



DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Daftar Tabel.....	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Lampiran	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.1 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademik	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Hospital Acquired Pneumonia</i>	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Etiologi.....	6
2.1.4 Patogenesis	6
2.1.5 Faktor Risiko.....	7
2.1.6 Diagnosis	12
2.1.7 Tatalaksana	13
2.1.8 <i>Clinical Outcome</i>	14
2.2 <i>Escherichia coli</i>	14
2.2.1 Taksonomi	14
2.2.2 Sifat Bakteri dan Karakteristik Biakan	15
2.2.3 Karakteristik Biokimia.....	17



Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	2.2.4 Penentu Patogenitas	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	2.2.5 Patofisiologi E.coli pada HAP	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	2.2.6 Mekanisme Resistensi	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	21	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
3.1 Kerangka Konsep	21	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
3.2 Hipotesis	23	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
BAB 4 METODE PENELITIAN	24	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.1 Desain Penelitian	24	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	24	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.3 Variabel Penelitian	27	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	27	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.5 Bahan dan Alat Penelitian	27	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.6 Definisi Operasional	29	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.7 Prosedur Kerja Penelitian	30	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.8 Rencana Analisis Data	31	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
4.9 Skema Kerja Penelitian	32	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	33	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
5.1 Hasil Penelitian	33	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
5.2 Analisis Penelitian antara Faktor Risiko dengan Kejadian <i>Hospital Acquired Pneumonia</i> yang disebabkan oleh <i>E. coli ESBL</i> di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang	37	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
BAB 6 PEMBAHASAN	42	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
BAB 7 PENUTUP	48	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
7.1 Kesimpulan	48	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
7.2 Saran	48	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
DAFTAR PUSTAKA	50	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya



	DAFTAR TABEL	
Tabel 2.1 Karakteristik Biokimia <i>Escherichia coli</i>	17	
Tabel 4.1 Definisi operasional	29	
Tabel 5.1 Data klinis dan laboratoris pasien HAP dalam penelitian ini	35	
Tabel 5.2 Diagnosis indikasi pasien masuk RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.....	36	
Tabel 5.3 Hasil analisis univariat dan multivariat faktor risiko HAP yang disebabkan oleh ESBL producing <i>E.coli</i>	40	

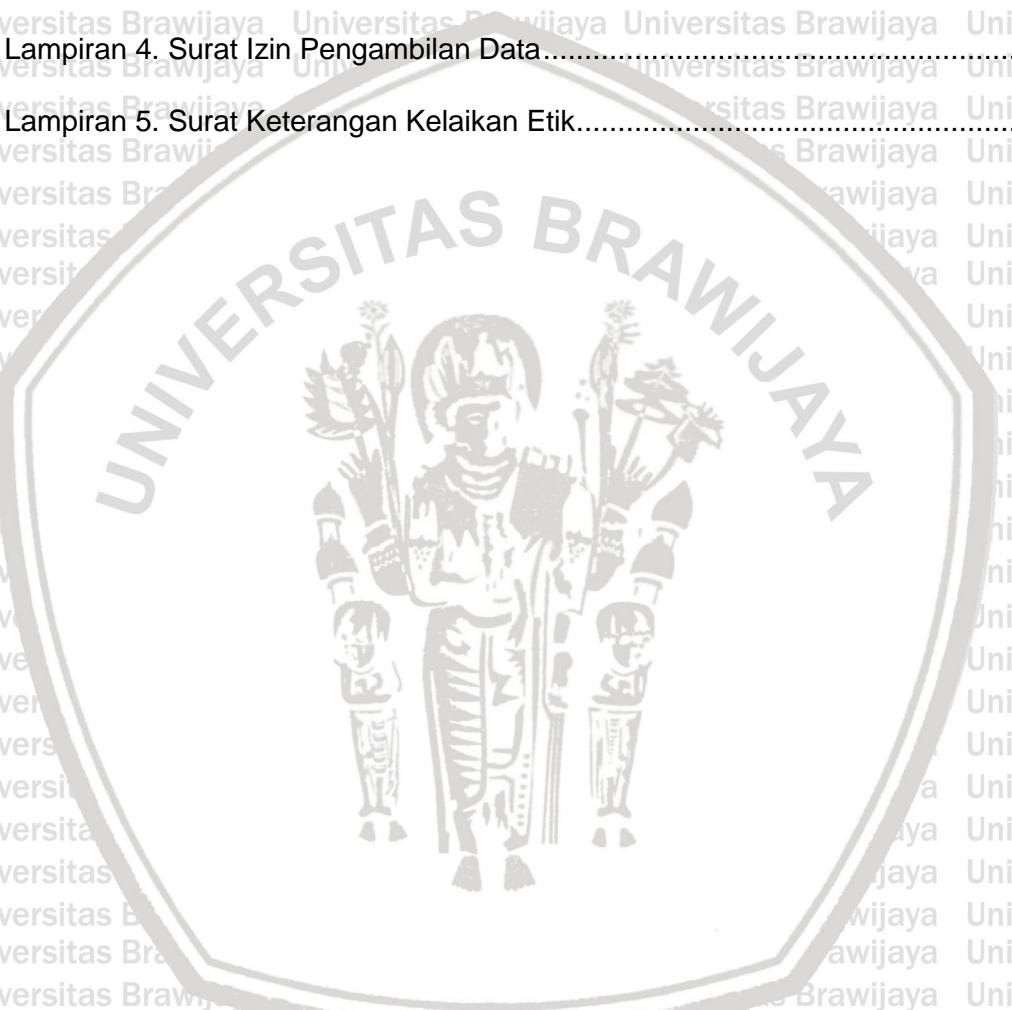


DAFTAR GAMBAR	
Gambar 2.1 <i>Escherichia coli</i> dengan Pengelatan Gram.....	15
Gambar 2.2 <i>Escherichia coli</i> berwarna metallic sheen pada medium EMB	16
Gambar 2.3 Escherichia coli yang tumbuh dengan baik pada medium MacConkey Agar	16
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	21
Gambar 4.1 Skema Kerja Penelitian	32





	DAFTAR LAMPIRAN
Lampiran 1. Hasil Penelitian sesuai Variabel Penelitian.....	57
Lampiran 2. Hasil Analisis Penelitian	59
Lampiran 3. Dokumentasi Kegiatan Pengambilan Data	67
Lampiran 4. Surat Izin Pengambilan Data.....	69
Lampiran 5. Surat Keterangan Kelaikan Etik.....	70



**DAFTAR SINGKATAN**

CD4 : Kluster diferensiasi 4

CD8 : Kluster diferensiasi 8

CKD : *Chronic kidney disease*

CVA : *Cardiovascular Accident*

CTX-M : *Cefotaxime-M*

DM : *Diabetes mellitus*

E.coli : *Escherichia coli*

EMB : *Eosine-Methylene Blue*

ESBL : *Extended Spectrum Beta-Lactamase*

HAP : *Hospital Acquired Pneumonia*

ICU : *Intensive Care Unit*

IL- : Interleukin-

MC : *MacConkey Agar*

MDR : *Multidrug-resistant*

MDR : *Multidrug-resistant Organisms*

NO : nitrit oksida

OXA : *Oxacillin*

PCT : Prokalsitonin

PDPI : Perhimpunan Dokter Paru Indonesia

ROS : *reactive oxygen species*

RSSA : Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang

S.aureus : *Staphylococcus aureus*

SHV : *Sulfhydryl variable*

TEM : *Temoineira*





HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN HOSPITAL
ACQUIRED PNEUMONIA YANG DISEBABKAN OLEH EXTENDED
SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING *Escherichia coli* DI
RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

pleh :

Helena Era Millennie

NIM 165070100111030

Telah diuji pada :

Hari :Jumat
Tangal :27 December 2012

Dan dinyatakan lulus oleh:

Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes

NIP 195210271981032001

Pembimbing-I /Penulis-II

dr. Dewi Santosa Ningsih, M.Kes, PhD

NIP 197103291998022001

Pembimbing / Pengawal

dr. Ungky Agus Setyawan, Sp.P(K)

NIP 2016097908191001

Mengetahui

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Triwahyu Astuti, M. Kes, Sp. P(K)



Millenie, Helena, Era. 2019. **Hubungan antara Faktor Risiko dengan Hospital Acquired Pneumonia yang Disebabkan oleh Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia Coli di Rsud Dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Dewi Santosaningsih, M.Kes, PhD. (2) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp.P(K)

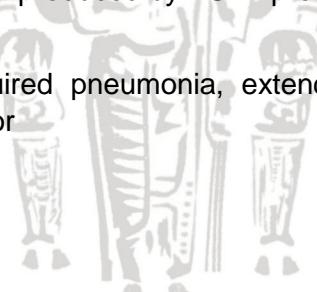
*Hospital acquired pneumonia (HAP) merupakan pneumonia yang terjadi 48 jam atau lebih setelah masuk rumah sakit. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* (*E.coli*) merupakan penyebab dari HAP yang berdampak pada peningkatan morbiditas, mortalitas, dan biaya perawatan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E.coli*. Rancangan penelitian adalah analitik observasional dengan desain case control study. Pengambilan sampel pasien dengan menggunakan metode consecutive sampling dengan jumlah sampel kasus sebanyak 15 dan kontrol sebanyak 28. Variabel faktor risiko yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, lama rawat inap, riwayat penyakit penyerta, riwayat penggunaan cephalosporin generasi ketiga beserta durasi penggunaan obat tersebut. Hasil analisis univariat dan multivariat menunjukkan bahwa dengan uji regresi logistik multipel menunjukkan bahwa durasi penggunaan cephalosporin generasi ketiga lebih dari 3 hari merupakan faktor risiko terjadinya HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E. coli* ($p=0,023$, $OR=20,408$, $95\%CI=1,512-275,462$). Disimpulkan bahwa pasien dengan penggunaan cephalosporins generasi ketiga lebih dari 3 hari berisiko 20 kali lipat menderita HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E.coli*.*

Kata Kunci: *hospital acquired pneumonia, extended spectrum beta-lactamase, Escherichia coli, faktor risiko*

Millenie, Helena, Era. 2019. **Relation between Risk Factors with Hospital Acquired Pneumonia which is Caused by Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia Coli in RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.** Final assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Dewi Santosaningsih, M.Kes, PhD. (2) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp.P(K)

Hospital acquired pneumonia (HAP) is pneumonia that occurs 48 hours or more after being admitted to the hospital. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) which produces Escherichia coli (E.coli) is a cause of HAP which increases the increase in morbidity, mortality, and treatment costs. This study aims to analyze the relationship between risk factors and the incidence of HAP caused by ESBL producing E.coli. The design of observational analytic research with case control study design. Patient sampling using sequential sampling methods with a sample size of 15 and control of 28. Variable risk factors include age, sex, length of stay, comorbidities, cephalosporin research, the use of the use of the drug. The results of univariate and multivariate analysis showed a correlation with multiple logistic regression regressions which showed the addition of third generation cephalosporin use for more than 3 days was a weakened factor by HAP caused by ESBL producing E. coli ($p = 0.023$, $OR = 20.408$, $95\% CI = 95\% CI = 1,512 - 275,462$). The HAP produced by ESBL produces E.coli.

Keywords: hospital acquired pneumonia, extended spectrum beta-lactamase, *Escherichia coli*, risk factor





memungkinkan adanya transfer antar spesies sehingga pilihan pengobatan juga semakin sempit (Mehrad et al, 2015).

