

## Hubungan ESBL dengan Lama Rawat Inap pada Pasien Ulkus Kaki Diabetes

Melynda Dyah Pratiwi, Yuniati, Yuliana Rahmah Retnaningrum  
Prodi Kedokteran (Universitas Mulawarman)  
Laboratorium Ilmu Mikrobiologi Kedokteran (Universitas Mulawarman)  
Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam (Universitas Mulawarman)  
\*Korespondensi: [melyndadyahpratiwi@gmail.com](mailto:melyndadyahpratiwi@gmail.com)

### ABSTRACT

*Diabetic Foot Ulcer (DFU) is a condition of foot ulcers caused by neuropathy disorders. The prevalence of DFU in Indonesia is around 15% with an amputation rate of 30% and a mortality rate of 32%. DFU is known as a chronic wound with a long healing time. Infection with Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) is an important predictor in determining the optimal antibiotic regimen. The study aim was to determine the association between ESBL infection with length of stay in DFU patients at Abdoel Wahab Sjahranie Hospital, Samarinda. This study used analytical observational method with a cross-sectional study approach. The research data were gathered from the medical records of DFU patients at Abdoel Wahab Sjahranie Hospital Samarinda from the period of 2020–2022 with a purposive sampling method. There were 108 patients selected as samples through inclusion and exclusion criteria. The statistical bivariate analysis was performed using Chi-Square test. The results showed that there was no association between ESBL ( $p=0.676$ ) towards length of stay in DFU patients at Abdoel Wahab Sjahranie Hospital Samarinda.*

**Key word:** ESBL, Length of Stay, Diabetic Foot Ulcer

### PENDAHULUAN

Ulkus Kaki Diabetes (UKD) adalah keadaan ulkus pada kaki yang disebabkan oleh kelainan neuropati, baik neuropati sensorik, motorik, ataupun autonomik (Setiati *et al.*, 2014). UKD paling sering terjadi pada ibu jari kaki atau area metatarsophalangeal (MTP) (Jameson, 2013). Prevalensi penderita UKD di Indonesia adalah sekitar 15% dengan angka amputasi 30% dan angka mortalitas 32%. Sebanyak 5 – 8% penderita UKD akan menjalani amputasi mayor dalam satu tahun. Penyebab amputasi terbanyak adalah gangguan neuroiskemik yang diperberat oleh infeksi (Detty *et al.*, 2020).

UKD merupakan komplikasi akibat dari tekanan yang terjadi secara berulang pada kaki atau trauma akibat

benda tajam (Abidin *et al.*, 2013). Keadaan neuropati perifer disertai iskemia jaringan kaki merupakan faktor utama terjadinya kerusakan kulit, selanjutnya luka terbuka ini menjadi daerah kolonisasi bakteri dan berkembang menjadi infeksi bakteri (Hutagalung *et al.*, 2019).

Studi metaanalisis oleh (Zubair, 2020) menekankan pentingnya kultur mikrobiologis untuk pengobatan UKD. Lebih dari 25% infeksi *Enterobacteriaceae* adalah penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL). Infeksi bakteri penghasil ESBL merupakan prediktor penting dalam menentukan regimen antibiotik empiris yang optimal (Leibovitch *et al.*, 2021). Masa rawat inap lebih lama yaitu lebih dari 21 hari terjadi pada pasien dengan infeksi bakteri penghasil ESBL *Klebsiella* (Pal & Gupta,

2016). Hal ini sejalan dengan penelitian Sinaga, Liani, & Pratiwi (2021) bahwa infeksi bakteri penghasil ESBL seperti *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, dan *Klebsiella pneumoniae* memberikan outcome yang buruk. Namun, hal tersebut bertentangan dengan penelitian Commons *et al.* (2015), uji statistik mendapatkan hubungan yang signifikan antara bakteri *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), dengan rawat inap yang memanjang ( $p = < 0.001$ ). Bakteri penghasil ESBL dan MRSA dapat mempersulit pengobatan karena merupakan golongan *Multiple Drug Resistant Organism* (MDRO) (Zafra *et al.*, 2020).

