

**DISTRIBUSI DAN POLA KEPEKAAN *ENTEROBACTERIACEAE*
DARI SPESIMEN URIN DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA
PERIODE JANUARI – JUNI 2015**

Silvia Sutandhio^{*)}, Lindawati Alimsardjono^{)}, Maria Inge Lusida^{**)}**

ABSTRACT

Objective: Urinary tract bacterial infection is commonly caused by *Enterobacteriaceae*. Ideally, every hospital should have their own germ map and bacterial sensitivity patterns to be used as a guide for empirical therapy and tool to monitor of multidrug-resistant bacteria. Urine culture results, which provide supporting data for diagnosis and selection of definitive antimicrobial therapy, can be used to achieve that purpose. Method: Urine specimens are cultured in primary media for isolation, and then identified by manual and semi-automatic system, i.e. BD Phoenix and Vitek 2, which have been confirmed with *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2015. Result: As much as 57.2% of 1983 isolates were identified as *Enterobacteriaceae*, with specification as follows: 59.6%, 18.1%, 0.1%, 10.0%, and 3.8% for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., and *Proteus* spp., respectively. Over 50% of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* isolates were *Extended-Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) producers. Conclusion: *Enterobacteriaceae* that were isolated commonly resistant to Ampicillin and 1st generation of Cephalosporin, but still sensitive to Carbapenems and Aminoglycosides. Carbapenems, which should be considered as one of the last antimicrobial agents to be chosen in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* infection cases, should only be prescribed if there were indications, to prevent the emergence of Carbapenem-resistant organisms.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, Urine, ESBL, Carbapenem

ABSTRAK

Latar Belakang: Bakteri penyebab infeksi saluran kemih (ISK) didominasi oleh *Enterobacteriaceae*. Idealnya, setiap rumah sakit memiliki peta kuman dan pola kepekaan sendiri untuk digunakan sebagai panduan terapi empirik dan monitor penyebaran bakteri multiresisten. Hasil kultur urin, yang merupakan pemeriksaan penunjang untuk diagnosis dan pemilihan terapi antimikroba definitif, dapat dimanfaatkan untuk tujuan tersebut. Metode: Spesimen urin dikultur pada media isolasi primer, lalu diidentifikasi secara manual dan sistem semi-otomatis, yaitu BD Phoenix dan Vitek 2, yang telah dikonfirmasi dengan *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2015. Hasil: Sebanyak 57.2% dari 1983 isolat hasil kultur teridentifikasi sebagai *Enterobacteriaceae*, dengan spesifikasi: 59.6%, 18.1%, 0.1%, 10.0%, dan 3.8%, berturut-turut untuk *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., dan *Proteus* spp. Lebih dari 50% isolat *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Klebsiella oxytoca* merupakan penghasil *Extended-Spectrum Beta Lactamase* (ESBL). Kesimpulan: *Enterobacteriaceae* yang diisolasi umumnya resisten terhadap Ampisilin dan Sefalosporin generasi I, tetapi masih sensitif terhadap

antimikroba golongan Karbapenem dan Aminoglikosida. Antimikroba golongan Karbapenem, yang merupakan pilihan terakhir pada kasus infeksi oleh *Enterobacteriaceae* multiresisten, hanya boleh diresepkan bila sesuai dengan indikasi, untuk mencegah timbulnya organisme resisten Karbapenem.

Kata kunci: *Enterobacteriaceae*, Urin, ESBL, Karbapenem

*Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (Kampus A), Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 47 Surabaya – RSUD Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya. Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Pes.159, Kode Pos : 60131, Fax : (031) 5022472, Website: www.fk.unair.ac.id

#Email korespondensi: doctorsutandhio@gmail.com

**Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (Kampus A), Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 47 Surabaya – Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya. Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Pes.159, Kode Pos : 60131, Fax : (031) 5022472, Website: www.fk.unair.ac.id

LATAR BELAKANG

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah penyakit yang sering dijumpai di praktik layanan kesehatan primer, sekunder, dan tersier. ISK terjadi karena adanya mikroorganisme yang berkembang biak dan menyebabkan infeksi pada saluran kemih. ISK dapat berupa pyelonefritis, baik akut maupun kronik, sistitis, uretritis, epididimitis, dan prostatitis. Infeksi tersebut dapat menyebar ke jaringan sekitar (misalnya, abses perirenal) atau ke aliran darah. ISK dapat bergejala (simptomatik) atau tak bergejala (asimptomatik).^{1,2}

