

2014

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS RIAU

REPOSITORY



**[IDENTIFIKASI BAKTERI BATANG GRAM
NEGATIF PENGHASIL *Extended Spectrum β*
Lactamase (ESBL) DARI ULKUS DIABETIKUM
DERAJAT I DAN II *Wagner* DI BANGSAL
PENYAKIT DALAM RSUD ARIFIN ACHMAD
PROVINSI RIAU]**

Ferry Anggriawan, Rita Endriani, Ligat Pribadi Sembiring

IDENTIFIKASI BAKTERI BATANG GRAM NEGATIF PENGHASIL *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL) DARI ULKUS DIABETIKUM DERAJAT I DAN II *Wagner* DI BANGSAL PENYAKIT DALAM RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINSI RIAU

Ferry Anggriawan¹⁾, Rita Endriani²⁾, Ligat Pribadi Sembiring³⁾

ABSTRACT

*Diabetic ulcers are open wound on the skin surface effect of neuropathy and vascular insufficiency that made the wound are often not felt by the patient, and can develop into an infection caused by aerobic and anaerobic bacteria. Diabetic ulcers medical patients are very susceptible infected with antibiotic-resistant bacteria like ESBL-producing bacteria. This descriptive study to detect Gram-negative bacilli bacteria producing enzyme Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) in diabetic ulcers, are carried out using a double disc approximation Method (DAM) to the number of study subjects were 26 people with diabetic ulcers Wagner grade I and II. The results obtained ESBL producing bacteria as much as 16 samples (69.57%) some of them were *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp* respectively – each of them are 3 isolates (18.75%), and *Pseudomonas sp*, *Salmonella sp* respectively – each of them are 2 isolates (12.5%). The results of the antibiotic sensitivity test showed that Gram-negative bacilli bacteria producing ESBL have high sensitivity toward amikacin and meropenem as much as 16 samples (100%) Antibiotics Betalaktam groups such as ampicillin, and third-generation cephalosporins such as cefotaxime, ceftriaxone, and ceftazidime factually had experienced resistance 100% toward ESBL producing bacteria.*

Keywords : *diabetic ulcers, Double disc approximation Method (DAM), Gram-negative bacilli bacteria, Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)*

PENDAHULUAN

Ulkus diabetikum merupakan manifestasi dari infeksi, dan atau destruksi jaringan ikat bagian dalam yang berhubungan dengan neuropati dan penyakit vaskuler perifer pada tungkai bawah.^{1,2,3} Insidensi ulkus diabetikum di dunia setiap tahunnya adalah 2% diantara semua pasien dengan diabetes melitus, dan 5 – 7,5% diantara pasien diabetes melitus dengan neuropati perifer.¹ Berdasarkan klasifikasi *Wagner*, ulkus diabetikum diklasifikasikan menjadi 6 derajat ulkus yaitu dari derajat 0 (tidak ada luka terbuka, kulit utuh) sampai derajat 5 (ulkus dengan kematian jaringan tubuh pada seluruh kaki). Penelitian Carvalho, dari 141 orang sampel sebagian besar ulkus diabetikum yang diambil adalah derajat I dan II, didapatkan bakteri *aerob* (83%) dan bakteri *anaerob* (17%).⁴

Hasil penelitian Aulia pada gangren diabetik teridentifikasi yang paling banyak adalah bakteri *aerob* Gram negatif dengan persentase 88%, dan bakteri Gram positif

¹⁾Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²⁾Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³⁾Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

sebanyak 12%.³ Sekian banyak bakteri Gram negatif, ada beberapa bakteri Gram negatif yang sudah resisten terhadap antibiotik, salah satunya bakteri penghasil *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL). Bakteri ini merupakan tantangan utama bagi rumah sakit dan para tenaga medik beberapa tahun terakhir dalam penanganan kasus-kasus infeksi.⁵

Bakteri penghasil *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL) banyak menimbulkan resistensi antibiotik di berbagai rumah sakit di seluruh dunia dan menjadi masalah besar dalam penanganan kasus infeksi termasuk di Indonesia, oleh karena itu bakteri ini penting untuk diidentifikasi secara cepat. Jika suatu bakteri telah dinyatakan positif menghasilkan *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL), maka seluruh antibiotik golongan *penisilin*, *sefalosporin generasi III*, dan *monobaktam* harus dilaporkan resisten walaupun hasilnya sensitif secara *in vitro*.^{6,7}

Di RSUD Arifin Achmad sendiri belum ada penelitian mengenai bakteri penghasil *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL) pada ulkus diabetikum. Oleh karena itu, penulis berkeinginan untuk mengetahui bakteri penghasil ESBL pada ulkus pasien diabetes yang dirawat di bangsal penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

METODE PENELITIAN

Jenis dan desain penelitian yang digunakan adalah deskriptif laboratorik dengan pendekatan prospektif. Populasi penelitian adalah pasien diabetes melitus dengan komplikasi ulkus diabetikum derajat I dan II *Wagner* yang dirawat di bangsal penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Sampel penelitian adalah *swab* dari ulkus diabetikum yang diambil secara *Consecutive sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 26 orang pasien diabetes mellitus yang memiliki ulkus diabetikum derajat I dan II *Wagner*.