ESBL memberi resistensi terhadap sebagian besar antibiotik  $\beta$ -laktam kecuali cephamecin dan carbapenem (Rawat & Nair, 2010). Deteksi strain bakteri penghasil ESBL menentukan pengobatan antibiotik berdasarkan pola bakteri dan resistensi lokal di daerah atau di rumah sakit yang berubah dari waktu ke waktu (Pal & Gupta, 2016; Anggraini *et al.*, 2020). Produksi ESBL merupakan mekanisme resistensi yang mengakibatkan kegagalan pengobatan antibiotik dan menimbulkan ancaman serius terhadap efektivitas antibiotik yang tersedia saat ini. Kegagalan pengobatan akan berdampak pada lama rawat inap yang memanjang (Woldeteklie *et al.*, 2022)

Oleh karena terdapat urgensi terhadap deteksi infeksi bakteri penghasil ESBL serta pengaruhnya dengan kegagalan pengobatan bahkan lama rawat inap, maka diperlukan penelitian mengenai hubungan ESBL dengan lama rawat inap pada pasien UKD. Dengan mengetahui hasil kultur pasien UKD, seperti ada atau tidaknya ESBL, diharapkan klinisi dapat menentukan pengobatan antibiotik secara tepat dan bijak sehingga tidak timbul resistensi yang meluas dan prognosis yang buruk. Dengan demikian, penting untuk meneliti

hubungan ESBL dengan lama rawat inap pada pasien UKD di RSUD Abdoel Wahab Sjahrani Samarinda.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan studi potong-lintang. Studi potong-lintang artinya peneliti mengobservasi ataupun melakukan pengukuran satu kali saja pada saat mempelajari korelasi antara paparan atau faktor risiko (independen) dengan akibat atau efek (dependen) (Masturoh & Anggita, 2018).

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis Diabetes Melitus dengan komplikasi Ulkus Diabetes yang dirawat inap di RSUD Abdoel Wahab Sjahrani Samarinda. Sampel pada penelitian ini adalah populasi yang menjalani rawat inap periode 2020-2022 serta memenuhi kriteria penelitian.

Instrumen penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis dan hasil pemeriksaan laboratorium mikrobiologi. Etik penelitian telah diterbitkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Abdoel Wahab Sjahrani Samarinda dengan nomor 172/KEPK-AWS/XI/2022.

Pengambilan data dilaksanakan di Instalasi Rekam Medis Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Abdoel Wahab Sjahrani Samarinda selama bulan November 2022. Penyusunan data menggunakan *software Microsoft Office Excel* 2013. Pengolahan data menggunakan *software IBM Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 26.

Data dianalisis dengan analisis univariat dan analisis bivariat. Analisis univariat berguna menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian. Analisis ini menghasilkan distribusi frekuensi dan persentase dari setiap variabel.

Sementara itu, analisis bivariat dilakukan setelah hasil analisis univariat telah diketahui. Analisis bivariat dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan atau berkorelasi (Notoatmodjo, 2012). Hubungan dua variabel yaitu variabel bebas dengan variabel terikat diuji dengan menggunakan tabulasi silang *Chi - Square* dengan tabel 2x2. Penelitian ini menggunakan uji *Chi - Square* karena

skala ukur data yang diteliti menggunakan skala kategorik (ordinal dan nominal) untuk variabel bebas dan variabel terikat. Jika frekuensi harapan kurang dari 5, uji *Fisher-Exact* dilakukan sebagai alternatifnya (Dahlan, 2009). Hasil analisis signifikan bila  $p < 0.05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1. 1** Distribusi Sampel Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Mikroorganisme Penyebab Infeksi, Hasil Kultur (ESBL), dan Lama Rawat Inap