Urin adalah spesimen yang representatif untuk ISK. Bakteri patogen yang diisolasi dari spesimen urin dapat membantu penegakan diagnosis etiologik dan pemilihan terapi obat antimikroba yang sesuai. Spesimen urin terbaik adalah urin pagi hari, atau setidaknya, urin yang tersimpan di kandung kemih selama minimal 4 jam. Urin sebaiknya dikirimkan ke laboratorium dalam waktu kurang dari 2 jam.^{1,3}

Kultur urin tidak diwajibkan untuk setiap kasus ISK. Indikasi kultur urin antara lain meliputi ISK terkomplikasi, termasuk pyelonefritis; ISK dalam 3 minggu terakhir (dicurigai suatu relaps), atau gejala menetap hingga > 7 hari; pasien rawat inap atau kateterisasi; pasien transplantasi ginjal; pasien yang mengalami immunosupresi; pasien prostatitis; pasien hamil; dan pasien *diabetes mellitus*.²

Bakteri penyebab ISK sering berasal dari saluran cerna pasien itu sendiri. Bakteri yang diisolasi dari urin pasien rawat inap dan rawat jalan, umumnya tergolong dalam famili *Enterobacteriaceae*.¹

Beberapa spesies *Enterobacteriaceae* dapat melakukan mutasi, dan menjadi organisme penghasil *Extended-Spectrum Beta Lactamase* (ESBL), suatu enzim yang dapat menghidrolisis sebagian besar antimikroba golongan beta laktam. Gen penghasil ESBL dapat diturunkan dari satu bakteri ke keturunannya atau dipindahkan dari satu bakteri ke bakteri lain, proses terjadinya resistensi semacam ini disebut resistensi didapat. Spesies yang dapat menghasilkan ESBL antara lain adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, dan *Proteus mirabilis*. Mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba dapat juga

terjadi secara intrinsik, misalnya dengan restriksi permeabilitas dinding sel dan efluks untuk mencegah antimikroba mencapai target kerjanya.^{4,5}

Meskipun jenis bakteri penyebab ISK dapat diprediksi, pola kepekaan bakteri terhadap berbagai jenis antimikroba tidak akan sama. Meningkatnya resistensi bakteri terhadap antimikroba menimbulkan masalah klinik yang sulit diatasi. Idealnya, setiap pusat perawatan pasien memiliki peta kuman dan pola kepekaan sendiri. Peta kuman tersebut digunakan sebagai panduan terapi empirik dan monitor penyebaran bakteri multiresisten di rumah sakit.³

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui distribusi *Enterobacteriaceae* di instalasi rawat inap RSUD Dr. Soetomo dan berbagai spesies yang terbanyak diisolasi dari spesimen urin. Dari pola kepekaan *Enterobacteriaceae* terhadap antimikroba, akan didapat data distribusi bakteri uropatogen multiresisten – dalam hal ini, bakteri penghasil ESBL – dan obat yang masih efektif untuk terapi empirik ISK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

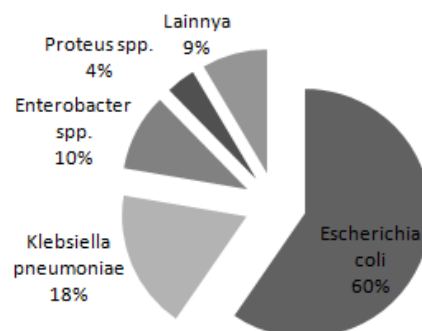
METODE

Pengumpulan sampel dilakukan pada bulan Januari 2015 hingga Juni 2015 dari semua bangsal RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Urin dari pasien ISK, yang dikoleksi dengan metode *clean-voided midstream* atau aspirasi kateter uretra, dimasukkan dalam pot steril secara aseptik dan dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo.

Spesimen urin dikultur pada media isolasi primer (*Blood Agar Plate* dan *MacConkey Agar*) dan diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 35-37°C sehingga didapatkan koloni bakteri terisolasi. Identifikasi dan uji kepekaan dilakukan dengan cara manual dan sistem semi-otomatis, yaitu BD Phoenix dan Vitek 2, yang telah dikonfirmasi dengan *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2015. Hasil identifikasi dan uji kepekaan didapatkan setelah inkubasi selama 16-24 jam.