Swab ulkus diabetikum yang diambil akan dianalisis di laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Langkah pertama, sampel akan diinokulasikan pada agar darah dan agar MacConkey yang selanjutnya diinkubasi selama 24 jam pada inkubator.⁸ Sampel yang telah diinkubasi selanjutnya diidentifikasi dengan menggunakan pewarnaan Gram dan uji reaksi biokimia.⁸ hasil pewarnaan Gram didapatkan batang Gram negatif yang dicurigai ESBL dilanjutkan uji resistensi dan skrining awal dan dilanjutkan dengan uji konfirmasi fenotip dengan *Double Disc Approximation Method* (DAM).⁹

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada ulkus diabetikum pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam RSUD Arifin Achmad provinsi Riau, didapatkan pasien perempuan sebanyak 16 orang (61,54%), dan laki - laki 10 orang (38,46%). Rentang umur yang

¹)Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²)Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³)Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

terbanyak adalah rentang 45-54 tahun sebanyak 12 orang (46,15%), diikuti oleh rentang umur 55-64 tahun sebanyak 8 orang (30,77%), 35-44 tahun sebanyak 3 orang (11,54%), 65-74 tahun sebanyak 2 orang (7,69%), dan paling sedikit rentang 25-34 sebanyak 1 orang (3,85%).

Banyaknya pasien wanita mengalami DM dengan ulkus pada rentang usia lebih dari 45 tahun dikarenakan wanita memasuki masa *menopause* dimana produksi hormon *estrogen* mulai menurun sehingga terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah sehingga mengakibatkan terjadinya aterosklerosis, dan hipertensi. Aterosklerosis menyebabkan aliran darah terhambat, selain itu tekanan darah lebih dari 130/80 mmHg dapat merusak atau mengakibatkan lesi pada endotel dan berlanjut menjadi makroangiopati dan hipoksia jaringan yang akan mengakibatkan terjadinya ulkus diabetikum.^{10,11,12}

Setelah dilakukan kultur pada agar daerah, agar MacConkey, dan pewarnaan Gram didapatkan dari 26 *swab* ulkus didapatkan 28 koloni bakteri.

Tabel 1. Jenis bakteri yang ditemukan pada ulkus diabetikum

No.	Bakteri	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Gram positif			
1	<i>Methicilin Resistance Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	4	14,28
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,57
Jumlah		5	17,85
Gram negative			
1	<i>Citrobacter freundii</i>	6	21,44
2	<i>Enterobacter sp</i>	3	10,71
3	<i>Proteus sp</i>	4	14,29
4	<i>Pseudomonas sp</i>	5	17,86
5	<i>Klebsiella sp</i>	3	10,71
6	<i>Salmonella sp</i>	2	7,14
Jumlah		23	82,15
Total		28	100

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bakteri yang paling banyak ditemukan adalah bakteri Gram negatif 23 (82,15%) diantaranya adalah *Citrobacter freundii* 6 (21,44%), *Enterobacter sp* 3 (10,71%), *Proteus sp* 4 (14,29%), *Pseudomonas sp* 5 (17,86%), *Klebsiella sp* 3 (10,71%), dan *Salmonella sp* 2 (7,14%). Gram positif 5 (17,86%) diantaranya adalah *Methicilin Resistance Staphylococcus aureus (MRSA)* 4 (14,29%), dan *Staphylococcus aureus* 1 (3,57%). Duapuluh tiga bakteri Gram negatif yang teridentifikasi didapatkan bakteri penghasil ESBL sebanyak 16 (69,57%), dan bakteri Non ESBL 7 (30,43%).