Dampak yang paling tampak akibat penyakit ini ialah kematian serta beban ekonomi yang diakibatkan perpanjangan lama rawat inap. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, tingkat mortalitas HAP yang diakibatkan oleh *multi drug resistant* basil gram negatif lebih tinggi dibandingkan yang diakibatkan *non-multi drug resistant* basil gram negatif. Dari 140 kasus HAP, angka mortalitas yang disebabkan *multidrug resistant* adalah 45.8% sedangkan yang diakibatkan *non-multi drug resistant* basil gram negatif adalah 38.3% (Seligman et al, 2017). Biaya yang harus dikeluarkan untuk rawat inap di rumah sakit juga meningkat sebesar \$ 10.000 hingga \$ 49.000 dikarenakan adanya perpanjangan masa tinggal di rumah sakit sekitar 11 hingga 25 hari (Tsalik et al, 2015).

Faktor risiko terjadinya HAP ialah usia diatas 60 tahun, jenis kelamin, komorbiditas, lama tinggal di rumah sakit, pemberian terapi antimikroba selama 5 hari terakhir sebelum diagnosis HAP ditegakkan, *oral hygiene* setiap 4 jam dan infeksi ekstrapulmonal. (Lee et Wu, 2008; Seligman et al, 2013; Quinn et Baker, 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya, faktor risiko dari HAP yang disebabkan oleh *multi-drug resistant organisms* atau *ESBL producing bacteria* adalah: usia diatas 60 tahun, jenis kelamin, riwayat penyakit penyerta, lama tinggal di rumah sakit, pemberian terapi antimikroba selama 3 hari terakhir sebelum diagnosis HAP ditegakkan, dan infeksi ekstrapulmonal. Di Indonesia, masih belum ada data yang mencatat mengenai faktor risiko terjadinya HAP. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko dari HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
1.2 Rumusan Masalah Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
1.2.1 Rumusan masalah umum Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Apakah terdapat faktor risiko tertentu dari HAP yang disebabkan oleh ESBL
producing E.coli di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?

1.2.2 Rumusan masalah khusus

- Apakah terdapat hubungan antara usia pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E. coli*?
- Apakah terdapat hubungan antara jenis kelamin pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*?
- Apakah terdapat hubungan antara lama rawat inap pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*?
- Apakah terdapat hubungan antara riwayat penyakit penyerta pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*?
- Apakah terdapat hubungan antara penggunaan golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*?
- Apakah terdapat hubungan antara lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menganalisis faktor risiko dari HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.



1.3.1a Tujuan khusus

- Menganalisis hubungan antara usia pasien dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.
- Menganalisis hubungan antara jenis kelamin pasien dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.
- Menganalisis hubungan antara lama rawat inap pasien dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.
- Menganalisis hubungan antara riwayat penyakit penyerta pasien dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.
- Menganalisis hubungan antara penggunaan golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.
- Menganalisis hubungan antara lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat digunakan sebagai dasar upaya mencegah HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* berdasarkan faktor risiko yang ada di RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hospital Acquired Pneumonia

2.1.1 Definisi

Hospital acquired pneumonia adalah infeksi pada parenkim paru yang terjadi 48 jam atau lebih setelah masuk rumah sakit (Jong et al., 2012; Sethi, 2017).

Gambaran klinis HAP tidak dapat dibedakan dari bentuk pneumonia yang lain yakni batuk, nyeri dada pleuritik, sesak napas dan adanya produksi sputum. Gejala lainnya yang kurang spesifik ialah demam, kedinginan dan kelelahan. Selain itu, HAP dapat disertai dengan sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot (Cruz, 2013).

2.1.2 Epidemiologi

Data epidemiologi HAP di Benua Asia cukup terbatas, namun berbagai fasilitas kesehatan di Benua Asia melaporkan insiden HAP terjadi sekitar 1 sampai 21 per 1.000 penerimaan pasien. Kejadian HAP yang terdapat di India pada tahun 2008 mencapai 18 per 1.000 penerimaan pasien, sedangkan pasien HAP di Korea sedikit lebih rendah yakni 6,3 per 1.000 penerimaan pasien di rumah sakit. Survey di Hong Kong menemukan bahwa 30% dari infeksi nosokomial ialah HAP (Chawla, 2008). *Hospital Acquired Pneumonia* merupakan infeksi yang paling umum pada pasien yang membutuhkan perawatan di *Intensive Care Unit* (Warganegara, 2017). Sebuah studi di Singapura menunjukkan bahwa 17,7% (24/136) pasien yang dirawat di ICU medis selama 6 bulan menderita HAP. Sebuah penelitian di



India juga menemukan HAP terjadi pada 16,7% pasien yang dirawat di ICU (Chawla, 2008).

2.1.3 Etiologi

Bakteri dikenal sebagai penyebab utama dari HAP (Hong *et al.*, 2017).

Patogen yang sering menyebabkan HAP adalah basil gram negatif aerobik, seperti

Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan

Acinetobacter spp. Infeksi HAP juga dapat diakibatkan oleh kokus gram positif,

seperti *Staphylococcus aureus*, terutama *Staphylococcus aureus* resisten

methicillin (MRSA). Pasien dengan riwayat diabetes melitus, trauma kepala, dan

pasien yang dirawat di ICU umumnya terinfeksi oleh *S. aureus* (Seligman, 2013).

Frekuensi dari patogen *multidrug-resistant* (MDR) penyebab HAP,

tergantung dari rumah sakit, populasi pasien, paparan antibiotik, dan karakteristik

pasien. Frekuensi tersebut dapat berubah seiring berjalananya waktu. Angka

kejadian HAP karena patogen MDR, meningkat dengan signifikan pada pasien

yang menjalani perawatan di ICU serta pasien yang menjalani transplantasi organ

(Seligman, 2013).

2.1.4 Patogenesis

Sumber Infeksi HAP dapat berasal dari endogen atau eksogen. Endogen

meliputi dari bakteri yang berasal dari nasal, orofaring, trachea, sinusitis, dan asam

lambung sedangkan eksogen meliputi bakteri yang berasal dari petugas

kesehatan atau lingkungan rumah sakit. Penyebab yang paling sering

mengakibatkan HAP ialah infeksi endogen. Kolonisasi awal pada saluran

pernapasan terjadi paling sering, diikuti oleh mikroaspirasi sekresi orofaring.

Aspirasi yang berasal isi oropharyngeal atau lambung tidak umum. Infeksi eksogen



2.1.5 Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya HAP ialah usia diatas 60 tahun, jenis kelamin, komorbiditas, lama tinggal di rumah sakit, pemberian terapi antimikroba selama 10 hari terakhir sebelum diagnosis HAP ditegakkan, dan infeksi ekstrapulmonal (Lee *et al.*, 2008; Seligman *et al.*, 2013).

yang diperoleh dari petugas rumah sakit dan lingkungan rumah sakit, dapat menyimpan patogen yang dapat memicu kolonisasi *tracheobronchial tree*. Selain itu, rute infeksi yang berpotensi untuk menyebabkan di HAP dan VAP adalah bakteremia. Penyebaran secara hematogen dapat terjadi pada pasien pasca operasi atau pasien dengan pemakain kateter intravena atau kemih (Rotstein, 2008).

Pada awalnya, alveolus mengandung bakteri, cairan edema dan beberapa neutrofil. Eksudasi neutrofil dalam jumlah besar menyebabkan konsolidasi (hepatisasi kelabu). Ada empat stadium pertama, yaitu stadium kongesti, lobus-lobus yang terkena menjadi berat, merah, dan sembab secara histology dapat terlihat kongesti vascular, beberapa neutrofil dan banyak bakteri di alveolus. Dalam beberapa hari timbul stadium hepatisasi merah, pada stadium tersebut lobus paru memperlihatkan eksudat fibrinosa atau fibrinoporulen. Pada stadium berikutnya hepatisasi abu-abu, paru menjadi kering, abu-abu, dan padat, karena sel darah merah mengalami lisis sementara eksudat fibrinosa menetap di dalam alveolus. Resolusi berlangsung dalam kasus non komplikata yang eksudatnya didalam alveolus dicerna secara enzimatis dan diserap atau dibatukkan sehingga arsitektur paru tetap utuh (Kartikasari, 2018).

• Usia lanjut

Semakin bertambahnya usia, jumlah *lymphoid-biased HSC* menurun dan

myeloid biased stem cell lebih mendominasi. Hal ini akan berdampak pada

pengurangan jumlah progenitor limfoid baik jumlah sel B dan sel T progenitor.

Selain itu, progenitor sel B dan progenitor sel T menunjukkan adanya penurunan

tingkat proliferasi dan tingkat apoptosis yang menjadi lebih tinggi dibandingkan

dengan orang yang lebih muda. Hal ini mengakibatkan adanya penurunan fungsi

efektor baik dari sel B maupun sel T. Sel-sel efektor dalam keturunan limfosit B

ialah sel yang mensekresi antibodi, yakni sel plasma. Antibodi melapisi mikroba

dan membuat mereka target untuk fagositosis, karena fagosit (neutrofil dan

makrofag) mengekspresikan resptor untuk antibodi. Selain itu, antibodi juga

mengaktifkan sistem komplemen, menghasilkan fragmen protein yang

merangsang fagositosis dan penghancuran mikroba. Sel T CD4⁺ disebut sel T

helper karena mereka membantu sel limfosit B memproduksi antibodi dan

membantu sel fagosit menghancurkan mikroba yang telah dimakan. Limfosit T

CD8⁺ disebut sebagai limfosit T sitotoksik karena membunuh (“melisik”) sel –

sel yang mengandung mikroba intraseluler. Beberapa sel T CD4⁺ termasuk ke

dalam kelompok khusus yang berfungsi membatasi respon imun, dan disebut

sebagai limfosit T regulator. Selain itu, walaupun produksi *myeloid biased stem*

cell meningkat pada pasien geriatri, kemampuan makrofag mensekresi TNF yang

merupakan sitokin proinflamasi telah berkurang (Rodriguez *et al.*, 2013; Putri *et al.*,

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

- **Jenis Kelamin**

Estrogen adalah hormon seks primer pada wanita dan mempunyai peran

penting baik dalam sistem reproduksi dan non-reproduksi (Cui *et al.*, 2013).

Estrogen secara signifikan memodulasi sistem imun bawaan dan adaptif

(Mohammad, 2015). Hormon Estrogen (Estradiol) merupakan modulator sekresi

IL-4 dari Cd4 + T helper. (Rosita *et al.*, 2009). Apabila diberikan dosis rendah

estrogen, Th1 yang akan memberikan respon dan dosis yang lebih tinggi

memediasi respons Th2 (Pan *et al.*, 2019). Salah satu peran penting dari estrogen

ialah aktivasi dari makrofag nitric oxide synthase-3 di paru. Ketika makrofag ini

telah diaktifkan, maka akan meningkatkan kemampuan makrofag untuk

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

- **Lama Rawat Inap**

Menurut pedoman pneumonia nosokomial yang dibuat oleh PDPI (2003),

perawatan di rumah sakit yang lama merupakan salah satu faktor risiko pada

pneumonia. Semakin lama seorang pasien menjalani rawat inap di rumah sakit

maka semakin besar pula risiko paparan dari mikroorganisme patogen yang jarang

ditemukan di masyarakat yakni, mikroorganisme yang resisten terhadap berbagai

antibiotik. Hal ini berkaitan erat dengan penggunaan antibiotik spektrum luas yang

berkepanjangan sehingga menimbulkan infeksi dari mikroorganisme yang resisten

terhadap antibiotik. Mikroorganisme penyebab HAP seperti bakteri gram negatif,

banyak ditemukan di lingkungan pelayanan kesehatan, dimana transmisi dari

mikroorganisme ini sering terjadi melalui kontak tangan petugas pelayanan

kesehatan yang terkontaminasi dengan pasien (Melati, 2014).



• Riwayat penyakit penyerta

Riwayat penyakit penyerta juga menjadi salah satu faktor risiko HAP.