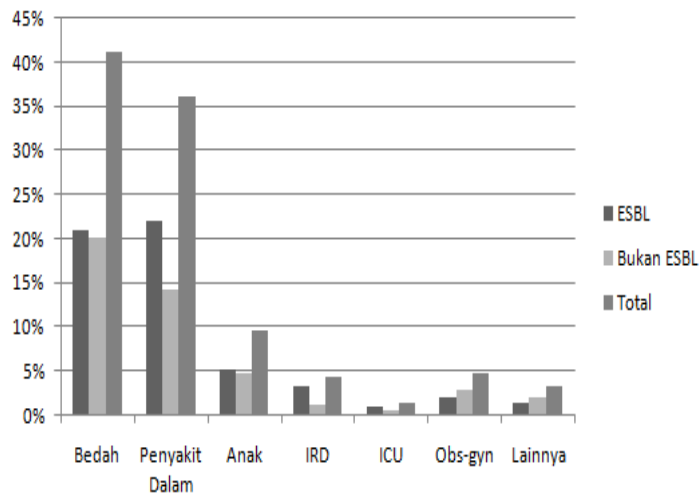
HASIL

Dari 1983 spesimen urin yang positif untuk pertumbuhan mikroorganisme, sebanyak 1135 isolat (57.2%) teridentifikasi sebagai famili *Enterobacteriaceae*. Dari 1135 isolat *Enterobacteriaceae* tersebut, 676 isolat (59.6%) adalah *Escherichia coli*, 206 isolat (18.1%) adalah *Klebsiella pneumoniae*, 1 isolat *Klebsiella oxytoca* (0.1%), 114 isolat (10.0%) adalah *Enterobacter* spp., 43 isolat (3.8%) adalah *Proteus* spp., dan sisanya (8.5%) adalah *Enterobacteriaceae* lain (Gambar 1).



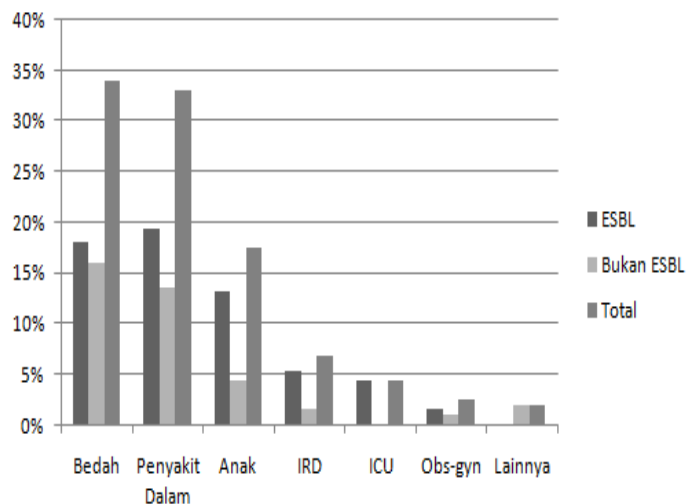
Gambar 1. *Enterobacteriaceae* yang Terisolasi dari Spesimen Urin (n=1135).

Pada gambar 2 tampak bahwa dari 676 isolat *Escherichia coli*, sebanyak 278 isolat (41.12%) berasal dari bangsal Bedah, 244 isolat (36.09%) dari bangsal Penyakit Dalam. Didapatkan *Escherichia coli* penghasil ESBL sejumlah 373 isolat (55.18%), dengan persentase terbanyak didapatkan dari Instalasi Rawat Darurat, yaitu 21 dari 28 isolat (75%), diikuti oleh Ruang Rawat Intensif dengan 5 dari 8 isolat (62.5%), dan bangsal Penyakit Dalam dengan 149 dari 244 isolat penghasil ESBL (61.07%).



Gambar 2. Sebaran *Escherichia coli* ($n_1=676$).