¹⁾Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²⁾Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³⁾Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

Tabel 2. Bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL

NO	Jenis bakteri Gram negatif	Frekuensi (N)	Persentase (%)
1	<i>Citrobacter freundii</i>	3	18,75
2	<i>Enterobacter sp</i>	3	18,75
3	<i>Proteus sp</i>	3	18,75
4	<i>Pseudomonas sp</i>	2	12,50
5	<i>Klebsiella sp</i>	3	18,75
6	<i>Salmonella sp</i>	2	12,50
Jumlah		16	100

Dilihat dari Tabel 2. bakteri penghasil ESBL yang paling banyak adalah *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp* masing-masing sebanyak 3 sampel (18,75%), *Pseudomonas sp*, dan *Salmonella sp* masing-masing sebanyak 2 sampel (12,50%). Manisha *et al* juga melakukan penelitian mengenai flora pada ulkus diabetikum di rumah sakit Ahmedabad, mendapatkan bakteri patogen batang Gram negatif di ulkus diabetikum paling banyak adalah *Pseudomonas aeruginosa* 48 (30,57%), *Klebsiella spp* 35 (22,29%), *Escherichia coli* 26 (16,56%), dan *Proteus sp* 8 (4,37%).¹³

Ulkus diabetikum merupakan penyebab morbiditas pada pasien diabetes mellitus yang memerlukan penanganan yang lama dan berulang di rumah sakit. Penanganan yang lama dan berulang di rumah sakit dapat meningkatkan resiko pasien dengan ulkus diabetikum terinfeksi bakteri patogen yang ada di rumah sakit (*nosocomial pathogens*).¹⁴ Khanna *et al* melaporkan bakteri patogen yang ada di rumah sakit (*nosocomial pathogens*) adalah bakteri batang Gram negatif kelompok *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL seperti *citrobacter spp*.¹⁵

Bakteri batang Gram negatif penghasil enzim *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) merupakan salah satu bakteri *Multi Drugs Resistant Gram Negative Bacteria* (MDRGNB) yang dilaporkan telah resisten terhadap antibiotik golongan beta laktam, dan bakteri ini sudah menjadi tantangan utama rumah sakit terutama bagi klinisi dalam memberikan resep antibiotik kepada pasien infeksi seperti ulkus diabetikum.⁵

¹)Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²)Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³)Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

Tabel 3. Uji Sensitivitas Antibiotik terhadap bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL

No.	Antibiotik	Frekuensi		
		R	I	S
1	Amikacin (AK)	-	-	16(100%)
2	Ampicillin (AMP)	16(100%)	-	-
3	Amoxicilin - Calvulanic acid (AMC)	8(50%)	7(43,75%)	1(6,25%)
4	Ceftazidime (CAZ)	16(100%)	-	-
5	Ceftriaxone (CRO)	16(100%)	-	-
6	Cefotaxcime (CTX)	16(100%)	-	-
7	Ciprofloxacin (CIP)	12(75%)	-	4(25%)
8	Cefepime (FEP)	11(68,75%)	2(12,50%)	3(18,75%)
9	Chloramphenicol (C)	6(37,5%)	3(18,75%)	7(43,75%)
10	Levofloxacin (LEV)	4(25%)	3(18,75%)	9(56,25%)
11	Meropenem (MEM)	-	-	16(100%)
12	Piperacilin – Tazobactam (TZP)	2(12,50%)	6(37,5%)	8(50%)
13	Trimethorprim- Sulfametoxazole (SXT)	15(93,75%)	-	1(6,25%)

Keterangan : R = Resisten, I = Intermediet, S = Sensitif

Resistensi biasanya terkait dengan adanya plasmid yang mengkode gen resistensi.^{6,16} Resistensi antibiotik betalaktam diperentrai oleh plasmid yang banyak ditemukan pada bakteri batang Gram negatif terutama dengan menghasilkan enzim seperti ESBL yang dapat mengurangi afinitas target obat dengan substitusi asam amino pada bakteri batang Gram negatif, dan menginaktivasi antibiotik akibat produksi enzim *betalaktamase* yang dapat menghidrolisis cincin betalaktam yang terdapat di periplasmit bakteri Gram negatif.^{6,17} Wahjono dkk melaporkan antibiotik golongan karbapenem (*meropenem*, *emipenem*) merupakan antibiotik pilihan untuk mengatasi infeksi yang diakibatkan semua bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL.¹⁸

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian gambaran bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL pada ulkus diabetikum di bangsal penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, didapatkan bakteri penghasil ESBL sebanyak 16 sampel (69,57%) diantaranya adalah *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp* masing - masing sebanyak 3 sampel (18,75%), dan *Pseudomonas sp*, *Salmonella sp* masing - masing sebanyak 2 sampel (12,5%).

Bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap *amikacin* dan *meropenem* yaitu sebanyak 16 sampel (100%). Antibiotik golongan betalaktam seperti *ampicillin*, dan golongan sefalosporin

¹⁾Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²⁾Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³⁾Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

generasi ketiga seperti *cefotaxime*, *ceftazidime*, dan *ceftriaxone* masing-masing sebanyak 16 sampel (100%) sudah mengalami resistensi terhadap bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada ulkus diabetikum di bangsal penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendeteksi bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL pada ulkus diabetikum dengan menggunakan metode yang berbeda, dan dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

Sebaiknya dilakukan uji sensitivitas antibiotik sebelum antibiotik diberikan pada pasien ulkus diabetikum sehingga dapat diberikan antibiotik yang sesuai. Apabila bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL telah terdeteksi pada *swab* ulkus diabetikum pasien, sebaiknya antibiotik yang digunakan adalah golongan *meropenem* dan *amikacin*

DAFTAR PUSTAKA

1. Lesmana R. Artikel konsep ulkus diabetikum, *Medika jurnal kedokteran Indonesia*. 2010: 318-21.
2. Decroli E, Karimi J, Manaf A, Syahbudin S. Profil Ulkus Diabetik pada Penderita Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr M. Djamil Padang. *Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unand Padang; Majalah Kedokteran Indonesia*. 2008; Vol 58.
3. Aulia FN. Pola kuman aerob dan sensitifitas pada gangren diabetik. Medan; Repository FK USU. 2008.
4. Carvalho CB. Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients. *Universidade Federal do Ceara. UFC*. 2004. 48(3)398-405.
5. Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. Licensee BioMed Central Ltd. India; Aligarh Muslim University. 2010.
6. Bradford PA, Dean CR. Resistance of gram negative bacilli to antimicrobial. In: Fong IW, Drlica K, editors. *Antimicrobial resistance & implications for the Twenty-First Century*. New York: Springer Science + Business Media, LLC; 2008: 97-159.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; twenty first informational supplement. CLSI document M100-S21. Wyne, PA : Clinical Laboratory Standards Institute ; 2011.
8. Forbes BA, Sham DF, Weissfeld AS. *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*. 11th edition mosby Inc. Missouri ; 2002.
9. Bradford PA. Extended – spectrum beta-lactamase in the 21st century : characterization, epidemiology, and detection of this important resistance

¹⁾Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²⁾Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³⁾Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

- threat. American society for microbiology. *Clinical Microbiology Reaview*. October ; 2001: 933-51.
10. Hastuti R.T. Faktor – faktor resiko ulkus diabetika pada penderita diabetes mellitus studi kasus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Semarang; [Tesis] Universitas Diponegoro. 2008.
 11. Prastica VA, Chuluq C, Soemardini. Perbedaan angka kejadian ulkus diabetikum pada pasien diabetes mellitus dengan dan tanpa hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. 2013.
 12. Frykberg, Robert G. Risk factor, Pathogenesis and Management of Diabetic Foot Ulcers. Des Moines University, Iowa: 2002.
 13. Manisha J, Mitesh PH, Nidhi SK, Modi DJ, Vegad MM. Spectrum of Microbial Flora in Diabetic Foot Ulcer And Antibiotic Sensitivity Pattern in Tertiary Care Hospital in Ahmedabad, Gujarat. *National Journal of Medical Research*. Vol 3, Jully-Sept 2012: 354-57.
 14. Jog AS, Shadija PG, Ghosh SJ. Detection of Multidrug Resistant Gram Negative Bacilli in Type II Diabetic Foot Infections. *International Journal of Medicine and Health Science*. Vol 2, April 2013: 186-7.
 15. Khanna A, Singh N, Aggarwa AI, Khanna M. The Antibiotic Resistance Pattern in Citrobacter Species : An Emerging Nossocomial Pathogen in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol 6, May 2012: 642-4.
 16. Peterson DL. Enterobacteriaceae. In : Mayers DL, editor. *Antimicrobial drug resistance clinical and epidemiological Aspect*. New York: Human press ; 2009 (2) : 803-10.
 17. Sanguinetti M, Posteraro B, Spanu T, Ciccaglione D, Romano L, Fiori B. *Characterization of Clinical Isolates of Enterobacteriaceae from Italy by the BD Phoenix Extended Spectrum β Lactamase Detection Method*. *J Clin Microbiol*. 2003; 42(4): 1463-8.
 18. Wahjono H. Pidato pengukuhan peran mikrobiologi klinik pada penanganan penyakit infeksi. Semarang: Universitas Diponegoro; 2007: 20-8.

¹⁾Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl.Diponegoro No.1,Pekanbaru, E-mail: bekerstreet221b@gmail.com

²⁾Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³⁾Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau