



Artikel Penelitian

PENGARUH EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL) TERHADAP MORTALITAS PASIEN PNEUMONIA**THE EFFECT OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL) ON MORTALITY OF PNEUMONIA PATIENTS**Raja Merlinda Veronica^a, Dani Rosdiana^b, Anwar Bet^b, Agustiawan^c^a Divisi Penyakit Tropik Infeksi, KSM / Bagian Ilmu Penyakit dalam, RSUD Arifin Achmad / Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru^bKSM / Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Arifin Achmad / Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru
^cFakultas Kedokteran, Institut Kesehatan Helvetia, Medan**Histori Artikel**Diterima:
23 Juli 2024Revisi:
22 Agustus 2024Terbit:
1 Januari 2025**A B S T R A K**

Pendahuluan: Resistensi antimikroba merupakan krisis kesehatan global dalam beberapa tahun terakhir. *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) merupakan enzim yang diproduksi oleh bakteri yang mampu memhidrolisis golongan antibiotik beta laktam spektrum luas dan merupakan salah satu kelompok *multi drug resistance* (MDR). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ESBL terhadap tingkat kematian pasien pneumonia. **Metode:** Studi observasional dengan pendekatan kohort retrospektif menggunakan data rekam medis. Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling*. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *chi square*, dimana perbedaan signifikan jika nilai $p < 0,05$. **Hasil:** Pasien dalam penelitian didominasi oleh laki-laki (59,5%) dan mereka dengan kategori usia <60 tahun (94,0%). Penderita pneumonia infeksi ESBL yang meninggal dunia sebanyak 41 orang (48,8% dari 84 orang sampel dan 89,1% dari total ESBL positif). Patogen Gram negatif terbanyak adalah *Acinetobacter sp* (16,7%), *Escherichia coli* (15,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4,8%), *Burkholderia* (24%), sedangkan patogen Gram positif yang ditemukan adalah *Staphylococcus aureus* (2,4%) dan *Staphylococcus haemolyticus* (2,4%). Sebanyak 89,1% pasien ESBL mengalami kematian, sedangkan sisanya tidak. *Odds ratio* (OR) mortalitas selama perawatan pada pasien dengan ESBL adalah 22,9 dengan interval kepercayaan (IK) 95% (7,1-74,4). **Kesimpulan:** Paparan infeksi bakteri ESBL dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan perlunya strategi pencegahan dan manajemen pasien dengan baik.

Kata Kunci

Extended-spectrum beta-lactamase, Infeksi, Multi drug resistance

A B S T R A C T

Introduction: Antimicrobial resistance has been a global health crisis. ESBL is an enzyme produced by bacteria that is able to hydrolyze broad-spectrum beta-lactam antibiotics and is one of the MDR groups. This study aims to determine the effect of ESBL on the mortality rate of pneumonia patients. **Methods:** Observational study with a retrospective cohort using medical record data. Sampling in this study was carried out by consecutive sampling. Bivariate analysis was performed using the chi square test, where difference is significant if p value < 0.05 . **Results:** Patients in the study were predominantly male (59.5%) and those in the age category <60 years (94.0%). There were 41 ESBL pneumonia patients who died (48.8% of 84 samples and 89.1% of total ESBL positive). The most common Gram-negative pathogens were *Acinetobacter sp* (16.7%), *Escherichia coli* (15.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.7%),

Korespondensi

Tel.
081260604812
Email:
merlindaveronica
27101977
@gmail.com

Stenotrophomonas maltophilia (4.8%), *Burkholderia* (24%), while Gram-positive pathogens found were *Staphylococcus aureus* (2.4%) and *Staphylococcus haemolyticus* (2.4%). A total of 89.1% of ESBL patients died, while the rest did not. The odds ratio (OR) for mortality during treatment in patients with ESBL was 22.9 with a 95% CI (7.1-74.4). **Conclusion:** Exposure to ESBL bacterial infection is associated with higher mortality rates. This indicates the need for prevention strategies and good patient management



PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan peradangan akut yang terjadi pada parenkim paru akibat mikroorganisme. Pneumonia merupakan salah satu masalah besar di dunia. Studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa lima juta orang terjangkit pneumonia komunitas setiap tahunnya. Mortalitas akibat pneumonia komunitas di Eropa bervariasi (1-48%).¹ Riskesdas menunjukkan pneumonia sebesar 1,8 persen.² Mortalitas pneumonia komunitas di Indonesia cukup tinggi, yaitu 2% pada pasien rawat jalan, 5-20% pada pasien rawat inap, dan >50% pada pasien di ruang rawat intensif. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi luaran klinis pasien pneumonia, seperti keparahan penyakit, usia, kegagalan terapi antibiotik, ventilasi mekanik, hiponatremia, keganasan, dan penyakit kardiovaskular.³⁻⁵

Pemilihan antibiotik inisial adalah salah satu faktor penting yang mempengaruhi luaran pasien pneumonia. Resistensi antimikroba merupakan krisis kesehatan global dalam beberapa tahun terakhir. Resistensi antimikroba terjadi karena mikroba patogen mampu bertahan hidup terhadap terapi antimikroba.^{1,6} Penelitian menunjukkan bahwa >1,27 juta kematian akibat resistensi antimikroba dan diprediksi akan meningkat sampai 10 juta kematian pada tahun 2050, sehingga diperlukan upaya untuk mengendalikannya hal tersebut. Indonesia menempati peringkat keempat dunia dengan

kepadatan penduduk tertinggi, sehingga risiko resistensi antimikroba cukup besar.⁷

Multidrug resistant-organism (MDRO) famili *Enterobacteriaceae* memiliki prevalensi tertinggi di Asia Pasifik, *Escherichia coli* penghasil *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) sebesar 71% dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL sebesar 64%. *Extended-spectrum beta-lactamase* merupakan enzim yang diproduksi oleh bakteri yang mampu memhidrolisis golongan antibiotik beta laktam spektrum luas dan merupakan salah satu kelompok *multi drug resistance* (MDR).^{8,9} Tingginya angka prevalensi ESBL juga dilaporkan pada penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah (Daerah) Arifin Ahmad Pekanbaru (62,2%) dan di RSUD dr. Zainoel Abidin Aceh (85%).^{10,11} Penggunaan antibiotik yang berlebihan pada kasus ESBL dapat menyebabkan resistensi, sehingga memperpanjang lama rawat dan besarnya biaya perawatan.¹²

Berdasarkan paparan diatas maka dibutuhkan studi untuk mengetahui pengaruh ESBL terhadap tingkat kematian pasien pneumonia di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad.

METODE

Studi observasional dengan pendekatan kohort retrospektif menggunakan data rekam medis. Penelitian ini dilakukan di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dengan mengambil data

rekam medis pasien yang dirawat di ruang perawatan maupun intensif dan hasil isolat sputum dengan kepekaan antibiotik yang dikeluarkan oleh laboratorium. Kami menggunakan data rekam medik pasien pneumonia yang dirawat pada bulan Januari 2021 sampai dengan Desember 2022. Rekam medis yang kami libatkan dengan kriteria: pasien berusia ≥ 18 tahun dan diagnosis pneumonia (baik pneumonia komunitas, *hospital acquired pneumonia* [HAP], dan *ventilator acquired pneumonia* [VAP]). Pasien dengan tuberkulosis kami keluarkan dari penelitian.

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan cara berurutan (*consecutive sampling*). Data mengenai isolat sputum dan kepekaan antibiotik pasien merupakan data sekunder yang dikeluarkan oleh laboratorium RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Karakteristik dasar dan hasil pemeriksaan kultur penelitian disajikan dalam bentuk tabel. Penyajian data hasil penelitian disajikan dalam bentuk naratif disertai gambar dan tabel. Interpretasi data dilakukan secara deskriptif dan analitik. Data diinterpretasikan berdasarkan nilai p. Analisis bivariat dilakukan menggunakan menggunakan uji chi square, dimana hubungan antar variabel dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Penelitian ini dilakukan atas persetujuan dari RSUD Arifin Achmad, Provinsi Riau dan telah mendapatkan lolos kaji etik dari Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau No: B/047/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2023.

