.A.I.N.E. and Thornsberry, C., 1990. Patterns and mechanisms of beta-lactam resistance among isolates of Escherichia coli from hospitals in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 34(5), pp.739-745.
- Cui, J., Shen, Y., Li, R., 2013. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*, 19(3): 197-209.
- Denis, B., Lafaurie, M., Donay, J.L., Fontaine, J.P., Oksenhendler, E., et al, 2015. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bacteraemia: a five-year study. *International Journal of Infectious Diseases*, 39, pp.1-6.
- Denys, G.A. and Relich, R.F., 2014. Antibiotic resistance in nosocomial respiratory infections. *Clinics in laboratory medicine*, 34(2), pp.257-270.
- DiPiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L. and DiPiro, J.C.V., 2015. Pharmacotherapy Handbook (Ninth Edit). Inggris: McGraw-Hill Education Companies.

- Dowell, J.C., Parvathaneni, K., Thomas, N.J., Khemani, R.G., and Yehya, N., 2018. Epidemiology of Cause of Death in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical care medicine*, 46(11), pp.1811-1819.

Dunne, K. A., Chaudhuri, R. R., Rossiter, A. E., Beriotto, I., Browning, D. F., et al, 2017. Sequencing a piece of history: complete genome sequence of the original Escherichia coli strain. *Microbial genomics*, 3(3).

Emery, C.L. and Weymouth, L.A., 1997. Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. *Journal of clinical microbiology*, 35(8), pp.2061-2067.

Ewan V.C., Sails A.D., Walls A.W.G., Rushton S., Newton J.L., 2015. Dental and Microbiological Risk Factors for Hospital-Acquired Pneumonia in Non-Ventilated Older Patients, *PLoS ONE*, 10(4).

Freddy, W. and Sulistia, G., 2008. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Grippi, M. and Elias, J., 2015. Fishman's pulmonary diseases and disorders, 2-volume set.

Guignant, C., Lepape, A., Huang, X., Kherouf, H., Denis, L., Poitevin, F., et al, 2011. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Critical care*, 15(2), p.R99.

Herkel, T., Uvizl, R., Doubravská, L., Adamus, M., Gabrhelik, T., et al, 2016. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region.

Hernández, A.G., García-Vázquez, E., Gómez, J.G., Canteras, M., Hernandez-Torres, A. et al. 2011. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Medicina Clínica*, 136(2), pp.56-60.

Hospital-acquired Pneumonia & Ventilator-associated Pneumonia (Adults)
Clinical Guideline. Government of South Australia. 2018.

Imran, M., Amjad, A., and Haidri, F. R., 2016. Frequency of hospital acquired pneumonia and its microbiological etiology in medical intensive care unit. *Pakistan journal of medical sciences*, 32(4), 823.

Intergated Taxonomy Information System, Taxonomic Serial No. 285 (Online),
https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=285#null, diakses 4 Desember 2018).

Irvan, I., Febyan, F. and Suparto, S., 2018. Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guideline Terbaru .*JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*, 10(1), pp.62-73.

Jacoby, G.A. and Munoz-Price, L.S., 2005. The new β -lactamases. *New England Journal of Medicine*, 352(4), pp.380-391.

Kaisers-S, Vay-Bakel, J. A., Okumura, M. I., Auerbach, A. D., & Reventhal, U. (in press).

Cabana, M.D., 2015. Risk factors for prolonged length of stay or complications during pediatric respiratory hospitalizations. *Hospital pediatrics*, 5(9), pp.461-473.

Katona, P. and Katona-Apte, J., 2008. The interaction between nutrition and infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46(10), pp.1582-1588.