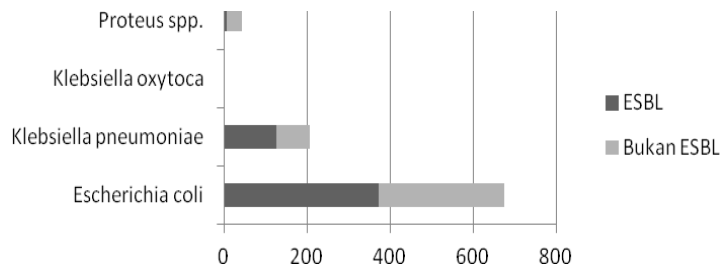
Gambar 3 menunjukkan bahwa dari 206 isolat *Klebsiella pneumoniae*, sebanyak 70 isolat (33.98%) berasal dari bangsal Bedah, 68 isolat (33.01%) dari bangsal Penyakit Dalam. Didapatkan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL sebanyak 127 isolat (61.65%), dengan persentase terbanyak didapatkan dari Ruang Rawat Intensif, yaitu 9 isolat (100%), diikuti Instalasi Rawat Darurat dengan 11 dari 14 isolat (78.57%), dan bangsal Penyakit Anak dengan 27 dari 36 isolat penghasil ESBL (75%).



Gambar 3. Sebaran *Klebsiella pneumoniae* ($n_2=206$).

Satu-satunya isolat *Klebsiella oxytoca* didapatkan dari bangsal Penyakit Anak. Isolat tersebut merupakan penghasil ESBL (100%).

Sebagian kecil *Proteus mirabilis* juga dapat memproduksi ESBL. Pada penelitian ini, *Proteus mirabilis* penghasil ESBL hanya 7 isolat (16.28%) dari seluruh *Proteus* spp.



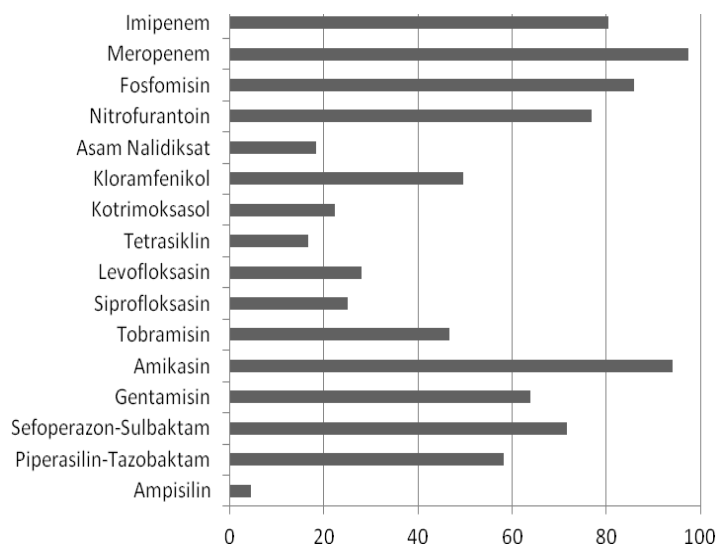
Gambar 4. Perbandingan Bakteri Penghasil ESBL.

Antimikroba yang paling efektif menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dari isolat yang dikumpulkan adalah Meropenem (97.5%), Amikasin (94.1%), dan Fosfomisin (85.8%). Sedangkan antimikroba yang paling buruk efektivitasnya terhadap *Escherichia coli* adalah Ampisilin (4.4%), Tetrasiklin (16.7%), dan Asam Nalidiksat (18.3%).

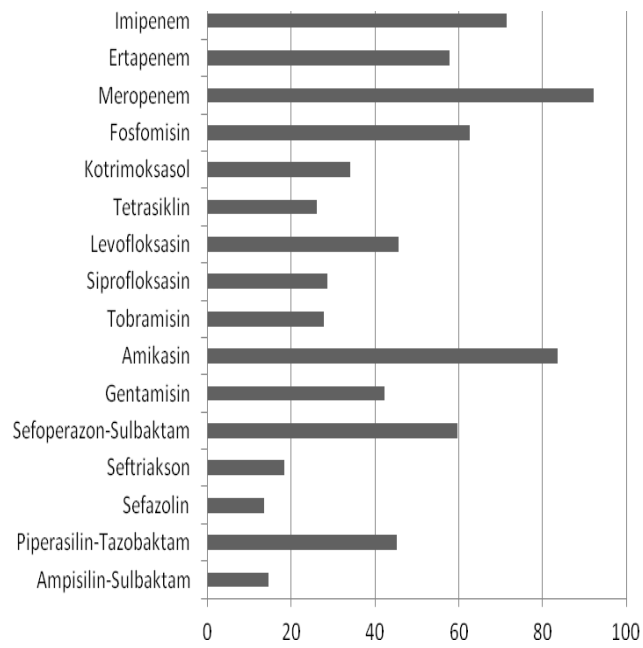
Antimikroba yang masih efektif menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* adalah Meropenem (92.2%), Amikasin (83.5%), dan Imipenem (71.4%). Sedangkan antimikroba yang paling tidak efektif adalah Sefazolin (13.6%), Ampisilin/Sulbaktam (14.6%), dan Seftriakson (18.4%).

Antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan *Enterobacter* spp. adalah Amikasin (86%), Meropenem (84.2%), dan Imipenem (71.1%). Sedangkan antimikroba yang paling buruk efektivitasnya terhadap *Enterobacter* spp. adalah Nitrofurantoin (14.9%), Asam Nalidiksat (23.7%), dan Seftriakson (25.4%).

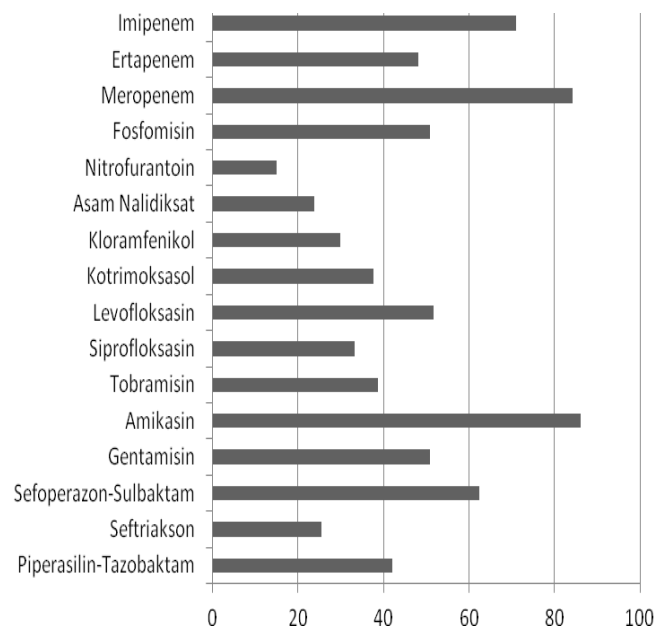
Antimikroba yang paling efektif menghambat pertumbuhan *Proteus* spp. dari isolat yang dikumpulkan adalah Meropenem (95.3%), Amikasin (95.3%), dan Sefoperazon/Sulbaktam (90.7%). Sedangkan antimikroba yang paling buruk efektivitasnya terhadap *Proteus* spp. adalah Kloramfenikol (16.3%), Asam Nalidiksat (18.6%), dan Ampisilin/Sulbaktam (41.9%).



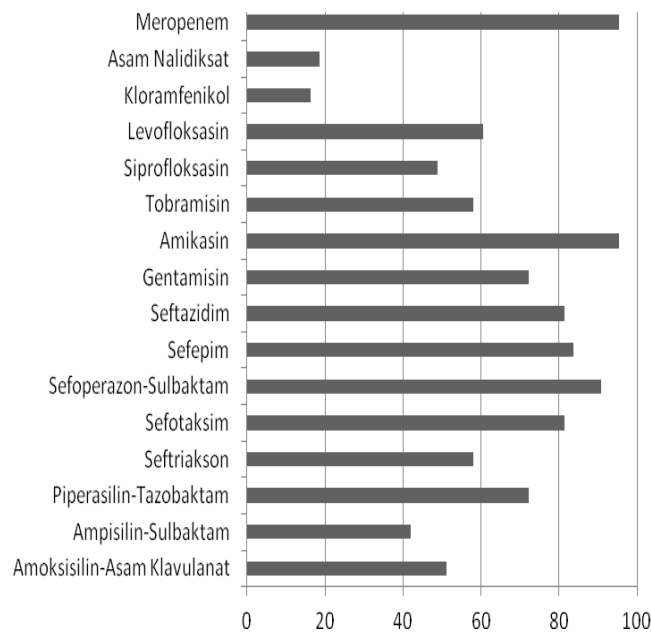
Gambar 5. Pola Sensitivitas *Escherichia coli* (%).