Penyakit yang termasuk ialah *chronic kidney disease*, *diabetes melitus*, dan

cardiovascular accident. Penyakit ginjal kronis terjadi karena kerusakan nefron

ginjal sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal yang menetap dan kronis progresif.

Sistem imun alami maupun adaptif turun sebanding dengan penurunan laju

filtrasi glomerulus (Rosyid et Thaha, 2013). Pada gagal ginjal kronis juga terjadi

proteuriuria sehingga pasien akan kehilangan protein yang bekerja sebagai respon

imun seperti immunoglobulin (Kurts et al., 2013). Pada pasien penyakit ginjal

kronis terjadi penurunan jumlah limfosit B dan penurunan kemampuan

memproduksi immunoglobulin yang merupakan abnormalitas imun humorai akibat

uremia. Uremia berkaitan dengan perubahan pada mekanisme pertahanan tubuh

host, sehingga akan meningkatkan infeksi bakteri. Neutrofil mengalami gangguan

dalam kemotaksis, metabolisme oksidatif, dan aktivitas fagosit, degranulasi, dan

intracellular killing, seperti disregulasi kematian sel terprogram atau apoptosis.

Sejumlah faktor yang dapat memperburuk disfungsi neutrofil, yaitu malnutrisi,

ironoverload, gangguan metabolism glukosa, hiperparatiroid, dialisis, dan retensi

uremik. Pasien penyakit ginjal kronis cenderung mengalami leukopenia

dikarenakan terjadinya gangguan sistem imun innate dan adaptif (Febriana, 2015)

Hiperglikemia menyebabkan aktivasi jalur poliol yang meningkatkan

pembentukan *glycation endproduct* dan mengarah ke produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan nitrit oksida (NO) yang lebih besar. Faktor-faktor ini berperan

penting pada peradangan. Pengalihan glukosa ke jalur poliol mempengaruhi

innate immunity dengan mengurangi opsonophagocytosis neutrofil dengan cara

memblokir aldose reduktase. Menghambat aldose reduktase juga menurunkan



neutrofil dan produksi radikal bebas oksigen yang meningkat oleh kadar glukosa tinggi. Neutrofil dari pasien diabetes menunjukkan defek pada pembunuhan bakteri (Graves *et al.*, 2008). Penderita diabetes melitus mengalami penurunan jumlah PMN, monosit, imunoglobulin, serta gangguan dalam hal *cell mediated immunity* sehingga pada pasien rentan terjadi kerusakan jaringan akibat inflamasi atau infeksi (Widyastuti *et Azzahra*, 2016).

Batuk merupakan refleks pertahanan yang penting dalam meningkatkan pembersihan sekresi dan partikel pada saluran napas serta melindungi dari aspirasi bahan asing yang terjadi sebagai akibat aspirasi atau inhalasi materi partikulat, patogen, sekresi yang terakumulasi, tetesan postnasal, peradangan, dan mediator yang terkait dengan peradangan. Dalam kondisi normal, batuk memiliki peran penting dalam melindungi saluran napas dan paru. Namun pada beberapa kondisi tertentu bisa menjadi berlebihan dan tidak produktif. Hal ini berpotensi membahayakan bagi mukosa jalan napas. Pasien stroke hemiparese akut mengalami gangguan aliran batuk secara voluntary dan refleks batuk. Semakin parah stroke pasien, semakin buruk aliran batuk. Hal ini dapat mengakibatkan kolonisasi dari bakteri (Polverino, 2012 ; Ward *et al.*, 2017).

• Resistensi Antibiotik

Salah satu terapi empiris pada HAP ialah obat golongan beta-laktam (PDPI,2003). Bakteri memiliki beberapa mekanisme resistensi obat golongan beta-laktam. Mekanisme resistensi antibiotik sendiri dibagi menjadi dua aspek yakni dari aspek biokimia dan aspek genetik. Secara aspek genetik, enzim *beta-lactamase* dikode oleh gen yang berada di plasmid. Plasmid yang mengandung gen resisten antibiotik beta-laktam akan di transfer menuju bakteri lainnya yang berdekatan

Universitas Brawijaya atau yang disebut dengan konjugasi. Selanjutnya gen resisten antibiotik beta-laktam mengalami transkripsi dan translasi sehingga memicu produksi enzim *beta-lactamase*. Pada aspek biokimia, mekanisme utama pada resistensi obat golongan beta-laktam adalah hidrolisis dari cincin beta-laktam oleh enzim beta-lactamase (terutama extended spectrum beta lactamase) sehingga antibiotik tersebut menjadi tidak efektif. Afinitas dari enzim beta-lactamase terhadap obat lebih tinggi dibandingkan afinitas obat tersebut daripada sel target. Pada bakteri gram negatif, enzim beta-laktamase diproduksi terus menerus meskipun tanpa induksi dari penggunaan antibiotik beta-laktam (Amelia *et al.*, 2016; Satari, 2011; Shaikh *et al.*, 2015).

- **Oral hygiene**

Penelitian menunjukkan bahwa dalam 48 jam penerimaan pasien di rumah sakit, pasien yang mengalami sakit kritis akan mengalami perubahan kolonisasi bakteri, termasuk organisme gram negatif yang lebih berbahaya (Quinn *et al.*, 2015). Dokter harus melakukan intervensi untuk mengatasi faktor risiko HAP yakni dengan memaksimalkan fungsi saluran aerodigestive sehingga pengiriman organisme ke *bronchial tree* dapat terminimalisir, menghambat pertumbuhan bakteri secara berlebihan, dan memastikan habitat yang optimal untuk mikrobiota oral. Salah satu bentuk intervensinya yakni menjaga kebersihan mulut (Ewan *et al.*, 2015). Menurut protokol yang dibuat oleh CDC, maka mulut pasien harus dibersihkan dengan menggunakan cetylpyridinium chloride 0.05% setiap 4 jam atau dapat dilakukan selama 6 kali dalam sehari (Kanzigg *et al.*, 2016).

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis HAP ditegakkan berdasarkan hasil *chest x-ray* yang menunjukkan infiltrat pada paru dan ditambah paling sedikit 2 kriteria berikut ini: temperatur

Uni tubuh $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ atau $< 36.0^{\circ}\text{C}$, jumlah leukosit $> 11,000 \text{ sel/mm}^3$ atau $< 4,000$

sel/mm³, dan *purulent sputum* (Seligman *et al.*, 2013; Lim *et al.*, 2018). Pada

severe HAP, gejala klinis yang dapat ditemukan ialah penurunan kesadaran,

respiratory rate 30x/menit atau lebih, hipoksia, *chest x-ray* menunjukkan bayangan

bilateral atau multilobular, sistolik $<90 \text{ mmHg}$ atau diastolik $\leq 60 \text{ mmHg}$,

membutuhkan bantuan ventilasi (Lim *et al.*, 2018).

2.1.6 Tatalaksana

Pasien dengan suspek HAP dianjurkan untuk diberikan terapi antibiotik

dengan spektrum luas (Bope *et al.*, 2015). Menurut Pedoman Diagnosis dan

Penatalaksanaan HAP dan VAP yang dibuat oleh PDPI(2018), pemilihan antibiotik

empiris pasien HAP yang memiliki faktor risiko infeksi gram negatif disarankan

untuk pemberian 2 jenis antibiotic antipseudomonas dari 2 golongan yang berbeda.

Antibiotik untuk gram negatif dengan aktivitas antipseudomonas golongan beta-

lactam adalah penisilin antipseudomonas, *cephalosporin*, karbapenem, dan

monobactam. Sedangkan antibiotik untuk gram negatif dengan aktivitas

antipseudomonas golongan non beta-lactam adalah fluoroquinolon dan

aminoglikosida. Namun pasien HAP disarankan untuk menghindari aminoglikosida

jika antibiotik alternative sudah adekuat terhadap gram negative dengan

pertimbangan penetrasi aminoglikosida ke jaringan paru buruk, toksitas tinggi,

dan hasil metanalisis didapatkan *outcome* yang lebih buruk. (PDPI, 2018). Ketika

patogen penyebab HAP yang dicurigai ialah MDRO, maka terapi kombinasi harus

diterapkan sampai hasil kultur yang selesai (Bope *et al.*, 2015). Terapi yang

digunakan apabila risiko terhadap patogen MDR tinggi adalah beta-lactam/ beta-

lactamase inhibitor dan antipseudomonas fluoroquinolone atau aminoglikosida dan

vancomycin/ linezolid (Mendoza *et al.*, 2016 ; Torres *et al.*, 2017)



Universitas Brawijaya
Uni

2.1.7a **Clinical Outcome**

Menurut PDPI, 2018, tingkat mortalitas yang berhubungan dengan HAP

sebesar 27,7% pada 119 pasien yang dirawat di ruang hon ICU. Faktor-faktor yang berhubungan dengan mortalitas yakni:

- a. Terdapat ≥ 2 penyakit berat yang mendasarinya
- b. Riwayat penggunaan antibiotik
- c. Riwayat rawat inap rumah sakit
- d. Status fungsional buruk
- e. Status imunosupresi
- f. Fungsi kardipulmoner yang sudah ada sebelumnya(*pre-existing underlying cardiopulmonary function*)
- g. Pengobatan empiris yang tidak memadai
- h. Kondisi berat (syok septik)

Pada umumnya, sebagian besar pasien HAP yang meninggal disebabkan

oleh karena penyakit penyerta pasien dibandingkan penyakit HAP nya sendiri.

Maka dari itu perlu dilakukan pemeriksaan prokalsitonin (PCT) dimana peningkatan PCT dianggap tanda prognosis buruk dan penurunan PCT menunjukkan perbaikan infeksi (PDPI, 2018).

2.2 **Escherichia coli**

2.2.1 **Taksonomi (IT IS, 2018)**

Kingdom : *Bacteria*

Subkingdom : *Negibacteria*

Phylum : *Proteobacteria*

2.2.2 Sifat Bakteri dan Karakteristik Biakan

Escherichia coli adalah bakteri gram negatif berbentuk batang. Bakteri ini

memiliki panjang sekitar 2,0 mikrometer dan diameter 0,25-1,0 μm . *E.coli*

merupakan flora normal di intestinal namun bakteri ini akan menjadi patogen bila

mencapai jaringan di luar jaringan intestinal. *E.coli* bersifat motil karena memiliki

flagel peritrik. Suhu optimal agar *E.coli* dapat bermultiplikasi adalah 37 °C (Taj et

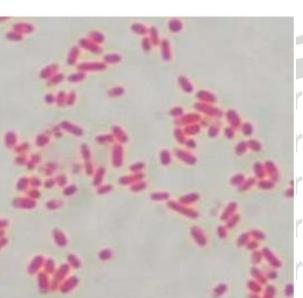
al., 2014). *Escherichia coli* dapat tumbuh dalam keadaan anaerob fakultatif. Pada

keadaan aerob, bakteri ini dapat meragikan karbohidrat termasuk glukosa melalui

mixed-acid pathway. Bakteri ini dapat tumbuh dengan baik pada media yang lazim

digunakan seperti medium *Eosine-Methylene Blue* (EMB), *MacConkey Agar* (MC),

atau deoksikholat (Noorhamdani et al., 2017).



