

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

Diandra Pradipta Tunjungsari

Abstrak

Pneumonia yang muncul dalam 48 jam atau lebih setelah mengalami perawatan di rumah sakit disebut *Hospital-acquired pneumonia* (HAP). Pada umumnya HAP disebabkan oleh bakteri basil gram negatif misalnya: *Escherichia coli* dan bakteri kokus gram positif misalnya: *Staphylococcus aureus*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan antara HAP yang disebabkan oleh *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) producing *E. coli* dengan *clinical outcome* pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Clinical outcome* yang dimaksud meliputi: mortalitas, *Length of stay* LOS, durasi penggunaan cephalosporin generasi ketiga (ceftriaxone dan cefoperazone) dan perburukan klinis. Perburukan klinis yang dimaksud adalah subjek yang mengalami peningkatan skor SOFA di awal dan di akhir serta mengalami kematian. Desain penelitian ini menggunakan analitik observasional dengan pendekatan *case-control study*. Sampel pada penelitian ini diambil dari catatan rekam medis pasien dengan HAP di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang diambil dari Instalasi Mikrobiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang, selanjutnya data tersebut digunakan untuk pengambilan data dari catatan rekam medis pasien. Sebanyak 43 subjek sebagai sampel pada penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi dan ekklusi. Berdasarkan hasil analisis univariat variabel mortalitas, LOS, durasi penggunaan cephalosporin generasi ketiga dan perburukan klinis tidak memiliki hubungan terhadap kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* ($p = 0,309$; $p = 0,441$; $p = 0,062$; $p = 0,392$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan *clinical outcome*.

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

Abstract

Pneumonia that appeared in 48 hours or more after undergoing treatment in hospitals called *Hospital-acquired pneumonia* (HAP). In general, HAP is caused by Gram-negative basil bacteria for example: *Escherichia coli* and Gram-positive coccus bacteria for example: *Staphylococcus aureus*. The purpose of this research is to know the relationship between HAP caused by *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) producing *E. coli* with clinical patient outcomes at Dr. Saiful Anwar Malang hospital. Clinical outcomes in question include: mortality, LOS, the duration of the use of cephalosporin third generation (Ceftriaxone and Cefoperazone) and clinical Labour. The clinical decay is the subject that has increased the score of the SOFA at the beginning and end of death. The design of this research uses observational analytic with a case-control study approach. Samples on this study were taken from a patient's medical record record with HAP at Dr. Saiful Anwar Malang hospital which was taken from microbiology installation of Dr. Saiful Anwar Malang, then the data was used for data retrieval from record records Medical patients. A total of 43 subjects as samples on this study were meeting the criteria of inclusion and exclusion. Based on the results of the analysis of the univariate variable mortality, Length of stay (LOS), the duration of a third-generation cephalosporin and clinical decay has no relation to the incidence of HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli* ($p = 0.309$; $p = 0.441$; $p = 0.062$; $p = 0.392$). The conclusion of this study is that there is no link between the incidence of HAP caused by ESBL producing *Escherichia coli* with clinical outcomes.

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

Pendahuluan

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 infection (HAIs)*¹. 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 ditegakkan².

Di Amerika Serikat penderita HAP sebanyak 43% dari 379 pasien, sementara itu di Amerika Latin sebanyak 11,4% dari 379 pasien yang menderita HAP³. Kejadian baru (*incidence*) HAP di Asia telah terjadi sebanyak 5 hingga 20 kasus per 1000 pasien masuk rumah sakit⁴. Di Indonesia sebanyak 538 kasus dari total 100.0000 kasus kejadian HAP⁵.

Pada umumnya HAP disebabkan oleh bakteri basil gram negatif misalnya: *Escherichia coli* dan bakteri kokus gram positif misalnya: *Staphylococcus aureus*⁶. Analisis mikrobiologi menunjukkan sebanyak 5,6% dari 88 pasien HAP disebabkan oleh *E. coli* di rumah sakit internasional Shifa, Islamabad Pakistan⁷. Menurut penelitian multicenter 9 negara di Eropa, prevalensi *Extended-spectrum beta lactamase (ESBL) producing E. coli* untuk menjadi patogen HAIs sebesar 8,3%⁸.

Tingginya angka penggunaan antibiotik spectrum luas menyebabkan infeksi oleh resistensi antibiotik sulit untuk diobati. Resistensi antibiotik salah satunya disebabkan oleh produksi ESBL pada bakteri *E. coli* dan *Klebsiella pneumoniae*⁸. Kemampuan ESBL yang mampu menghidrolisis cincin beta laktam dari obat ceftazidime, cefotaxim, maupun aztreonam merupakan suatu mekanisme terjadinya resistensi antibiotik⁹.

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 pasien¹⁰. Angka kematian HAP sebesar 47,7% dari 346 pasien.