HASIL

Pengambilan data dilakukan pada bulan Juni sampai Juli 2023 terhadap rekam medik pasien pneumonia, dimana terdapat 84 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik lengkap subjek meliputi data demografik, patogen penyebab, komorbid, penggunaan ventilator, dan severitas dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Karakteristik Pasien Pneumonia di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau (n = 84)

	n	%	Mean	SD
Usia (tahun)*			50	(19-73)
18-60 tahun	79	94,0		
>60 tahun	5	6,0		
Jenis kelamin				
Laki-laki	50	59,5		
Perempuan	36	40,5		
Hemoglobin (mg/dL)			11,4	6,7
Leukosit ($\times 10^3$ u/L)			14,3	6,3
Trombosit ($\times 10^3$ u/L)			318	120
Neutrofil (%)			79,9	17,4
SGOT (u/L)*			40	(8-227)
SGPT (u/L)*			41	(6-198)
Ureum (mg/dL)*			48,7	(11-339)
Kreatinin (mg/dL)*			6,1	(0,1-116,0)
Kasus				
Bukan ESBL	38	45,2		
ESBL				
Meninggal	41	48,8		
Hidup	5	6,0		
Tempat rawatan				
Bangsai	61	72,6		
Intensive care unit (ICU)	21	25,0		
High care unit (HCU)	1	1,2		
Cardiovascular care unit (CVCU)	1	1,2		

*dinyatakan sebagai rentang interkuartil

Tabel di atas menunjukkan bahwa responden penelitian ini didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (59,5%) dan mereka dengan kategori usia <60 tahun (94,0%) dengan median usia 51 tahun. Rerata parameter laboratorium yang didapatkan, antara lain: hemoglobin 11,48 mg/dL leukosit 1.433 u/L, trombosit 318.000 u/L, neutrophil 79,9%. SGOT 40,7, dan

SGPT 41,71. Tempat perawatan pasien pneumonia paling banyak adalah bangsal (72%), kemudian diikuti dengan ICU (25,05%). Penderita pneumonia infeksi ESBL yang meninggal dunia sebanyak 41 orang (48,8% dari 84 orang sampel dan 89,1% dari total ESBL positif).

Tabel 2. Patogen kuman berdasarkan kultur sputum

	n	%
Gram negatif		
<i>Acinetobacter sp</i>	14	16,7
<i>Escherichia coli</i>	13	15,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	10,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	4,8
<i>Burkholderia</i>	2	2,4
Gram positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	2,4

Tabel di atas menunjukkan bahwa patogen ESBL berdasarkan kultur sputum pasien pneumonia yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau terlihat bahwa patogen Gram negatif *Acinetobacter sp* sebanyak 14 (16,7%), *Escherichia coli* sebanyak 13 (15,5%), *Pseudomonas aeruginosa* sebanyak 9 (10,7%), *Stenotrophomonas maltophilia* sebanyak 4 (4,8%), *Burkholderia* sebanyak 2 (2,4%) dan patogen Gram positif yang ditemukan adalah *Staphylococcus aureus* sebanyak 2 (2,4%) dan *Staphylococcus haemolyticus* sebanyak 2 (2,4%).

Tabel 3. Analisis mortalitas infeksi ESBL pada pasien pneumonia di RSUD Arifin Achmad

ESBL	Mortalitas				OR	IK95%	p
	Ya		Tidak				
	n	%	n	%			
Ya	41	89,1	5	10,9	22,9	7,1-74,4	<0,001
Tidak	10	26,4	28	73,6			

Tabel di atas menunjukkan bahwa 89,1% pasien dengan ESBL mengalami kematian,

sedangkan sisanya tidak. Adapun pasien yang tidak terinfeksi ESBL pada umumnya tidak mengalami mortalitas (73,6%). Adapun *odds ratio* (OR) mortalitas selama perawatan pada pasien dengan ESBL adalah 22,9 dengan interval kepercayaan (IK) 95% (7,1-74,4).

