

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

Helena E. M.<sup>1</sup>, Dewi Santosaningsih<sup>2</sup>, Ungky A.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Pendidikan Dokter - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya

<sup>3</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi- Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya

**Abstrak**

*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

**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**

**Abstract**

*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 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

## Pendahuluan

*Hospital acquired pneumonia* merupakan pneumonia yang terjadi 48 jam atau lebih setelah masuk rumah sakit<sup>1</sup>. Diagnosis *hospital acquired pneumonia* (HAP) ditegakkan berdasarkan hasil *chest x-ray* yang menunjukkan infiltrat pada paru-paru dan ditambah paling sedikit 2 kriteria berikut ini: temperatur tubuh  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  or  $< 36.0^{\circ}\text{C}$ , jumlah leukosit  $> 11,000 \text{ sel/mm}^3$  atau  $< 4,000 \text{ sel/mm}^3$ , dan *purulent sputum*<sup>2,3</sup>.

Bakteri yang dikenal sebagai penyebab utama dari HAP. Beberapa diantaranya adalah *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Escherichia coli*<sup>4</sup>. Penelitian yang dilakukan selama 16 bulan di Rumah Sakit Siriraj, Thailand menyebutkan bahwa *Escherichia coli* penghasil ESBL menjadi penyebab penyakit HAP sebesar 11,1% dari 36 kasus HAP. Angka kejadian HAP yang disebabkan oleh *Escherichia coli* penghasil ESBL ini 5 kali lebih tinggi daripada HAP yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae*<sup>5</sup>.

Extended spectrum beta-lactamase adalah enzim beta-lactamase yang dapat menghidrolisis extended spectrum/ golongan *cephalosporin* generasi ketiga. *Escherichia coli* penghasil ESBL bersifat resisten terhadap antibiotik golongan penicilin, *cephalosporin*, dan *monobactam*. Bakteri ini masih sensitif terhadap *carbapenem*<sup>6</sup>. Gen yang bertanggung jawab untuk mekanisme resistensi ini berasal dari intrinsik dan dapat dikodekan oleh kromosom bakteri atau unsur genetik lainnya (seperti transposon dan plasmid) yang memungkinkan adanya

transfer antar spesies sehingga pilihan pengobatan juga semakin sempit<sup>7</sup>.

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 *multi drug resistant* adalah 45.8% sedangkan yang diakibatkan *non-multi drug resistant* basil gram negatif adalah 38.3%<sup>2</sup>. 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<sup>8</sup>.

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<sup>2,9,10</sup>.

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, komorbiditas, lama tinggal di rumah sakit, pemberian terapi antimikroba selama 10 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 *Escherichia coli* ESBL di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

### Bahan dan Metode

#### Alat dan Bahan

Alat yang dipakai berupa hardware (laptop), software (*Microsoft Excel* dan program SPSS 25), dan checklist. Faktor risiko pasien yang ditemukan dalam rekam medis maka akan diberi penanda pada checklist. Pengisian check list, untuk faktor risiko yang ditemukan diberi nilai 1, untuk faktor risiko yang tidak ditemukan diberi nilai 0. Bahan yang dipakai adalah rekam medis yang termasuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi.

#### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan metode *case control*. Pengambilan sampel pasien dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Subjek penelitian yang diambil adalah pasien rawat inap dewasa yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan hasil kultur sputum, didapatkan *Escherichia coli* yang tercatat di Instalasi Mikrobiologi Klinik RSSA Malang selama periode Maret 2018-Agustus 2019.

Data yang didapatkan dianalisis dengan menggunakan IBM SPSS versi 25. Langkah-langkah yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Analisis univariat dengan menggunakan uji statistik *chi square*. Apabila didapatkan nilai  $p < 0,2$ , maka dapat dilanjutkan dengan analisis multivariat.
2. Analisis multivariat. Hipotesis diterima apabila  $p < 0,05$ .