Sedangkan angka kematian pneumonia oleh karena ESBL *producing E. coli* dan *K. pneumoniae* sebesar 40% dari 111 pasien. Kejadian bakteremia pada pasien dengan pneumonia yang disebabkan oleh ESBL *producing Enterobacteriaceae (K. pneumoniae dan E. coli)* memiliki angka kematian sebesar 40% dari 111 pasien⁸. 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 Filipina⁵.

Data mengenai gambaran klinis dan outcome pasien HAP oleh karena ESBL *producing E. 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 *E. coli* dengan *clinical outcome* pasien mortalitas, LOS yang memanjang, durasi penggunaan cephalosporin serta perburukan klinis selama pengobatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sehingga dapat membantu dalam hal penatalaksanaan yang tepat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E. coli* dengan *clinical outcome* pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko pasien dengan *Hospital Acquired Pneumonia (HAP)* yang disebabkan *Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producing Escherichia coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Metode Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan analitik observasional dengan pendekatan *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 E. coli* (kelompok kasus) dan kelompok pasien HAP yang disebabkan

oleh bakteri non ESBL *producing E. coli* (kelompok kontrol).

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 spesimen 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. Mengenai populasi, populasi kasus yaitu pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E. coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang termasuk kriteria inklusi (Pasien HAP yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama bulan Maret 2018 hingga bulan Agustus 2019, pasien dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan, pasien usia dewasa dan lansia, dirawat >48 jam di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang) dan kriteria eksklusi (pasien dengan diagnosis pneumonia tanpa indikasi paparan infeksi terkait rumah sakit). Populasi kontrol yaitu pasien yang memenuhi kriteria inklusi (Pasien HAP yang disebabkan oleh bakteri non ESBL *producing E. coli* dan non ESBL *producing Klebsiella pneumoniae*) dan kriteria eksklusi (Pasien dengan diagnosis pneumonia tanpa indikasi paparan infeksi terkait rumah sakit) kontrol dan terpilih untuk diteliti.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E. coli*. Sedangkan variabel terikat meliputi: mortalitas, LOS, durasi penggunaan cephalosporin dan perburukan klinis. Terdapat instrumen pada penelitian ini yaitu data sekunder rekam medik pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, lembar rangkuman data pasien yang berisi karakteristik dan *clinical outcome* pasien yang ditemukan rekam medis dan software IBM SPSS 23. Analisis pada penelitian ini diolah menggunakan program SPSS Windows. Sedangkan

uji hipotesis* menggunakan analisis univariat. Analisis univariat bertujuan untuk menjelaskan karakteristik setiap variable.

Hasil

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Februari 2019 hingga Oktober 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 (RSSA) 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 medik RSSA.

Data pasien yang dicatat dari rekam medik 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, FiO₂, PaO₂, PaO₂/ FiO₂, skor SOFA, riwayat penggunaan antibiotik golongan cephalosporin, durasi total lama perawatan 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 Eschericia coli* sebagai kelompok kasus sejumlah 15 (34,8%). Sedangkan pasien dewasa rawat inap RSSA dengan diagnosis HAP disebabkan oleh Non ESBL *producing Eschericia coli* 8 (18,6%) dan 21 (48,8%) Non ESBL *producing Klebsiella pneumonia* sebagai kelompok kontrol.

Pada penelitian ini, subjek penelitian lebih banyak pasien wanita (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 tahun dan 59,3 tahun pada kelompok kontrol. Berdasarkan penggolongan usia Medley Ml., 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).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *clinical outcome* pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *E. coli*. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program IBM SPSS 23. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini yaitu analisis univariat yang dilakukan pada semua variabel bebas meliputi mortalitas, lama perawatan, durasi penggunaan cephalosporin dan perburukan klinis dengan menunjukkan hasil *crossstab*. Selanjutnya, analisis multivariat dilakukan apabila nilai signifikansi (*p value*) pada uji univariat <0,2. Analisis ketiga yaitu Independent T-Test dilakukan apabila variabel terdistribusi normal dan homogen, tujuan analisis ini untuk uji perbedaan rata-rata. Uji distribusi dan uji homogenitas masing-masing dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk dan uji levene.

Tabel 5.1 Clinical outcome Pasien Hospital-Acquired Pneumonia yang disebabkan oleh Extended Beta-Lactamase producing Escherichia coli

	Subjek n (%)		Analisis Univariat		
	ESBL n=15	Non ESBL n=28	OR	95% CI	P
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)			
Durasi penggunaan Cephalosporin*					
>7 hari	7 (63,6)	6 (28,6)			0,062
≤7 hari	4 (36,4)	15 (71,4)			
Perburukan Klinis**					
Ya	5 (33,3)	12 (42,9)			0,392
Tidak	10 (66,7)	16 (57,1)			

*Pada variable ini hanya terdapat 32 subjek karena 11 subjek yang lain tidak menggunakan Cephalosporin

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

cefoperazon. Rentang penggunaan antibiotik golongan cephalosporin yang terpendek adalah 1 hari dan terpanjang 15 hari. Pasien dengan durasi penggunaan cephalosporin selama 1 hari disebabkan

karena banyak pasien dengan riwayat rujukan dari Rumah Sakit lain. Berdasarkan analisis univariat tidak terdapat hubungan yang bermakna antara durasi penggunaan cephalosporin dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* ($p = 0,062$).