DISKUSI

Penelitian ini didominasi oleh laki-laki (59,5%) dan kebanyakan dari pasien berusia <60 tahun. Distribusi usia ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Torres dkk menuliskan bahwa beberapa studi secara konsisten memperlihatkan angka insidensi pneumonia komunitas lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.^{13,14} Mayoritas patogen yang diperoleh dari hasil kultur dalam penelitian ini adalah bakteri Gram negatif. Patogen penyebab terbanyak infeksi ESBL adalah *Acinetobacter sp* (16,7%), kemudian diikuti oleh *Escherichia coli* (15,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4,8%), dan *Burkholderia* (2,4%). Patogen Gram positif sebagai penyebab infeksi pneumonia adalah *Staphylococcus aureus* (2,4%) dan *Staphylococcus haemolyticus* (2,4%).

Cilloniz dkk menunjukkan bahwa patogen penyebab tersering dari pneumonia komunitas adalah *Streptococcus pneumoniae*, sedangkan untuk bakteri Gram negatif adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* dan *Stenotrophomonas maltophilia*. Cilloniz dkk juga melaporkan *Klebsiella pneumoniae* lebih sering ditemukan sebagai patogen penyebab infeksi pneumonia di negara Asia dibandingkan

di Eropa dan Amerika.¹⁵ Penelitian lainnya yang dilakukan di Thailand menunjukkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen gram negatif yang sering ditemukan di antara pasien dengan HAP, sedangkan untuk CAP disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae*.¹⁶

Mortalitas pasien pneumonia yang mengalami infeksi ESBL mencapai 89% ($p < 0,000$), dimana pasien yang terpapar ESBL berisiko lebih besar untuk meninggal pada masa rawat jika dibandingkan dengan pasien tanpa paparan ESBL untuk meninggal pada masa rawat. Hasil uji chi-square juga menunjukkan hubungan kuat antara mortalitas dan infeksi ESBL pada pasien pneumonia dengan OR 22 kali. Penelitian lain melaporkan hal yang serupa. Mortalitas pasien pneumonia (baik yang didapatkan dari komunitas ataupun rumah sakit) yang disebabkan oleh *K. pneumoniae* dan enterobakter dengan infeksi ESBL lebih tinggi dibanding mortalitas pasien tanpa infeksi ESBL, dimana tingkat kematian pasien dengan paparan ESBL dapat mencapai 90%.^{9,16–21}

Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan. Pertama, penelitian ini tidak membagi pasien menjadi kelompok CAP dan HAP seperti penelitian yang ada sebelumnya, sehingga kami hanya menggunakan diagnosis pasien dengan pneumonia secara umum. Kami tidak menilai komorbid lain, seperti penyakit kardiovaskular, metabolik dan sebagainya. Meskipun begitu, kami telah mengeklusi pasien dengan komorbiditas tersebut. Hal ini dikarenakan jumlah sampel minimal yang dibutuhkan sebanyak 84 orang responden, sehingga mengeluarkan pasien dengan kriteria tertentu masih dimungkinkan dalam analisis data

penelitian. Ketiga, penelitian ini adalah studi kohort retrospektif berbasis rumah sakit tunggal. Oleh karena itu, penelitian ini dapat mewakili data epidemiologi ini tidak bisa digeneralisir untuk banyak lokasi.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa paparan infeksi bakteri ESBL dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan perlunya strategi pencegahan dan manajemen pasien dengan baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad yang telah memberikan kami izin melaksanakan kegiatan penelitian.

DAFTAR REFERENSI

1. Assefa M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. *Pneumonia*. 2022;14(1):4.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar [Internet]. Jakarta; 2018. Tersedia pada: http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil_Riskesdas_2018.pdf
3. Song J-H, Huh K, Chung DR. Community-acquired pneumonia in the Asia-Pacific region. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers; 2016. hal. 839–54.
4. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med*. 2015;109(1):1–10.
5. Oznur E, Guzeldag S, Cakir N. Evaluating causative agents, mortality factors, and laboratory data of hospital-acquired pneumonia patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2021;67(12):1846–51.

6. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther.* 2021;217:107663.
7. Ding H, Mang NS, Loomis J, Ortwine JK, Wei W, O'Connell EJ, et al. Incidence of drug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia at a safety net hospital. *Microbiol Spectr.* 2024;e00792-24.
8. Amati F, Bindo F, Stainer A, Gramegna A, Mantero M, Nigro M, et al. Identify drug-resistant pathogens in patients with community-acquired pneumonia. *Adv Respir Med.* 2023;91(3):224–38.
9. Abubakar U, Tangiisuran B, Elnaem MH, Sulaiman SAS, Khan FU. Mortality and its predictors among hospitalized patients with infections due to extended spectrum beta-lactamase (ESBL) Enterobacteriaceae in Malaysia: a retrospective observational study. *Futur J Pharm Sci.* 2022;8(1):17.
10. Hayati Z, Rizal S, Putri R. Isolation Of Extended-Spectrum B-Lactamase (ESBL) Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae From Dr. Zainoel Abidin General Hospital, Aceh. *Int J Trop Vet Biomed Res.* 2019;4(1):16–22.
11. Anggraini D, Sholihin UH, Savira M, Djojosugito FA, Irawan D, Rustam RP. Prevalensi dan pola sensitivitas enterobacteriaceae penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *J Kedokt Brawijaya.* 2018;47–52.
12. Adam J, Laura M, Nicola F, Ruwanthi K-D, Samantha F, Alberto V, et al. Pharmacodynamics of Cefepime Combined with the Novel Extended-Spectrum- β -Lactamase (ESBL) Inhibitor Enmetazobactam for Murine Pneumonia Caused by ESBL-Producing Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 21 Mei 2020;64(6):10.1128/aac.00180-20. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1128/aac.00180-20>
13. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057–65.
14. Villafuerte D, Aliberti S, Soni NJ, Faverio P, Marcos PJ, Wunderink RG, et al. Prevalence and risk factors for Enterobacteriaceae in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2020;25(5):543–51.
15. Cillóniz C, Dominedò C, Torres A. Multidrug resistant gram-negative bacteria in community-acquired pneumonia. *Annu Updat Intensive Care Emerg Med* 2019. 2019;459–75.
16. Poovieng J, Sakboonyarat B, Nasomsong W. Bacterial etiology and mortality rate in community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia in Thai university hospital. *Sci Rep.* 2022;12(1):9004.
17. Ray S, Anand D, Purwar S, Samanta A, Upadhye K V, Gupta P, et al. Association of high mortality with extended-spectrum β -lactamase (ESBL) positive cultures in community acquired infections. *J Crit Care.* 2018;44:255–60.
18. Ling W, Furuya-Kanamori L, Ezure Y, Harris PNA, Paterson DL. Adverse clinical outcomes associated with infections by Enterobacterales producing ESBL (ESBL-E): a systematic review and meta-analysis. *JAC-Antimicrobial Resist* [Internet]. 1 Juni 2021;3(2):dlab068. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab068>
19. Santosaningsih D, Millenhe HE, Tunjungsari DP, Shalihah SM, Ramadhani CH, Chozin IN, et al. Risk factors for acquisition of ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae on non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia in a tertiary care hospital in Indonesia. *Malays J Microbiol.* 2022;18(4).
20. Li D, Huang X, Rao H, Yu H, Long S, Li Y, et al. Klebsiella pneumoniae bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023;13. Tersedia pada: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-ular-and-infection->

microbiology/articles/10.3389/fcimb.2023.1157010

21. Zhang J, Li D, Huang X, Long S, Yu H. The distribution of *k. pneumoniae* in different specimen sources and its antibiotic resistance trends in Sichuan, China From 2017 to 2020. *Front Med.* 2022;9:759214.