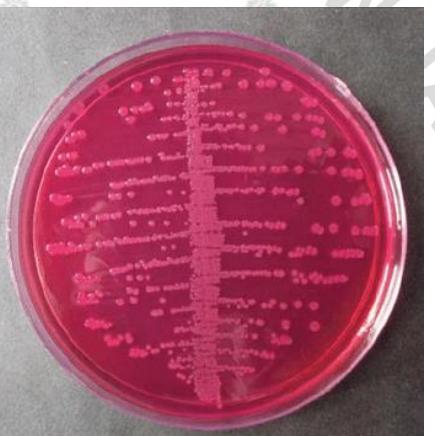
Gambar 2.2 *Escherichia coli* dengan Pengecatan Gram dengan perbesaran

1000x (Taj et al., 2014)



Gambar 2.3 *Escherichia coli* berwarna metallic sheen pada medium EMB

(Juwita et al, 2014)



Gambar 2.4 Escherichia coli yang tumbuh dengan baik pada medium

MacConkey Agar (Shrestha, 2012)



2.2.3 Karakteristik biokimia

Tabel 2.1 Karakteristik Biokimia *Escherichia coli* (Aryal, 2015)

Characteristics	<i>E. coli</i>
Catalase	Positive
Oxidase	Negative
MR	Positive
OF (Oxidative/Fermentative)	Fermentative
Indole	Positive
Citrate	Negative
Urease	Negative
Nitrate Reduction	Positive
H ₂ S	Negative
Gas	Positive
Fermentation of	
Glucose	Positive
Lactose	Positive
Mannitol	Positive
Differential Antibiotic	
Novobiocin	–
Bacitracin	–
Optochin	–
Streptomycin	–

2.2.4 Penentu Patogenisitas

Enterobacteriaceae adalah patogen yang bertanggung jawab atas pneumonia nosokomial sebesar sepertiga kasus. Kolonisasi saluran pernapasan bagian atas adalah langkah awal dalam patogenesis pneumonia nosokomial gram negatif. Untuk mengkolonisasi saluran pernapasan, bakteri ini harus menempel pada epitel. *Enterobacteriaceae* dapat mengekspresikan protein adhesif, yang disebut sebagai adhesin. Protein adhesin berinteraksi dengan reseptor epitel spesifik (Hornick et al, 1991). Selain itu, Bakteri gram negatif dapat menumbuhkan organel yang menyerupai rambut yang disebut pili atau fimbriae(Knight et Bouckaert, 2009)



2.2.5 a Patofisiologi *E.coli* pada HAP

Disamping *E.coli* yang merupakan normal flora di usus, infeksi *E.coli* dapat disebabkan oleh makanan maupun air yang terkontaminasi oleh faeces (WHO, 2018). *E.coli* dapat bertahan hidup meskipun terpapar oleh asam lambung(Smith, 2003). Menurut PDPI, 2018 salah satu sumber yang menyebabkan HAP ialah aspirasi dari asam lambung dan berkolonisasi di saluran nafas. Cara lain terjadinya HAP adalah melalui bakteremia. Patofisiologi *E. coli* pada HAP sama seperti patogenesis HAP secara umum.

2.2.6 Mekanisme resistensi

Masalah kesehatan global yang utama ialah resistensi antimikroba dan kejadiannya semakin meningkat sampai saat ini. Sejak diperkenalkannya penisilin untuk pertama kali, sejumlah besar bakteri telah merespon penggunaan antibiotik dengan kemampuan mereka dalam berevolusi dan mengirimkan resistensi antimikroba ke spesies lain. Salah satu faktor yang mempercepat ada resistensi antimikroba ialah adanya peningkatan konsumsi agen antimikroba dengan penggunaannya yang tidak sesuai. Disamping itu, kegiatan migrasi antar negara serta pariwisata internasional dan perjalanan bisnis memainkan peran penting dalam penyebaran strain resisten multi-obat (Allocati *et al.*, 2013).

Multidrug resistance pada bakteri dapat terjadi melalui berbagai mekanisme. Pertama, bakteri ini dapat mengakumulasi beberapa gen yang mana masing-masing gen ini mengkode resistensi terhadap satu obat, dalam satu sel. Akumulasi ini biasanya terjadi pada plasmid. Kedua, *multidrug resistance* juga dapat terjadi karena adanya peningkatan ekspresi gen yang mengkode untuk pompa eflux berbagai macam obat (Nikaido, 2009). *Escherichia coli* secara intrinsik resisten terhadap penisilin G dalam kadar therapeutik, β -laktam,



dikarenakan adanya membran luarnya. Dalam *E. coli*, produksi β -laktamase

adalah mediator resistensi pada antibiotik spektrum luas karena enzim ini dapat

menghancurkan antikbiotik beta-laktam. β -laktamase memberikan resistansi

terhadap penisilin dan sefalosporin dan merupakan penyebab yang muncul

resistensi multidrug pada bakteri gram-negatif (Allocati *et al.*, 2013, Zeng *et al.*,

2013). Jenis β -laktamase sendiri cukup beragam yakni:

- *Temoineira* (TEM)

Enzim β laktamase yang pertama ditemukan dan paling sering dijumpai

pada bakteri gram negatif dinamakan TEM-1. Resistensi ampicilin pada *E. coli*

yang diakibatkan oleh produksi TEM-1 mencapai 90%. TEM ditandai dengan

adanya asam amino serine pada bagian aktifnya. Adanya mutasi satu asam amino

pada TEM-1 mengakibatkan terbentuk enzim baru disebut TEM-2. TEM-1 dan

TEM-2 menghidrolisis penicillin dan sefalosporin spektrum sempit, seperti sefalon

atau sefazolin. Namun, tidak efektif terhadap sefalosporin generasi yang lebih

tinggi dengan rantai samping oxyimino, seperti sefotaksim, ceftazidim, seftriakson,

atau sefepim. Enzim tipe TEM muncul dari pergantian asam amino di sekitar situs

aktif enzim dan mengubah konfigurasinya yang memungkinkan akses ke substrat

oxyimino-beta-laktam. Penggantian asam amino tunggal pada posisi 104, 164,

238, dan 240 menghasilkan fenotipe ESBL, tetapi ESBL dengan spektrum terluas

biasanya memiliki lebih dari satu substitusi asam amino tunggal. Berdasarkan

kombinasi perubahan yang berbeda, saat ini 140 enzim tipe TEM telah dijelaskan.

TEM-10, TEM-12, dan TEM-26 adalah yang paling umum di Amerika Serikat

(Mardia, 2015; Cooksey *et al.*, 1990; Paterson *et al.*, 2003; Bradford, 2001; Jacobi

et Munos, 2005).

- *Sulphydryl variable* (SHV)



SHV merupakan hasil dari mutasi serin menjadi glisin pada posisi 238

enzim beta laktamase TEM. SHV-1 beta-laktamase paling sering ditemukan pada

K. pneumoniae dan bertanggung jawab atas 20% resistensi ampicilin yang

dimediasi-plasmid pada spesies ini. ESBL dalam keluarga ini juga memiliki

perubahan asam amino di sekitar lokasi aktif, paling sering pada posisi 238 atau

238 dan 240. Lebih dari 60 varietas SHV diketahui. SHV-5 dan SHV-12 adalah

yang paling umum (Mardia, 2015; Paterson et al, 2003)

- **Cefotaxime-M (CTX-M)**

Enzim ini diberi nama CTX-M karena aktivitas hidrolisis yang besar

terhadap cefotaxime. Lebih dari 80 enzim CTX-M saat ini diketahui. Mereka

terutama ditemukan dalam strain E. coli dan merupakan tipe ESBL dominan di

bagian Amerika Selatan (Woodford et al, 2006; Hudson et al, 2014).

- **Oxacillin (OXA)**

Beta-laktamase OXA dikenal sebagai salah satu jenis beta-laktamase

yang kurang umum. OXA dimediasi oleh plasmid yang dapat menghidrolisis

oksasilin dan penisilin anti-stafilocokus. Beta-laktamase tipe-OXA memberikan

resistensi terhadap ampicilin dan sefalonin dan memiliki aktivitas hidrolitik yang

tinggi terhadap oksasilin dan cloxasilin. Penggantian asam amino dalam enzim

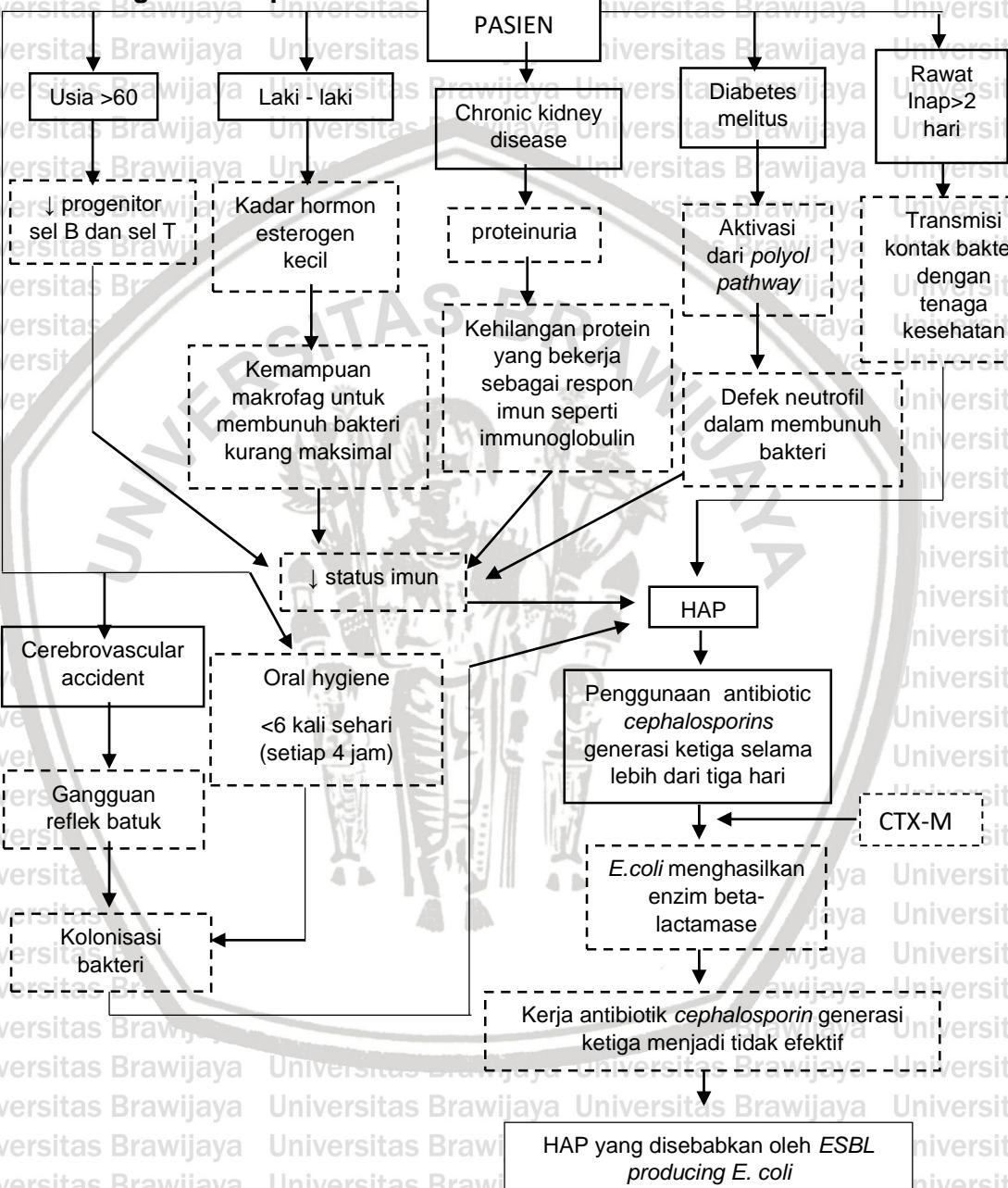
OXA menghasilkan fenotipe ESBL yang berbeda. ESBL tipe OXA terutama

ditemukan pada *P. aeruginosa* (Woodford et al, 2006).



BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

[] = variabel yang diteliti

[] = variabel yang tidak diteliti



Skema diatas dapat menjelaskan bahwa faktor risiko pasien yang menderita

hospital acquired pneumonia ialah usia diatas 60 tahun, jenis kelamin laki-laki,

penyakit komorbiditas yakni *chronic kidney disease*, *diabetes melitus*,

cerebrovascular accident, penggunaan golongan *cephalosporins* generasi ketiga,

serta lama penggunaan golongan *cephalosporins* generasi ketiga selama 4 hari.

Salah satu hal yang meningkatkan kejadian HAP ialah menurunnya status imun.

Hal ini dapat diakibatkan oleh ada usia > 60 tahun, jenis kelamin laki-laki, dan

penyakit komorbiditas yakni *chronic kidney disease* dan *diabetes melitus*. Semakin

bertambahnya usia terutama diatas 60 tahun akan mengakibatkan penurunan

progenitor sel T dan sel B. Laki-laki mempunyai kadar estrogen yang lebih rendah

dibanding dengan perempuan. Estrogen sendiri memiliki fungsi yang cukup

penting dalam aktivasi makrofag di paru paru. Kurangnya kadar estrogen dalam

tubuh laki-laki, mengakibatkan kemampuan makrofag untuk membunuh bakteri

kurang maksimal. Lama rawat inap di rumah sakit lebih dari 2 hari juga

meningkatkan risiko transmisinya bakteri secara kontak melalui tenaga kesehatan

yang terkontaminasi. *Chronic kidney disease* menyebabkan proteinuria sehingga

dampak secara langsung yang diakibatkan ialah hilangnya protein yang bekerja

sebagai respon imun, seperti imunoglobulin. Penyakit *diabetes melitus* juga

berperan dalam aktivasi *polyol pathway* karena adanya hiperglikemia. Akibat yang

ditimbulkan pun kerja neutrofil yang kurang maksimal dalam membunuh bakteri.

Penyakit *cerebrovascular accident* juga menjadi salah satu faktor risiko HAP

dimana refleks batuk pasien akan terganggu sehingga dapat terjadi adanya

kolonisasi bakteri. Penggunaan *cephalosporins* generasi ketiga lebih dari 3 hari

juga mengakibatkan produksi enzim *beta-lactamase* oleh *E.coli* sehingga kerja

antibiotik *cephalosporin* generasi ketiga tidak efektif. *Oral hygiene* juga dapat

Universitas Brawijaya

menyebabkan kolonisasi bakteri bila dilakukan kurang dari 6 kali sehari (setiap 4 jam)

3.2 Hipotesis

3.2.1 Hipotesis Umum

Faktor risiko HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli*

adalah usia, jenis kelamin, lama rawat inap, riwayat penyakit penyerta, riwayat

penggunaan *cephalosporins* generasi ketiga, dan lama penggunaan antibiotik

cephalosporins generasi ketiga.

3.2.2 Hipotesis Khusus

1. Terdapat hubungan antara usia pasien dengan HAP yang disebabkan oleh

ESBL *producing E.coli*.

2. Terdapat hubungan antara jenis kelamin pasien dengan HAP yang disebabkan

oleh ESBL *producing E.coli*.

3. Terdapat hubungan antara lama rawat inap pasien dengan HAP yang

disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.

4. Terdapat hubungan antara riwayat penyakit penyerta pasien dengan HAP

yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.

5. Terdapat hubungan antara penggunaan golongan *cephalosporins* generasi

ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.

6. Terdapat hubungan antara lama penggunaan antibiotik golongan

cephalosporins generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL

producing E.coli.



Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Univ 25

Hasil kultur sputum menunjukkan bakteri *Escherichia coli*

- Kriteria eksklusi

- Infeksi yang disebabkan oleh jamur dan virus

- Catatan rekam medis tidak lengkap

4.2.3 Estimasi Besar Sampel

Sampel penelitian yang digunakan ialah semua rekam medis yang

memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama bulan Maret 2018 hingga bulan

Agustus 2019. Besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian *case-control*/

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

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 uji 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.

$$Q_0 = 1 - P_0$$

$$= 1 - 0,94$$

$$= 0,06$$

P_1 : Proporsi terpajan yang diharapkan terjadi pada kelompok kasus sesuai dengan peningkatan atau penurunan *odd ratio*.



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

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

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

$$P_1 = 0,48$$

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

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

$$= 0,27$$

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

4.3.1 Variabel Tergantung

$$Q_1 = 1 - P_1$$

$$Q_1 = 1 - 0,48$$

$$Q_1 = 0,52$$

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

$$= 1 - 0,27$$

$$= 0,73$$

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kejadian *hospital acquired pneumonia* yang disebabkan oleh *extended-spectrum beta-lactamase producing*

Escherichia coli.

4.3.2 Variabel Bebas

- Variabel bebas dalam penelitian ini meliputi:
- a. Usia pasien
 - b. Jenis kelamin pasien
 - c. Lama rawat inap pasien
 - d. Riwayat penyakit penyerta pasien
 - e. Riwayat penggunaan antibiotik golongan cephalosporins generasi ketiga
 - f. Lama penggunaan antibiotik cephalosporins generasi ketiga

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.4.1 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Mikrobiologi Klinik dan unit rekam medis

RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.4.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 9 bulan, mulai dari bulan Januari 2019

sampai dengan Juli 2019.

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

4.5.1 Bahan

4.5.1.1 Rekam medis

**Tabel 4.1 Definisi Operasional**

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala
1.	Usia	Usia yang termasuk kriteria inklusi dalam satuan tahun	Ordinal
2.	Jenis kelamin	Jenis kelamin dari pasien yakni laki-laki atau perempuan	Nominal
3.	Lama Rawat Inap	Lama rawat inap dihitung sejak pasien masuk rumah sakit RSSA Malang hingga tanggal permintaan kultur sputum di Instalasi Mikrobiologi RSSA	Ordinal
4.	Riwayat Penyakit Penyerta	<p><i>Chronic kidney disease</i></p> <p><i>Cardiovascular accident</i></p> <p><i>Diabetes melitus</i></p>	<p>Kondisi jangka panjang di mana ginjal tidak bekerja secara efektif; kriteria berdasarkan angka glomerulus filtration rate < 60 mL/min/1.73m² dan berdasarkan diagnosis akhir oleh dokter penanggung jawab pasien.</p> <p>Kematian mendadak dari beberapa sel otak karena kekurangan oksigen ketika aliran darah ke otak terganggu oleh sumbatan atau pecahnya arteri ke otak berdasarkan diagnosis akhir oleh dokter penanggung jawab pasien.</p> <p>Suatu penyakit metabolismik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, resistensi reseptor insulin atau kedua-duanya</p> <p>Kriteria berdasarkan angka gula darah puasa > 126 mg/dl , gula darah 2 jam PP >200 mg/dl, gula darah acak > 200 mg/dl dan diagnosis akhir oleh dokter penanggung jawab pasien</p>

Universitas Brawijaya	5.	Penggunaan <i>cephalosporins</i> generasi ketiga	Riwayat penggunaan <i>cephalosporins</i> generasi ketiga (<i>cefoperazone</i> atau <i>ceftriaxone</i>) sejak pasien masuk rumah sakit RSSA Malang hingga tanggal permintaan kultur sputum di Instalasi Mikrobiologi RSSA	Nominal
Universitas Brawijaya	6.	Durasi penggunaan <i>cephalosporins</i> generasi ketiga	Durasi penggunaan <i>cephalosporins</i> generasi ketiga dihitung sejak pasien masuk rumah sakit RSSA Malang hingga tanggal permintaan kultur sputum di Instalasi Mikrobiologi RSSA	Ordinal

4.7 Prosedur Kerja Penelitian

4.7.1 Tahap persiapan, meliputi :

- Mempersiapkan alat penelitian berupa checklist dan software

4.7.2 Tahap pelaksanaan, meliputi :

- Pemilihan sampel berdasarkan hasil kultur mikrobiologi klinik di Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr Saiful Anwar Malang
- Pemilihan sampel penelitian kelompok kasus dan kontrol yang memenuhi kriteria inklusi eksklusi pada rekam medis yang terdapat di rumah sakit RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Setelah mendapat sampel penelitian yang sesuai, maka akan diberi

penanda pada checklist sesuai dengan faktor risiko yang ditemukan.

Semua data yang telah ditemukan di tabulasi dan di *coding* di Microsoft excel

4.7.3 Tahap penulisan, meliputi :

- Melakukan analisis data secara analisis univariat dan analisis bivariat

4.8 Analisis Data

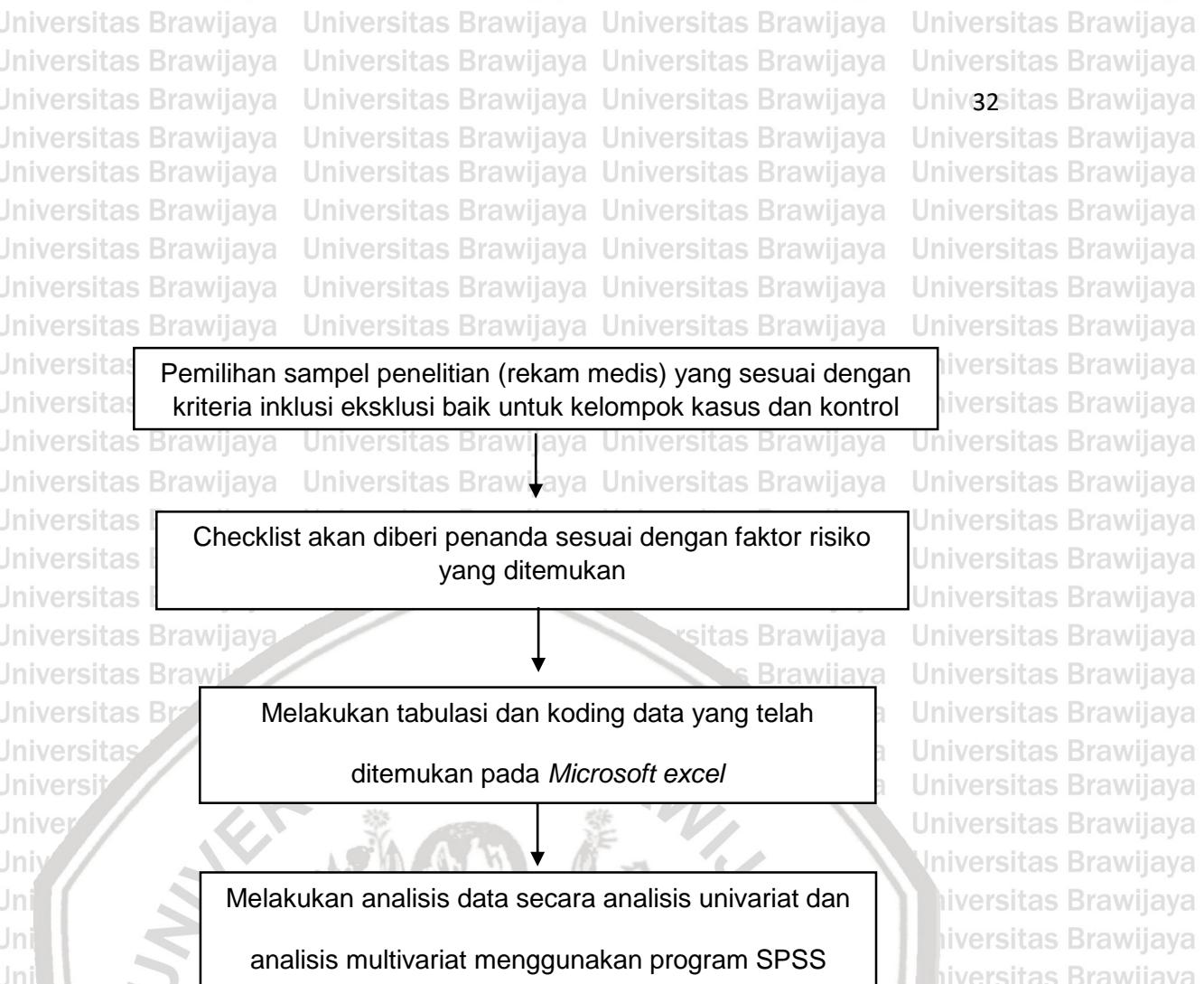


4.9 Skema Kerja Penelitian



4.8.2 Analisis multivariat

Analisis multivariat adalah suatu metode statistika yang bertujuan untuk menganalisis data yang terdiri dari banyak variabel dan terdapat dugaan bahwa antar variabel tersebut saling berhubungan satu sama lain. Analisis multivariate dilakukan dengan regresi logistik *multiple*. Seluruh analisis statistik dilakukan dengan program SPSS for Windows versi 25.



Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
BAB 5 Universitas Brawijaya
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan desain penelitian *case control* study yang bertujuan membuktikan adanya hubungan faktor risiko dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli* di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Pengambilan sampel pasien dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*. Subjek penelitian yang diambil adalah pasien rawat inap dewasa yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan hasil kultur sputum, *Escherichia coli* yang tercatat di Instalasi Mikrobiologi Klinik RSSA Malang selama periode Maret 2018-Agustus 2019.

Berdasarkan data di Instalasi Mikrobiologi Klinik, jumlah pasien dengan hasil kultur sputum *Es.coli* sebanyak 124 pasien, yang terdiri atas 86 pasien dengan hasil ESBL *producing E.coli* dan 38 pasien dengan hasil non ESBL *producing E.coli*. Setelah dilakukan seleksi sampel menurut kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 43 sampel yang terdiri dari 15 (34,9%) kasus HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E. coli* (kelompok kasus) dan 28 (65,1%) kasus HAP yang disebabkan oleh non ESBL *producing E.coli* dan *K.pneumoniae* (kelompok kontrol). Jumlah HAP yang disebabkan oleh non ESBL *producing E. coli* hanya ditemukan 8 pasien sehingga ditambah dengan kasus HAP yang disebabkan oleh non ESBL *producing Klebsiella pneumoniae* sejumlah 20 pasien. *Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri batang Gram negatif dengan karakteristik yang sama dengan *E. coli*. Variabel yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, lama rawat inap, riwayat penyakit penyerta, riwayat penggunaan

33

Uni antibiotik *cephalosporins* generasi ketiga beserta durasi penggunaan antibiotik

tersebut, dan riwayat rujukan dari rumah sakit sebelumnya dicatat dalam *checklist*.

Variabel usia dibagi menjadi tiga kelompok yakni *early adulthood* (18-30 tahun),

kelompok *middle age* (31-60 tahun), dan kelompok *late adulthood* (>60 tahun).

Variabel lama rawat inap dibagi menjadi dua kelompok yakni kurang dari 3 hari

sampai ditegakkannya diagnosis HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing*

E.coli dan lebih dari sama dengan 3 hari sampai ditegakkannya diagnosis HAP

yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*. Riwayat penyakit penyerta yang

diteliti dalam penelitian ini meliputi *cardiovascular accident*, diabetes melitus, serta

chronic kidney disease. Antibiotik *cephalosporins* generasi ketiga yang dicatat

ialah penggunaan dari *ceftriaxone* dan *cefotaxime*. Diagnosis HAP ditentukan

berdasarkan data rekam medis yang ditegakkan oleh Dokter Penanggung Jawab

Pasien (DPJP).

Tabel 5.1 Data klinis dan laboratoris pasien HAP dalam penelitian ini

	Rata-rata	Standard deviation	Nilai normal
Tekanan sistolik	138 mmHg	±37,4	120 mmHg
Tekanan diastolik	80,51 mmHg	±22,1	80 mmHg
Laju Nafas	24,28 kali/menit	±6,1	12-20 kali/menit
Suhu	36,62°C	±1,7	36,5-37,2°C
Gula Darah Puasa	154,06 mg/dL	±70,9	<126 mg/dL
Gula Darah 2 jam PP	173,11 mg/dL	±83,8	<200 mg/dL
Gula Darah Sewaktu	149,24 mg/dL	±74,2	<200 mg/dL
HbA1c	7,17 %	±2,3	<6,5%
Ureum	75,79 mg/dL	±89,7	16,6-48,5 mg/dL
Kreatinin	2,89 mg/dL	±5,1	<1,2 mg/dL
Leukosit	12.580 / microliter	±5,4	4.700-11.300/microliter
pH	7,32	±0,1	7,35-7,45
pCO2	33,6 mmHg	±12,2	35-45mmHg

Berdasarkan tabel 5.1, didapatkan peningkatan rata-rata tekanan sistolik,

laju nafas,gula darah puasa, kadar HbA1c, ureum, kreatinin, dan leukosit dari nilai normal,. sedangkan rata-rata pH dan pCO2 berada dibawah nilai normal. Untuk tekanan diastolik, suhu axila, gula darah 2 jam PP, gula darah sewaktu, berada pada nilai normal.

Tabel 5.2 Diagnosis indikasi pasien masuk RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Diagnosis indikasi pasien masuk	Jumlah (%)
Keganasan^a	2 (4,6)
Gangguan sistem imun^b	1 (2,3)
Gangguan sistem pernapasan^c	6 (13,9)
Gangguan sistem pencernaan^d	2 (4,6)
Gangguan ginjal^e	2 (4,6)
Gangguan hematologi^f	2 (4,6)
Gangguan endokrin^g	1 (2,3)
Gangguan sistem neurologis^h	14 (32,5)
Gangguan elektrolitⁱ	2 (4,6)
Sepsis	11 (25,5)

^aChronic lymphocytic leukemia (CLL), cancer adenosquamous cel bronchogenic , ^b HIV, ^cpneumonia,

^dileus, ^eefusi pleura, ^facute lung oedema, ^grespiratory failure type 2, ^h hospital acquired pneumonia, ⁱileus

^jparalitik, ^ksirosis hepatis, ^lCKD, ^manemia, ⁿtrombositopenia, ^okrisis adrenal, ^pCVA atau kelainan

^qneurologis lain (SOP cerebri, ^rsubarachnoid hemorrhage), ^shiperkalemia

Indikasi pasien yang masuk rumah sakit RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

didominasi oleh gangguan sistem neurologis yang sebagian besar dikarenakan

^qcardiovascular accident. Setelah gangguan sistem neurologis, diagnosis

terbanyak kedua ialah sepsis. Diagnosis terbanyak ketiga ialah gangguan sistem

pencernaan yang didominasi oleh pneumonia.



5.2 sit Analisis Faktor Risiko dengan Kejadian *Hospital Acquired Pneumonia* yang disebabkan oleh *E. coli ESBL* di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Usia pasien pada penelitian ini, digolongkan menjadi 3 kelompok yakni kelompok *early adulthood* (18-30 tahun) sebanyak 4 orang (9,3%), kelompok *middle age* (31-60 tahun) sebanyak 16 orang (37,2%) dan kelompok *late adulthood* (>60 tahun) sebanyak 23 orang (53,5%). Dari hasil tersebut, tampak bahwa pasien HAP lebih banyak terjadi pada usia diatas 60 tahun. Rata-rata pasien pada penelitian ini berusia 58 ± 16 tahun dengan pasien termuda dengan usia 19 tahun dan pasien tertua dengan usia 86 tahun. Hasil analisis univariat menunjukkan tidak terdapat hubungan usia dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli*, ($p=0,088$).

Untuk jenis kelamin, pasien perempuan dan laki-laki yang terdiagnosa HAP jumlahnya cukup seimbang yakni pasien wanita sebanyak 22 (51,2%) orang dan pasien pria sebanyak 21 (48,8%) orang. Analisis univariat dilakukan dengan tujuan menganalisis hubungan jenis kelamin dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* dan hasil nya menunjukkan tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* ($p=0,545$).

Rata-rata lama rawat inap pasien sampai terdiagnosis HAP yang disebabkan *ESBL producing Escherichia coli* adalah selama 8 ± 5 hari sedangkan pada pasien kelompok kontrol, rata-rata lama rawat inap pasien selama 7 ± 5 hari sampai ditegakkan diagnosis HAP yang disebabkan oleh non *ESBL producing Escherichia coli* dan non *ESBL producing Klebsiella pneumoniae*. Lama rawat inap terpendek dalam penelitian ini adalah 1 hari dan lama rawat inap terpanjang dalam penelitian ini adalah 22 hari. Analisis *univariat* menunjukkan bahwa tidak terdapat



hubungan antara lama rawat inap dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* ($p=0,287$). Penelitian ini juga mengambil data mengenai riwayat penyakit penyerta pasien yang meliputi *cardiovascular accident*, diabetes melitus, dan *chronic kidney disease*. Hasil yang didapatkan menunjukkan pasien dengan riwayat penyakit penyerta sebanyak 25 orang (58,1%) dengan rincian 17 (68%) orang dengan riwayat *cardiovascular accident*, 4 (16%) orang dengan riwayat *chronic kidney disease*, dan 9 (36%) orang dengan riwayat diabetes melitus. Beberapa pasien memiliki riwayat penyakit penyerta lebih dari satu. Hasil analisis univariat menunjukkan tidak ada hubungan antara riwayat penyakit penyerta dengan HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* ($p=0,124$).

Pada penelitian ini, pasien dengan riwayat penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga (ceftriaxone atau cefoperazone) lebih banyak (55,8%) dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga. Setelah dilakukan analisis univariat ternyata tidak ditemukan hubungan antara penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* ($p=0,469$).

Rata-rata lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga baik *ceftriaxone* atau *cefoperazone* adalah selama 5 ± 2 hari pada kelompok kasus sedangkan pada kelompok kontrol, antibiotik tersebut rata-rata digunakan selama 3 ± 2 hari. Analisis *univariat* dilakukan untuk mengetahui hubungan lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga dan kejadian HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E. coli* dengan membagi 2 kelompok yaitu



pasien dengan penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga selama kurang dari sama dengan 3 hari dengan lebih dari 3 hari. Hasil analisis univariat menunjukkan terdapat hubungan antara lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* ($p = 0,011$).

Dari hasil analisis univariat diperoleh variabel usia, riwayat penyakit penyerta, dan durasi penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga memiliki nilai $p < 0,2$ sehingga dapat dilanjutkan ke analisis multivariat dengan uji regresi logistik multipel. Namun, berdasarkan analisis multivariat, variabel usia dan variabel riwayat penyakit penyerta menujukkan hasil yang tidak bermakna. Sedangkan variabel durasi penggunaan *cephalosporins* generasi ketiga menunjukkan $p = 0,023$ sehingga disimpulkan bahwa durasi penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga berhubungan dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* dengan nilai OR = 20,408 yang artinya bahwa pasien dengan durasi penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga lebih dari 3 hari berisiko 20 kali lipat terkena HAP yang disebakan oleh *ESBL producing E.coli* dibandingkan dengan pasien dengan durasi penggunaan antibiotik tersebut kurang dari sama dengan 3 hari.

Tabel 5.3 Hasil analisis univariat dan multivariat faktor risiko HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E.coli*

Faktor Risiko	Univariat				Multivariat			
	HAP	HAP NON	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
	ESBL *	ESBL **						
Usia								
	n=15	n=28						
	18-30 tahun	3(20%)	1(3,6%)					
	31-60 tahun	3(20%)	13(46,4%)					
	>60 tahun	9(60%)	14(50%)					
Jenis Kelamin								
	Wanita	8(53,3%)	14 (50%)					
	Pria	7(46,7%)	14 (50%)					
Lama Rawat Inap								
	>=3 hari	14(93,3%)	22 (81,5%)					
	<3 hari	1(6,7%)	5(18,5%)					
Riwayat Penyakit								
	Ada	11(73,3%)	14(50%)	2,75	0,704-			
Penyerta								
	Tidak ada	4(26,7%)	14(50%)	10,749	0,124			
	Pernah	9(60%)	15(53,6%)					

Riwayat penggunaan cephalosporins generasi ketiga	Tidak pernah	6(40%)	13 (46,4%)	1,542 - 16	0,011	20,408	1,512- 275,462	0,023
Durasi Penggunaan cephalosporins generasi ketiga#	>3 hari	8(88,9%)	5(33,3%)					
	<=3 hari	1(11,1%)	10(66,7%)					

*HAP yang disebabkan oleh ESBL producing *E.coli* **HAP yang disebabkan oleh non ESBL producing *E.coli* dan *K.Pneumoniae* #durasi penggunaan cephalosporins yang diteliti hanya pada pasien dengan riwayat penggunaan cephalosporins generasi ketiga



Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
BAB 6 **PEMBAHASAN**

Penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dengan kejadian *hospital acquired pneumonia* yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*. Faktor risiko yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, lama rawat inap, riwayat penyakit penyerta, riwayat penggunaan *cephalosporins* generasi ketiga serta durasinya penggunaan obat tersebut.

Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian *hospital acquired pneumonia* yang disebabkan oleh *extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli*. Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian Ben-Ami *et al.*, 2009 yang menunjukkan bahwa usia diatas 65 tahun merupakan faktor risiko dari infeksi ESBL *producing Enterobacteriaceae* ($p <0,001$ dan OR =2,4). Li *et al.*, 2019 melakukan penelitian di Rumah Sakit Zhongda dan hasilnya didapatkan bahwa pneumonia nosokomial sering terjadi pada geriatri dimana rata rata pasien dalam penelitiannya berusia 84 tahun, sedangkan dalam penelitian ini rata-rata pasien berusia 58 tahun. Hal ini dapat diakibatkan karena jumlah sampel penelitian ini yang kurang dibandingkan penelitian oleh Li *et al.*, dan riwayat penyakit yang mendasari pasien sehingga menyebabkan penurunan imunitas pasien (Salukanan *et al.*, 2018). Penelitian Li *et al.*, membahas dari 90 sampel, terdapat 60 pasien geriatri yang terdiagnosa pneumonia nosokomial. Penelitian yang dilakukan oleh Fortazela *et al.*, 2009 juga menunjukkan hal yang serupa, dikatakan bahwa usia merupakan faktor risiko HAP karena adanya perubahan fisiologis dan imunologis akibat proses penuaan.



Pada variabel jenis kelamin, terdapat perbedaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ben-Ami *et al.*, 2009 menunjukkan bahwa laki-laki merupakan faktor risiko dari infeksi ESBL *producing Enterobacteriaceae* ($p < 0,001$ dan OR =2,5). Laki-laki lebih mudah terkena pneumonia nosokomial dibandingkan perempuan karena perempuan memiliki hormon esterogen yang dapat mengaktifasi *nitric oxide synthase-3* (NOS₃) yang dapat meningkatkan kerja dari makrofag dalam membunuh mikroba penyebab infeksi (Salukanan *et al.*, 2018). Perbedaan ini dapat disebabkan oleh sebagian besar sampel wanita pada penelitian ini, berusia diatas 44 tahun dimana menurut Soedirham *et al.*, 2008, rata-rata usia wanita mengalami menopause di Asia adalah usia 44 tahun. Dalam penelitian ini, 18 orang (81,8%) berusia diatas 44 tahun. Setelah wanita mengalami menopause maka kadar esterogen akan menurun secara perlahan dan pada akhirnya akan seimbang dengan laki-laki pada usia yang sama (Iqbal et Zaidi, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Nakai *et al.*, 2016, juga mendapat hasil yang tidak sejalan dengan penelitian ini yakni 128 (60,4%) dari 212 pasien yang terinfeksi *Enterobactericeae* ESBL merupakan laki-laki.

Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara lama rawat inap dengan kejadian HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Kardi., 2015, yang mendapatkan bahwa lama rawat inap rumah sakit lebih dari 5 hari berpengaruh secara signifikan dengan kejadian pneumonia nosokomial ($p = 0,031$ dan OR =2,88). Penelitian yang dilakukan oleh Agnes *et al.*, 2018, menunjukkan bahwa lama rawat inap lebih dari 1 minggu merupakan faktor risiko dari infeksi ESBL yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli* dan *K. pneumonia* ($p = 0,004$ dan OR =8,594), sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Waiwarawooth *et al.*, 2006 dari



746 sampel pasien yang dirawat lebih dari 48 jam, 417 diantaranya terinfeksi bakteri *ESBL-producing* dan 329 diantaranya terinfeksi *ESBL-nonproducing* ($p <0,001$).

Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian yang sebelumnya karena terdapat perbedaan jumlah sampel yang cukup banyak dibandingkan

dengan jumlah sampel penelitian yang dilakukan oleh Waiwarawooth. Tidak ada

catatan mengenai tanggal masuk rumah sakit sebelum dirujuk ke RSUD Dr. Saiful

Anwar Malang, menyulitkan peneliti untuk mendapatkan data yang tepat terkait

total lama perawatan pasien di rumah sakit. Status kepatuhan terhadap

kewaspadaan transmisi kontak juga tidak diketahui.

Pada variabel riwayat penyakit penyerta, penelitian ini tidak sejalan dengan

penelitian yang dilakukan oleh Agnes *et al.*, 2018 yang menunjukkan bahwa

penyakit komorbiditas merupakan faktor risiko infeksi *ESBL producing E.coli* dan

K.pneumoniae ($p <0,001$ dan OR =15.625). Salukanan *et al.*, 2018 menyatakan

bahwa pasien dengan strok iskemik dan CKD lebih mudah terinfeksi pneumonia.

Stroke iskemik menyebabkan *stroke-induced immunodeficiency* yang ditandai

dengan hilangnya fungsi limfosit, produksi sitokin berkurang, jumlah monosit

berkurang, dan defisiensi interferon γ , sedangkan untuk CKD, Salukanan *et al.*,

membahas keadaan uremia menyebabkan gangguan fungsi monosit, gangguan

fungsi neutrophil, limfosit T, limfosit B, dan peningkatan mediator inflamasi seperti

sitokin. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Agnes *et al.*, 2018, karena

beberapa pasien memiliki penyakit kronis lainnya seperti HIV, Keganasan, dan

disfungsi dari hepar disamping *cardiovascular accident*, diabetes melitus, dan

chronic kidney disease. Menurut Dahl, 2009, gangguan immuno-supresif dan

penyakit kronis seperti diabetes melitus, gagal jantung, gagal ginjal, penyakit paru

obstruktif kronis, dan sirosis hepatis dapat menyebabkan penurunan imunitas.



Berdasarkan analisis data didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara riwayat penggunaan *cephalosporins* generasi ketiga

dengan kejadian *hospital acquired pneumonia* yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli*. Hal ini bertentangan dengan penelitian oleh Muro *et al.*, 2012 yang mengatakan bahwa penggunaan *cephalosporins* merupakan salah

satu faktor risiko infeksi ESBL ($p = 0,047$ dan OR = 3,52). Penelitian yang dilakukan

oleh Kardi, 2015 mendapati bahwa penggunaan antibiotik merupakan salah satu

faktor risiko pneumonia nosokomial ($p = 0,04$ dan OR = 0,036). Penelitian yang dilakukan oleh Muro *et al.*, 2012 menggunakan total sampel sejumlah 75 sampel

dengan rincian 45 pasien dengan kultur ESBL yang terdapat riwayat pemberian

obat golongan *cephalosporins* dan 30 pasien dengan kultur non ESBL yang

terdapat riwayat pemberian obat golongan *cephalosporin*. Penelitian ini berbeda

dengan penelitian lain yang disebabkan oleh kurang jumlah sampel dibandingkan

dengan penelitian oleh Muro *et al.*, hal lain yang menyebabkan ada perbedaan

adalah tidak tercatatnya riwayat penggunaan *cephalosporin* di rumah sakit

sebelum di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Amelia *et al.*, 2016 juga membahas

bahwa peningkatan infeksi yang diakibatkan oleh ESBL *producing*

Enterobacteriaceae akan menyebabkan tantangan baru dalam mengobati infeksi nosocomial yang biasanya diobati oleh obat golongan *cephalosporin* dan

fluoroquinolon.

Pada variabel durasi penggunaan *cephalosporin* generasi ketiga,

penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.*, 2011 dimana

pemakaian *cephalosporin* generasi ketiga lebih dari 3 hari merupakan salah satu

faktor risiko terhadap infeksi *Escherichia coli* ESBL ($p < 0,01$, OR = 5,672). Torres

et al., 2009 juga membahas bahwa terapi dalam jangka waktu yang lama akan



mengarah kepada kolonisasi bakteri yang resisten. Seperti yang dijelaskan oleh Amelia., 2016; Satari, 2011; Shaikh *et al.*, 2015, antibiotik *cephalosporin* generasi

ketiga menjadi tidak efektif karena adanya produksi enzim *beta lactamase* yang memicu hidrolisisnya cincin *beta-lactam*. Hal ini juga dapat digunakan sebagai peringatan terkait dengan lama penggunaan *cephalosporins* generasi ketiga di

RSUD Dr. Saiful Anwar Malang karena lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga lebih dari 3 hari berisiko 20 kali lipat terkena HAP

yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli* dibandingkan dengan pasien dengan lama penggunaan antibiotik tersebut kurang dari sama dengan 3 hari.

Secara keseluruhan penelitian, terdapat peningkatan jumlah pasien HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli* dibandingkan dengan jumlah pasien HAP yang disebabkan oleh non ESBL *producing E.coli*. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara faktor risiko dengan terjadinya HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli* namun secara analisis statistik tidak bermakna.

Pada penelitian ini, terdapat beberapa faktor keterbatasan penelitian, yakni pengambilan data hanya terbatas pada bulan Maret 2018 - Agustus 2019, karena proses audit rekam medis yang cukup lama sehingga beberapa hipotesis masih belum terbukti signifikan. Hal lain yang merupakan faktor keterbatasan penelitian adalah penulisan diagnosis pada rekam medis yang masih belum terperinci di dalam rekam medis seperti *Hospital Acquired Pneumonia*, *Community Acquired Pneumonia*, maupun *Ventilator-Associated Pneumonia* sehingga harus mengkaji ulang pasien dimulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hal terakhir ialah adanya beberapa data yang tidak dicantumkan di dalam rekam medis seperti hasil foto polos dada, hasil kultur mikrobiologi, data penunjang diagnosis lainnya, catatan di rumah sakit sebelumnya seperti tanggal



Uni masuk rumah sakit sebelumnya dan terapi antibiotik yang telah diberikan pada pasien di rumah sakit sebelumnya.





Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya

7.1 sita Kesimpulan

7.1.1 Kesimpulan Umum

Faktor risiko HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli*

adalah lama penggunaan antibiotik *cephalosporins* generasi ketiga.

7.1.2 Kesimpulan Khusus

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa

1. Tidak terdapat hubungan antara usia pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.
2. Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.
3. Tidak terdapat hubungan antara lama rawat inap pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.
4. Tidak terdapat hubungan antara riwayat penyakit penyerta pasien dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.

5. Tidak terdapat hubungan antara penggunaan golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.
6. Terdapat hubungan antara lama penggunaan antibiotik golongan *cephalosporins* generasi ketiga dengan HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*.