- Uni Katzung, B.G., 2017. *Basic and Clinical Pharmacology* 14th Edition. McGraw Hill.
- Universitas Brawijaya Professional. Kang, C.I., Song, J.H., Chung, D.R., Peck, K.R., Ko, K.S., et al, 2010. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. *International journal of antimicrobial agents*, 36(3), pp.284-287.
- Kanzigg, L.A., Hunt, L., 2016. Oral Health and Hospital-Acquired Pneumonia in Elderly Patients: A Review of the Literature, *ADHA/ Sigma Phi Alpha Journalism Award : Baccalaureate*, 90(1): 15-21
- Kobayashi, M., Shibata, Y., Inoue, S., Igarashi, A., Sato, K., et al, 2016. Predictors for mortality from respiratory failure in a general population. *Scientific Reports*, 6, p.26053.
- Lee, C. H., Wu, C. L., 2008. An Update on the Management of Hospital-Acquired Pneumonia in Elderly, *International Journal of Gerontology*, 2(4): 183-195
- Lim, S.L., Ong, K.C.B., Chan, Y.H., Loke, W.C., et al, 2012. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clinical nutrition*, 31(3), pp.345-350.
- Loscalzo, J. ed., 2013. *Harrison's pulmonary and critical care medicine*. McGraw-Hill Education/Medical.
- Marik, P.E. and Taeb, A.M. 2017. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*, 9(4), p.943.

- Melati, D. 2014. *Lama Rawat Inap dan Lama Penggunaan Antibiotik sebagai Faktor Risiko Pneumonia Nosokomial pada Anak di RSUP Sanglah*. Tesis. Tidak diterbitkan, Program Pascasarjana Universitas Udayana, Bali.

Melzer, M. and Petersen, I. 2007. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *Journal of Infection*, 55(3), pp.254-259.

Mendoza, C., and Patel, S., 2016. Antimicrobial Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia. *US PHARMACIST*, 41(7), pp.HS11-HS15.

Méric, G., Hitchings, M. D., Pascoe, B., and Sheppard, S. K. 2016. From Escherich to the *Escherichia coli* genome. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(6), 634-636.

Othman, A.A. and Abdelazim, M.S., 2017. Ventilator-associated pneumonia in adult intensive care unit prevalence and complications. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 5(2), pp.61-63.

Özgür, E.S., Horasan, E.S., Karaca, K., Ersöz, G., Atış, S.N. et al, 2014. Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes. *American journal of infection control*, 42(2), pp.206-208.

Parija S.C., 2012, *Microbiology and Immunology*, 2nd Ed., Elsevier, India, p. 251-256.

Park, K.U., Rubinfeld, I., Hodari, A. and Hammoud, Z., 2016. Prolonged length of stay after esophageal resection: identifying drivers of increased length of

- stay using the NSQIP database. *Journal of the American College of Surgeons*, 223(2), pp.286-290.

Paterson, D.L., Hujer, K.M., Hujer, A.M., Yeiser, B., Bonomo, M.D., et al, 2003. Extended-spectrum β-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV-and CTX-M-type β-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(11), pp.3554-3560.

Peralta, G., Lamelo, M., Álvarez-García, P., Velasco, M., Delgado, A., et al, 2012. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC infectious diseases*, 12(1), p.245.

Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F., 2012. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc, *Multidiscip Respir Med.*, , 7(1):5.

Putri, R.M., Helmia,H., Tinjauan Imunologi Pneumonia pada Pasien Geriatri. *Cermin Dunia Kedokteran*, 2014, 212: 14-8.

Quartin, A. A., Scerpella, E. G., Puttagunta, S., and Kett, D. H. 2013. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study. *BMC infectious diseases*, 13(1), 561.

Rodriguez, E.M., Maoz, B.B., Dorshkind, K. 2013. Causes, consequences, and reversal of immune system aging, 123(3):958-965

Rodríguez-Baño, J., Picón, E., Gijón, P., Hernández, J.R., Cisneros, J.M., et al,

2010. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections

caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*.

Journal of clinical microbiology, 48(5), pp.1726-1731. Brawijaya University

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya | Universitas Brawijaya

Bernard S.D. Koch, G. Lemaire, L.E. Gishen, R.T. Sutherland, P.J. Rawlins, Universitas Brunei Darussalam

2010. Penerjemah: Siti Nurul Huda. Penerjemah: Universitas Syiah Kuala. Penerjemah: Universitas Syiah Kuala.

retroactive cohort study. *Journal of Hospital Infection*, 22(2), pp. 279-286.

678 Univers

livers
livers

Satam, M. H., 2011. Mekanisme Produksi Enzim Betaalaktamase Bakteri *Campylobacter*.

Posisi dari Gram Negatif : Makalah disajikan dalam Bali Dance 2011, Bali

Dental Science and Exhibition, Bali, 17 September 2011.

Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Sartori S, Fachado Universidade de São Paulo

Liver ET AL., 2013: Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-

Ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*, 39(3).

Universitas Binaan Indonesia
Jl. Puri Indah Raya No. 10
Kota Administrasi Purbalingga
Jawa Tengah 52132
Telp. (029) 339-348.

Seriitas Brunei, S., 2017. Hospital-Acquired Pneumonia. *Dawaya* (Online),

<https://www.misumandals.com/professional/pulmonary->

Universita disorders/pneumonia/hospital-acquired-pneumonia, diakses 9 September

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D., and Kamal, M. A. 2015.

Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types,



- epidemiology and treatment. *Saudi journal of biological sciences*, 22(1), 90-101.
- Shrestha, B., Gurubacharya, R. L., Maharjan, B., ANF Shrestha, S. 2012. Multi drug resistant pathogens causing urinary tract infections in children at Kathmandu Model Hospital. *Journal of Nepal Paediatric Society*, 32(3), 233-238.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., et al, 2016. *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. *Jama*, 315(8), pp.801-810.
- Smith, D. and Nehring, S., 2017. Bacteremia.
- Soepandi, P.Z., 2018. Hospital acquired pneumonia (HAP) dan ventilator associated pneumonia (VAP) pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. In *Hospital acquired pneumonia (HAP) dan ventilator associated pneumonia (VAP) pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Stearns-Kurosawa, D.J., Osuchowski, M.F., Valentine, C., Kurosawa, S. et al, 2011. The pathogenesis of sepsis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*, 6, pp.19-48.
- TAHU, P.P.K.F.P. and PANAS, Y., 2015. *Medical Laboratory Technology Journal*.
- Thaden, J. T., Fowler, V. G., Sexton, D. J., & Anderson, D. J. 2016. Increasing incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

Universita inB community Unit hospitals throughout the southeastern United States.

Infection control & hospital epidemiology, 37(1), 49-54.

Tille, P. M. 2014. Bailey & Scott's Diagnostic Bacteriology 13th edition. Missouri:

Mosby.

al, 2017. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the

management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated

pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired

pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the

European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care

Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and

Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax

(ALA1). European Respiratory Journal, 50(3), 1700582.

K., Rao, P., Reilly, C. C., Rafferty, G. F., Polkey, M. I., Ka-

Ward, K., Rao, P., Reilly, C. C., Rafferty, G. F., Polkey, M. I., Kalra, L., Moxham,

J., 2017. Poor Cough Flow in Acute Stroke Patients is Associated with

Reduced Functional Residual Capacity and Low Cough Inspired Volume, *BMJ*

Journals, , 4(1)

Weinberger, S. E., Cockrill, B. A., and Mandel, J., 2013. *Principles of Pulmonary*

Medicine E-Book, 6th Ed., Elsevier Health Sciences.

Widyastuti, N.N., Azzahra, C., 2016, Gangguan Sistem Imun pada Penderita

Diabetes Melitus, Referat, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret, Surakarta.

Woodford, N., Ward, E., Kaufmann, M. E., Turton, J., Pearson, A., et al, 2007.

Molecular Characterisation of *Escherichia coli* Isolates Producing CTX-M-

15 Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) In The United Kingdom.

S Brawijaya
Health protection agency

Yang Z, Huang Y C T, Koziel H, Crom B D, Ruettim H, Wohlfart P

Thomsen R W et al 2014 Female resistance to pneumonia identifies

Jung macrophage nitric oxide synthase-3 as a therapeutic target. *elife* 2019;10:e53000. DOI: https://doi.org/10.7554/elife.53000. © 2019 The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in other forms, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited.

K. Naguchi, S. Yamasaki, K. Kawahami, T. Fukuda, K. et al. 201

Yatera, K., Noguchi, S., Yamasaki, K., Kawanami, T., Fukuda, K., et al. 2017.

Determining the Possible Etiology of Hospital-Acquired Pneumonia Using a

e Library Analysis in Japan. The *Tohoku journal of experimental*

medicine, 242(1), 9-17. © 2013 The Authors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* © 2013 Australian Society of Clinical Chemists Inc.

Univers
Univers