### Hasil

Berdasarkan catatan mikrobiologi di RSSA Malang, pasien dengan hasil kultur

*Escherichia coli* sebanyak 124 pasien, yang terdiri atas 86 pasien dengan hasil kultur sputum *Escherichia coli* ESBL dan 38 pasien dengan hasil kultur sputum *Escherichia coli* non ESBL. Setelah dilakukan seleksi sampel menurut kriteria inklusi dan eklusi, didapatkan 43 sampel yang terdiri dari 15 (34,9%) kasus HAP yang disebabkan oleh *E. coli* ESBL dan 28 (65,1%) kontrol yaitu kasus HAP yang disebabkan oleh *E.coli* dan *K.pneumoniae* non ESBL. 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 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 *cefoperazone*. Diagnosis HAP ditentukan berdasarkan data rekam medis yang ditegakkan oleh Dokter Penanggung Jawan Pasien (DPJP).

Tabel 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 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 2. Diagnosis indikasi pasien masuk RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

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

<sup>a</sup>Chronic lymphocytic leukemia (CLL), cancer *adenosquamous cel bronchogenic*, <sup>b</sup> HIV, <sup>c</sup>pneumonia, efusi pleura, *acute lung oedema, respiratory failure type 2, hospital acquired pneumonia*, <sup>d</sup> ileus paralitik, sirosis hepatis, <sup>e</sup>CKD, <sup>f</sup>anemia, trombositopenia, <sup>g</sup>krisis adrenal, <sup>h</sup>CVA atau kelainan neurologis lain (SOP cerebri, *subarachnoid hemorrhage*), <sup>i</sup>hiperkalemia

Indikasi pasien yang masuk rumah sakit RSUD Dr. Saiful Anwar Malang didominasi oleh gangguan sistem neurologis yang sebagian besar dikarenakan *cardiovascular accident*. Setelah gangguan sistem neurologis, diagnosis terbanyak kedua ialah sepsis. Diagnosis terbanyak ketiga ialah gangguan sistem pencernaan yang didominasi oleh pneumonia.

**Tabel 3.** Hasil analisis univariat dan multivariat faktor risiko HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing E.coli*

Faktor Risiko	Univariat			Multivariat					
	HAP ESBL* n=15	HAP NON ESBL** n=28	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	
Usia	18-30 tahun	3(20%)	1(3,6%)						
	31-60 tahun	3(20%)	13(46,4%)			0,088		0,134	
	>60 tahun	9(60%)	14(50%)					0,683	
Jenis Kelamin	Wanita	8(53,3%)	14 (50%)					0,545	
	Pria	7(46,7%)	14 (50%)						
Lama Rawat Inap	>=3 hari	14(93,3%)	22 (81,5%)					0,287	
	<3 hari	1(6,7%)	5(18,5%)						
Riwayat Penyakit Penyerta	Ada	11(73,3%)	14(50%)	2,75	0,704-10,749	0,124		0,735	
	Tidak ada	4(26,7%)	14(50%)						
Riwayat penggunaan cephalosporins generasi ketiga	Pernah	9(60%)	15(53,6%)					0,469	
	Tidak pernah	6(40%)	13 (46,4%)						
Durasi Penggunaan cephalosporins generasi ketiga#	>3 hari	8(88,9%)	5(33,3%)	16	1,542 - 166,046	0,011	20,408	1,512-275,462	0,023
	<=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

**Analisis Data**

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 hasilnya 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  $8\pm 5$  hari sedangkan pada pasien kelompok kontrol, rata-rata lama rawat inap pasien selama  $7\pm 5$  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 menggunakan 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  $5\pm 2$  hari pada kelompok kasus sedangkan pada kelompok kontrol, antibiotik tersebut rata-rata digunakan selama  $3\pm 2$  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 menunjukkan 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 disebabkan oleh *ESBL producing E.coli* dibandingkan dengan pasien dengan durasi penggunaan antibiotik tersebut kurang dari sama dengan 3 hari.

### 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* ( $NOS_3$ ) 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 al.*, 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 *Enterobacteriaceae* 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 stroke 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  $\gamma$ . 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 Dahlan, 2009, gangguan immunosupresif 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 masuk rumah sakit sebelumnya dan terapi antibiotik yang telah diberikan pada pasien di rumah sakit sebelumnya.

## Kesimpulan

### Kesimpulan Umum

Faktor risiko HAP yang disebabkan oleh ESBL *producing Escherichia coli* adalah lama penggunaan antibiotik *cephalosporins* generasi ketiga.

### 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*.

## 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 sebaiknya melengkapi data pasien baik diagnosis yang lebih terperinci dan data penunjang untuk menegakkan diagnosis pasti.