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 (Kemoterapi, *Chronic lymphocytic leukemia*). Hasil analisis terhadap 43 sampel berdasarkan diagnosis awal di catatan rekam medis saat pasien tersebut masuk rumah sakit, sejumlah 16 (37,2%) pasien dengan 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 kemoterapi dan 2 pasien CKD.

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* ($p = 0,309$). Akan tetapi jika dilakukan perhitungan menggunakan *Case fatality rate* (CFR) memiliki hasil yang berbeda. Pada penelitian ini, sebanyak 5 dari 15 (33,3%) pasien kelompok kasus yang mengalami kematian. Sedangkan dari kelompok kontrol sebanyak 13 dari 28 (46,4%) pasien mengalami kematian. Dari data tersebut maka bisa diperoleh nilai CFR yang merupakan angka kematian pada kelompok kasus atau kontrol dibagi dengan jumlah pasien kelompok kasus atau kelompok kontrol. Nilai CFR pada penelitian ini, diambil berdasarkan kelompok umur lebih dari 60 tahun dan kurang dari sama dengan 60 tahun. Hasil CFR kelompok kasus dan kelompok

kontrol yang didapatkan pada usia >60 tahun dan ≤60 tahun berturut-turut adalah 56,0% dan 0% ($p = 0,0298$), 50,0% dan 42,9% ($p = 0,7115$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara CFR kelompok kasus dan CFR kelompok kontrol pada usia >60 tahun.

Lama perawatan dihitung dari hari pertama pasien masuk rumah sakit hingga keluar rumah sakit. Rata-rata lama perawatan pasien pada penelitian ini adalah 15 hari yang diambil dari nilai median. Rentang lama perawatan 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 lama perawatan ($p = 0,441$).

Pada penelitian ini pasien yang dikatakan mengalami perburukan klinis yaitu pasien yang memiliki peningkatan skor SOFA di awal dan di akhir. Di samping itu, *final outcome* pasien tersebut juga dipertimbangkan. Apabila skor SOFA pada pasien tersebut menetap atau mengalami kenaikan namun pasien meninggal dunia, maka dapat disimpulkan pasien tersebut mengalami 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. 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 ($p = 0,392$).

Pembahasan

Penelitian yang dilakukan di rumah sakit King George Essex Barking, London menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara pasien infeksi yang disebabkan *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*¹¹.

Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian pada kali ini dimana tidak ada hubungan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E. coli* dengan kematian ($p = 0,309$), oleh karena jumlah sampel yang jauh lebih sedikit. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Hernández A.G. et al (2011) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dengan kematian¹². Risiko kematian dalam 14 hari akan terjadi pada subjek *Bloodstream infection* 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, J., et al (2010) di rumah sakit Universitario Virgen Macarena, Spanyol¹³. Penelitian yang dilakukan oleh Peralta, G., et al (2012)¹⁴ bakteremia nosokomial merupakan faktor risiko kematian pasien bakteremia nosokomial yang disebabkan oleh ESBL producing *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* mempunyai risiko terhadap kematian pasien ($p = <0,001$). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mohammad A., et al (2015) di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta pada kasus *Community-acquired pneumonia* (CAP) pasien dewasa didapatkan faktor-faktor prediktor mortalitas meliputi: usia ≥ 65 tahun, penurunan kesadaran, penyakit komorbid (hipertensi, diabetes melitus, *Chronic heart failure*, *Chronic kidney disease*, *Cerebrovascular disease*, keganasan, sirosis hati, sindrom imunodefisiensi akuisita, penyakit paru obstruktif kronik), sepsis, gagal napas, pneumonia berat, kadar hemoglobin <9 g/dl, hitung leukosit $<4000/\mu\text{l}$ atau $>20000/\mu\text{l}$, kadar albumin <3 g/dl, dan kadar Gula darah sewaktu (GDS) >200 mg/dl. Telah banyak penelitian yang dilakukan pada pasien usia lanjut dengan diagnosis CAP yang dirawat di RSCM, Jakarta dengan rentang mortalitas 15,5-24,8%¹⁵.