Gambar 6. Pola Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* (%).



Gambar 7. Pola Sensitivitas *Enterobacter* spp.



Gambar 8. Pola Sensitivitas *Proteus* spp.

DISKUSI

Resistensi intrinsik adalah sifat alami bakteri yang resisten terhadap suatu antimikroba. *Klebsiella pneumoniae* memiliki resistensi intrinsik terhadap Ampisilin dan Tikarsilin. *Enterobacter aerogenes* dan *Enterobacter cloacae* memiliki resistensi intrinsik terhadap Ampisilin, Ampisilin/Sulbaktam, Amoksisilin/Asam Klavulanat, Sefalosporin generasi I dan II, serta Sefamisin. *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, dan *Proteus vulgaris* memiliki resistensi intrinsik terhadap Tetrasiklin, Nitrofurantoin, dan Polimiksin.⁵

Persentase *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Klebsiella oxytoca* penghasil ESBL dari spesimen urin pasien RSUD Dr. Soetomo tergolong tinggi. Hal ini membutuhkan perhatian khusus untuk mencegah kegagalan terapi. Perlu diingat, bahwa hasil kultur ini bukan berasal dari semua penderita ISK, melainkan pasien dengan indikasi tertentu.

Enterobacter aerogenes dan *Enterobacter cloacae* bukan penghasil ESBL, tetapi memiliki resistensi intrinsik yang cukup banyak. Organisme ini dapat menimbulkan masalah dalam pemilihan terapi.

Negara-negara Eropa saat ini menghadapi problem resistensi karena bakteri penghasil ESBL. Rerata bakteri penghasil ESBL dari semua isolat klinik melebihi 70% dari total isolat. Negara Belanda, yang memiliki kebijakan skrining ketat untuk bakteri multiresisten, melaporkan 88.3% dari semua isolat kliniknya adalah bakteri penghasil ESBL. Hal ini membuktikan bakteri penghasil ESBL menimbulkan masalah klinik yang sulit diatasi.⁶

Antimikroba golongan Karbapenem (Meropenem, Imipenem, Doripenem) adalah antimikroba spektrum luas yang sering digunakan sebagai senjata pamungkas oleh klinisi. Indikasi antimikroba golongan Karbapenem adalah infeksi oleh bakteri multiresisten yang masih sensitif terhadap Karbapenem. Penggunaan obat ini hendaknya direstriksi untuk menghindari peresepan yang tidak bertanggung jawab, karena dapat berakibat munculnya organisme resisten Karbapenem.⁴

KESIMPULAN

Secara umum, isolat *Enterobacteriaceae* yang didapatkan dari spesimen urin pasien RSUD Dr. Soetomo resisten terhadap Ampisilin dan Sefalosporin generasi I. Banyak isolat yang masih sensitif terhadap antimikroba golongan Karbapenem dan Aminoglikosida.

Proporsi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di RSUD Dr. Soetomo harus terus dimonitor. Kecenderungan penyalahgunaan (*abuse*) antimikroba spektrum luas dapat memicu terjadinya resistensi lebih lanjut.

Antimikroba golongan Karbapenem, yang merupakan pilihan terakhir untuk kasus infeksi oleh *Enterobacteriaceae* multiresisten, harus diresepkan dengan tanggung jawab untuk mencegah munculnya organisme resisten Karbapenem.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf, residen, dan teknisi laboratorium Instalasi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Terima kasih juga kami ucapkan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

KEPUSTAKAAN

1. Garcia LS, Isenberg HD. 2010. Clinical Microbiology Procedures Handbook 3rd edition Volume 1, 2, 3. Washington DC: ASM Press.
2. UK Standards for Microbiology Investigations. 2014. Investigation of Urine. London: Standards Unit, Public Health England.
3. Tille, PM. 2014. Bailey & Scott's Diagnostic Bacteriology 13th edition. Missouri: Mosby, Inc.
4. Mayers DL, Lerner SA, Ouellette M, Sobel JD. 2009. Antimicrobial Drug Resistance Volume 1: Mechanisms of Drug Resistance. New York: Humana Press.
5. CLSI. 2015. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. 2014. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.