## Daftar Pustaka

1. Sethi, S.. 2017. Hospital-Acquired Pneumonia . *Profesional Version*, (Online), (<https://www.msmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/pneumonia/hospital-acquired-pneumonia>, diakses tanggal 22 September 2018)
2. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Sartori J, Pacheco EF. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2013, 39(3): 339-348.
3. Lim, W. S., Hills, T., Cruz S.. 2018. Guideline for the Management of Hospital Acquired Pneumonia (HAP) in Adults (Online). (<https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jijm4n638>, diakses tanggal 30 September 2018)
4. Hong, H. L., Hong, S.B., Ko, G.B., Huh, J.W., Sung, H., Do, K. H., *et al*. Viral Infection Is Not Uncommon in Adult Patients with Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e95865
5. Werarak, P., Kiratisin, P., Thamlikitkul, V., Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia in Adults at Siriraj Hospital: Etiology, Clinical Outcomes, and Impact of Antimicrobial Resistance, *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(1): 126-138
6. 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)
7. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest*. 2015;147(5):1413-1421.
  8. Tsalik, E. L., Li, Y., Hudson, L. L., Chu, V. H., Himmel, T., Limkakeng, A. T., Katz, J. N., Glickman, S. W., McClain, M. T., Welty-Wolf, K. E., Fowler, V. G., Potential Cost-effectiveness of Early Identification of Hospital-acquired Infection in Critically Ill Patients, *ATS Journals*, 2016, 13(3)
  9. Lee, C. H., Wu, C. L., An Update on the Management of Hospital-Acquired Pneumonia in Elderly, *International Journal of Gerontology*, 2008, 2(4): 183-195
  10. Quinn, B., Baker, D. Using Oral Care to Prevent Nonventilator Hospital-Acquired Pneumonia, *American Nurse Today*, 2015, 10(3)
  11. Salukanan, R.T., Zulfariansyah, A., Sitanggang R. H., Pola Pneumonia Nosokomial di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit Umum Pusat dr. Hasan Sadikin Bandung Periode Januari-Desember 2017, *Jurnal Anestesi Operatif*, 2018, 6(2):126-36
  12. Muro, S., Gonzales, E.G., Ortiz, A.C., Gonzales, G.M., Llaca-Diaz, J. M., Bosques, F., Rositas, F., Risk Factors Associated with Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Nosocomial Bloodstream Infections in a Tertiary Care Hospital: A Clinical and Molecular Analysis, *Chemotherapy*, 2012, 58:217-224
  13. Kardi, Anita, D.C.K., Ruhjana, 2015, Analisis Faktor Risiko Terjadinya Pneumonia Nosokomial di RSUP Dr. Sardjito. Tugas Akhir. Diterbitkan Program Studi Ilmu Keperawatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan 'Aisyiah Yogyakarta 2015
  14. Ben-Ami, R., Rodriguez-Ban, 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
  15. 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*.
  16. 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)
  17. Soedirham, O., Sulistyowati, M., Devy, S.R., 2008, Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Perempuan dalam Menghadapi Menopause, *J. Penelit. Med. Eksakta*, 7(1):70-82
  18. Iqbal, J., Zaidi, M., 2009, Understanding Estrogen Action during Menopause, *Endocrinology*, 150(8): 3443-3445.
  19. Nakai, H., Hagihara, M., Kato, H., Hirai, J., Nishiyama, N., Koizumi, Y., 2016, Prevalence And Risk Factors Of Infections Caused By Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae, *Journal of Infection and Chemotherapy*.
  20. Agnes, S., Loesnihari, 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)

21. 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.
22. 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
23. Amelia, A., Nugroho, A., Harijanto, P.N., 2016, Diagnosis and Management of Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase, *Acta Medica Indonesiana*, 48(2)
24. 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 cotemporary paediatrics*, 12:959-961
25. Torres, A., Ewig, S., Lode, H., Carlet, J., 2009, Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective, *Intensive Care Medicine*, 35(1)
26. Satari, M. H., 2011. *Mekanisme Produksi Enzim Betalaktamase Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif*. Makalah disajikan dalam Bali Dance 2011, Bali Dental Science and Exhibition, Bali, 17 September 2011.
27. 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*.