Length of stay (LOS) pada penelitian ini didapatkan nilai ($p = 0,441$) yang berarti bahwa tidak ada hubungan antara pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E. coli* dengan peningkatan LOS. Hasil tersebut sejalan pada penelitian yang dilakukan oleh Denis B., et al (2015) yang mana data

diambil dari laboratorium mikrobiologi rumah sakit Saint Louis di Bangkok, Thailand. Denis B., et al (2015) menyatakan bahwa dengan menggunakan median LOS yaitu 15 hari tidak terdapat hubungan antara bakteremia yang disebabkan oleh ESBL producing *E. coli* dengan peningkatan LOS ($p = 0,088$)¹⁶. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Melzer, M. dan Petersen, I., (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 representative terhadap pasien bakteremia oleh ESBL producing *Escherichia coli*¹¹.

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 bersifat yang mengancam jiwa dikarenakan respon tubuh terhadap infeksi yang mengalami disregulasi¹⁷. Dapat dikatakan subjek tersebut mengalami sepsis atau syok sepsis apabila peningkatan skor SOFA ≥ 2 ¹⁸. Terdapat beberapa komponen penilaian pada skor SOFA. Berdasarkan hasil analisis univariat penelitian yang dilakukan oleh Rodríguez-Baño, J., et al (2010) di rumah sakit Universitario Virgen Macarena, Spanyol subjek *Bloodstream infection* oleh karena ESBL producing *Escherichia coli* memiliki risiko kematian dalam 14 hari apabila mengalami sepsis berat atau syok ($p = <0,01$)¹³. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian kali ini, dimana tidak ada hubungan 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, J., et al (2010) yaitu 282 subjek sedangkan pada penelitian kali ini hanya terdapat 43 subjek. Kematian atau kerusakan organ pada kondisi sepsis terkait dengan respon imun Innate dan respon inflamasi. Namun

demikian, terapi untuk anti inflamasi juga tidak berperan dalam perbaikan *clinical outcome* pasien sepsis. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat mekanisme lain yang juga berkontribusi untuk kematian pada pasien sepsis yaitu terganggunya respon imun adaptif yang meliputi: meningkatnya apoptosis dari sel T, meningkatnya penekanan aktivitas sel, menurunnya fungsi dari sel Th1 dan penurunan fungsi *T-cell receptor* (TCR). Oleh karena terapi suportif dan resusitasi berperan dalam perbaikan pasien sepsis hanya di awal, maka kematian yang terjadi pada pasien sepsis sering dikaitkan dengan infeksi nosokomial sekunder dan kegagalan multiorgan¹⁹

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. Berdasarkan penelitian yg dilakukan oleh Cheol-In Kang., et al (2010) tidak terdapat hubungan antara pemberian antibiotik (piperacillin, cefepime, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, amikacin dan trimethoprim) dalam 7 hari dengan pasien yg mengalami bakteremia oleh ESBL producing *Escherichia coli* ($p = 0,117$)²⁰. 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* ($p = 0,062$).

Kesimpulan

Berdasarkan analisis data dan hasil penelitian, 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.
2. Tidak terdapat hubungan antara *Length of stay* (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.

Saran

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

1. Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya dilakukan dengan menambah jumlah sampel.
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

1. Weinberger, S. E., Cockrill, B. A., and Mandel, J., 2013. Principles of Pulmonary Medicine E-Book, 6th Ed., Elsevier Health Sciences.

2. Hospital-acquired Pneumonia & Ventilator-associated Pneumonia (Adults) Clinical Guideline Government of south australia. 2018.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Sethi, S., 2017. Hospital-Acquired Pneumonia. (Online), (<https://www.msmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/pneumonia/hospital-acquired-pneumonia>, diakses 9 September 2018).
7. 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.
8. 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.
9. Carroll, K. C., Butel, J. S., and Morse, S. A. 2015. *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology* 27th Ed., McGraw Hill Professional.
10. Russell, C.D., Koch, O., Laurenson, I.F., O'Shea, D.T., Sutherland, R., et al, 2016. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *Journal of Hospital Infection*, 92(3), pp.273-279.
11. 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), 254-259.
12. Hernández, A. G., García-Vázquez, E., Gómez, J. G., Canteras, M., Hernandez-Torres, 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), 56-60.
13. 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), 1726-1731.
14. 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), 245.
15. Firmansyah, M., Amin, Z., Loho, T., and Shatri, H., 2015. Faktor-faktor prediktor mortalitas community acquired pneumonia dalam perawatan inap di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta. *Indonesia Journal of CHEST Critical and Emergency Medicine*, 2(2), 45-53.
16. 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, 1-6.

17. Marik, P. E., and Taeb, A. M., 2017. SIRS, qSOFA, and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*, 9(4), 943.

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

19. Delano, M. J., Thayer, T., Gabrilovich, S., Kelly-Scumpia, K. M., Winfield, R. D., et al, 2011. Sepsis induces early alterations in innate

immunity that impact mortality to secondary infection. *The Journal of Immunology*, 186(1), 195-202.

20. 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), 284-287