7.2 Saran

Dari penelitian ini, peneliti menyarankan:



1. Pada penelitian selanjutnya, disarankan untuk menambah jumlah sampel rekam medis dan rentang waktu yang lebih panjang.
2. RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sebaiknya melengkapi data pasien baik diagnosis yang lebih terperinci dan data penunjang untuk menegakkan diagnosis pasien.





DAFTAR PUSTAKA

Abbas, A.K., Lichtman A.H., Pillai, S., Kalim, H. (Ed). 2016. *Imunologi Dasar*

Abbas Fungsi dan Kelainan Sistem Imun, Edisi Kelima, Elsevier, Singapore,2016.

Agnes, S., Loesnihar, R., Muzahar, 2018, Beberapa Faktor Resiko pada Pasien dengan Infeksi oleh E. coli dan K. pneumoniae Penghasil ESBL di RSUP H.

Adam Malik Medan, *Majalah Kedokteran Nusantara*, 51(4)

Alanazi, M.Q., 2018, An evaluation of community-acquired urinary tract infection and appropriateness of treatment in an emergency department in Saudi Arabia, *Ther Clin Risk Manag*, 14: 2363–2373.

Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M.F., Ilio, C.D., 2013, Escherichia coli in Europe: An Overview, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10:6235-6254

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)

Aryal, S., 2015. Biochemical Test and Identification of E. Coli. *Mikrobiology info.com*, (Online), (<https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-e-coli/>), diakses tanggal 18 November 2018

Ben-Ami,R., Rodríguez-Baño,J., Arslan,H., Pitout,J.D.D., Quentin,C., Calbo,E.C., et al, 2009, A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients, *Clinical Infectious Diseases*, 49:682–90

Septimus, 2014, “Bacterial Pneumonia” dalam *Conn’s Current Therapy 2015*, Edisi Pertama, Saunders, 2014.

Bradford P.A. 2001, Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, *Clin. Microbiol. Rev.*, 14 (4): 933–51

Cooksey R., Swenson J., Clark N., Gay E., Thornsberry C., 1990, Patterns and mechanisms of beta-lactam resistance among isolates of Escherichia coli from hospitals in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34 (5): 739–45.

Chawla, R.,2008, Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia andventilator-associated pneumonia inAsian countries, *AJIC*, 36(4):94-95

- Universitas Brawijaya, 2013, Hospital Acquired Pneumonia, *Pulmonary Medicine*.
- 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.
- Dahlan, Z. 2009, 'Pneumonia' in Sudoyo, Aru W., Setiyohadi, Bambang., alwi, Idrus., Simadibrata K, Marcellus., dan Setiati, Siti., *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi kelima, Interna Publishing, Jakarta, pp 2196-2206.
- 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).
- Febriana,L. 2015. *Hubungan antara Kondisi Komorbid dan Mortalitas pada Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis di RSU Dokter Soedarso Pontianak*. Tugas Akhir. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak. 2015.
- Fortaleza, C.M.C.B., Abati, P.A.M., Batista, M.R., Dias, A., 2009, Risk factors for Hospital-Acquired Pneumonia in nonventilated adults, *BJID*, 13(4)
- Graves, D. T., Kayal, R. A., 2008, Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci*, 13: 1227-1239
- Hudson, C.M., Bent, Z.W., Meagher, R.J., Williams, K.P., 2014, Resistance determinants and mobile genetic elements of an NDM-1-encoding Klebsiella pneumoniae strain. *PLoS ONE*. 9(6)
- Hong, H. L., Hong, S.B., Ko, G.B., Huh, J.W., Sung, H., Do, K. H., et al. 2014, Viral Infection Is Not Uncommon in Adult Patients with Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*, 9(4): e95865
- Hornick, D. B., Allen, B. L., Horn, M. A., Clegg, S., 1991, Fimbrial Types among Respiratory Isolates Belonging to the Family Enterobacteriaceae, *Journal of Clinical Microbiology*, 29(9)
- ITIS. 2018. *Escherichia coli* (Online), (https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=285#null, diakses tanggal 19 November 2018)
- Iqbal, J., Zaidi, M. 2009, Understanding Estrogen Action during Menopause, *Endocrinology*, 150(8): 3443-3445.
- Jacoby G.A., Munoz-Price L.S., 2005, The new beta-lactamases. *N. Engl. J. Med*, 352 (4): 380-91



- Jong, E.C., Stevens, D.L., Netter,F.H., 2012. *Netter's Infectious Diseases*, Edisi Pertama, Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2012 hal. 137.
- Juwita, U., Haryani, Y., Jose, C., 2014, Jumlah Bakteri Coliform dan Deteksi *Escherichia Coli* pada Daging Ayam di Pekanbaru, *JOM FMIPA*, 1(2).
- 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
- Kardi, Anita, D.C.K., Ruhayana, 2015, *Analisis Faktor Risiko Terjadinya Pneumonia Nosokomialdi RSUP Dr. Sardjito*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan. Program Studi Ilmu Keperawatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan 'Aisyah, Yogyakarta. 2015.
- Kartikasari, R. 2018. Asuhan Keperawatan Pneumonia pada An. N dan An. A dengan Masalah Keperawatan Ketidakefektifan Bersih Jalan Nafas di Ruang Bougenville RSUD Dr. Haryoto Lumajang Tahun 2018. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan , Fakultas Keperawatan, Jember. 2018.
- Knight, S. D., Bouckaert, J., 2009, Structure, Function, and Assembly of Type 1 Fimbriae, *Topics in Current Chemistry*, 288
- Kurts, C., Panzer, U., Anders, H.J., Rees, A.J., 2013, The Immune System and Kidney Disease: Basic Concepts and Clinical Implications, *Nat Rev Immunol*, 13(10):738-53
- 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
- Li ,Y., Ren,L., Zou, J., 2019 Risk Factors and Prevention Strategies of Nosocomial Infection in Geriatric Patients, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*.
- Lim, W. S., Hills, T., Crusz S.. 2018. Guideline for the Management of Hospital Acquired Pneumonia (HAP) in Adults (Online). (<https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n638>, diakses tanggal 30 September 2018)
- Liu, J.H., Liu, X. F., Wu, F., Hu H.F., 2011,Risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing strains in children, *Chinese journal of contemporary paediatrics*, 12:959-961
- Mardia, A.I., 2015, *Penilaian Akurasi Italian Score sebagai Prediktor Infeksi Extended- Spectrum Beta Lactamase (ESBL)*, Tesis, Fakultas Keodkteran Universitas Sumatera Utara, Medan, 2015.

Mehrad, B., Clark, N.M., Zhanel, G.G., Lynch, J.P., 2015, Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest*. 147(5):1413-1421.

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.2014.

Mendoza, C., Patel, S. 2016. Antimicrobial Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia, *Us. Pharmacist*, 2016, 41(7): 11-15

Muro, S., Gonzales, E.G., Ortiz, A.C., Gonzales, G.M., Llaca-Diaz, J. M., Bosques, F., et al, 2012, Risk Factors Associated with Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Nosocomial Bloodstream Infections in a Tertiary Care Hospital: A Clinical and Molecular Analysis, *Chemotherapy*, 58:217-224

Nakai,H., Hagihara,M., Kato, H., Hirai, J., Nishiyama, N., Koizumi,Y., 2016, Prevalence And Risk Factors Of Infections Caused By Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae, *Journal of Infection and Chemotherapy*.

Noorhamdani, Santoso, S., Sumarno, Dzen, S.M., Roekistiningsih, Winarsih, S., et al, 2017, Bakteriologi Medik. Edisi Ketiga. CV. IRDH Anggota IKAPI, Purwokerto.

Satari, M. H., 2011. *Mekanisme Produksi Enzim Betalaktamase Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif* . Makalah disajikan dalam Bali Dance 2011, Bali Dental Scienece and Exhibition, Bali, 17 September 2011.

Smith, J.L., 2003,ReviewThe Role of Gastric Acid in Preventing Foodborne Disease andHow Bacteria Overcome Acid Conditions, *Journal of Food Protection*, 66(7).

Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S.M., Kamal, M.A., 2014, Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment, *Saudi Journal of Biological Sciences*.

Shrestha, P, Holland, T.M., Bundy,B.C., 2012,Streamlined extract preparation for Escherichia coli-based cell-free protein synthesis by sonication or bead vortex mixing, *Biotechniques*, 53(3)

Soedirham, O., Sulistyowati,M., Devy, S.R., 2008, Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Perempuan dalam Menghadapi Menopause, *J. Penelit. Med. Eksakta*, 7(1):70-82

Paterson D.L., Hujer K.M., Hujer A.M., Yeiser B., Bonomo M.D., Rice L.B., Bonomo R.A., 2003, Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*

- Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Sartori J, Pacheco EF. 2013, Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 39(3): 339-348.
- Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig,S., Vandellos, P. F., Hanberger, H., et al. 2017, International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia, *European Respiratory Journals*, 50(3)
- Torres, A., Ewig, S., Lode, H., Carlet, J., 2009, Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective, *Intensive Care Medicine*, 35(1)
- Taj, M. K., Samreen, Z., Ling,J. X., Taj, I., Hassani, T. M., Yunlin, W.. 2014. *Escherichia coli* as a Model Organism, *International Journal of Engineering Research and Science & Technology*, 3(2): 1-7
- Tsalik, E. L., Li, Y., Hudson, L. L., Chu, V. H., Himmel, T., Limkakeng, A. T., et al. 2016, Potential Cost-effectiveness of Early Identification of Hospital-acquired Infection in Critically Ill Patients, *ATS Journals*, 13(3)
- Waiwarawooth, J., Jutiworakul, K., Joraka, W., 2006,The Prevalence and Susceptibility Patterns of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Chonburi Hospital, *J Infect Dis Antimicrob Agents*, 23:57-65.
- Walkty, A., Lagace-Wiens, P., Karlowsky, J., 2016, Extended-Spectrum Producing Beta-Lactamase Escherichia Coli : Increasing Incidence of a Resistant Pathogen (Online), (<https://dsmanitoba.ca/wp-content/uploads/2016/04/MNMar2016.pdf>), diakses tanggal 22 September 2018)
- Ward, K., Rao, P., Reilly, C. C., Rafferty, G. F., Polkey, M. I., Kalra, L, et al., 2017, Poor Cough Flow in Acute Stroke Patients is Associated with Reduced Functional Residual Capacity and Low Cough Inspired Volume, *BMJ Journals*, 4(1)
- Warganegara, E. 2017, Pneumonia Nosokomial (Hospital-acquired, Ventilator-acquired, dan Health Care-associated Pneumonia). *Pneumonia Nosokomial*, 1(3):613
- Werarak, P., Kiratisin, P., Thamlikitkul, V., 2010, Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia in Adults at Siriraj Hospital: Etiology,Clinical Outcomes, and Impact of Antimicrobial Resistance, *J Med Assoc Thai*, 93(1): 126-138
- WHO. *Escherichia coli*, WHO, 7 Februari 2018.



- Woodford N, Ward E, Kaufmann ME, et al. 2006. Molecular characterisation of Escherichia coli isolates producing CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in the United Kingdom. *Health Protection Agency*.
- Widyastuti, N.N., Azzahra, C., 2016, *Gangguan Sistem Imun pada Penderita Diabetes Melitus*, Referat, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta. 2016.
- Yang, Z., Huang, Y.C.T., Koziel, H., Crom, R.D., Ruetten, H., Wohlfart, P., Thomsen, R.W., et al. 2014, Female resistance to pneumonia identifies lung macrophage nitric oxide synthase-3 as a therapeutic target, *eLIFE*, 3
- Zeng X, Lin J., 2013, Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria, *Front Microbiol*, 4:128.