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<b>Usia</b>		
21 – 40 tahun	3	2.8
41 – 60 tahun	73	67.6
> 60 tahun	32	29.6
<b>Jenis Kelamin</b>	47	43.5
Laki-laki	61	56.5
Perempuan		
<b>Hasil Isolat</b>		
Gram-negatif	57	52.8
Gram-positif	30	27.8
Tidak ada pertumbuhan kuman	21	19.4
<b>Mikroorganisme Penyebab Infeksi</b>		
Tidak ada pertumbuhan kuman	21	19.4
<i>Escherichia coli</i>	14	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	8.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	7.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	7.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	7.4
<i>Proteus mirabilis</i>	7	6.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	4.6
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	5	4.6
dan lain-lain	23	21.4
<b>ESBL</b>		
Positif (+)	8	7.4
Negatif (-)	100	92.6
<b>Lama Rawat Inap</b>		
Memanjang ( $\geq 6$ hari)	81	75
Rata-rata ( $< 6$ hari)	27	25
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Sumber: Olahan Data Sekunder

**Tabel 1.2** Hubungan ESBL dengan Lama Rawat Inap pada Pasien Ulkus Kaki Diabetes

ESBL	Lama Rawat Inap		Total	p-value
	≥6 hari	< 6 hari		
Positif (+)	7	1	8	0.676
Negatif (-)	74	26	100	
<b>Total</b>	81	27	108	

Sumber: Olahan Data Sekunder

Berdasarkan tabel 1.1 didapatkan bahwa pasien dengan kelompok usia 21 – 40 tahun yaitu sebanyak 3 pasien (2.8%), kelompok usia 41 – 60 tahun sebanyak 73 pasien (67.6%), dan kelompok usia ≥ 60 tahun yaitu sebanyak 32 pasien (29.6%). Penelitian ini juga mendapatkan hasil bahwa pasien termuda yang mengalami UKD berusia 31 tahun, sedangkan yang tertua berusia 86 tahun. Rata-rata usia pasien adalah 55 tahun. Pasien yang menjadi sampel penelitian ini paling banyak berusia 44 tahun yakni sebanyak 8 pasien (7.4%). Sementara itu, distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin didapatkan bahwa terdapat 61 pasien perempuan (56.5%) dan 47 pasien laki-laki (43.5%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien UKD lebih banyak dengan jenis kelamin perempuan.

Distribusi sampel berdasarkan mikroorganisme penyebab infeksi seperti yang tersaji pada tabel 1.1 menunjukkan bahwa bakteri Gram-negatif mendominasi infeksi pada pasien UKD (52.8%), diikuti oleh bakteri Gram-positif sebesar 27.8%, serta sisanya tidak ditemukan pertumbuhan kuman pada pemeriksaan kultur pus ataupun darah. Pasien UKD di RS Abdoel Wahab Sjahranie paling banyak terinfeksi oleh bakteri *Escherichia coli* yaitu sebanyak 14 pasien (13%). Hasil penelitian juga mendapatkan 8 pasien UKD (7.4%) terinfeksi oleh bakteri ESBL-positif. Sedangkan, sebanyak 100 pasien UKD lainnya (92.6%) terinfeksi oleh bakteri ESBL-negatif. Terdapat 81 pasien (75%) yang menjalani rawat inap memanjang dalam penelitian ini.

Tabel 1.2 menunjukkan hasil uji *Chi-square* dengan alternatif *Fisher-exact Test* mengenai hubungan ESBL dengan lama rawat inap pada pasien UKD. Hasil uji statistik mendapatkan  $p = 0.676$  ( $p > 0.05$ ), dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara ESBL dengan lama rawat inap pada pasien UKD. Tentolouris *et al.* (2006) menjelaskan bahwa infeksi ESBL-negatif, khususnya MRSA, memiliki hubungan yang signifikan dengan rawat inap di rumah sakit, biaya dan risiko kematian yang lebih besar.

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Leibovitch *et al.* (2021), didapatkan pasien dengan infeksi ESBL-positif cenderung menjalani amputasi dan rawat inap yang lebih lama (22 hari) dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi bakteri ESBL-negatif (17 hari). Sementara itu, Lipsky *et al.* (2010) menyatakan bahwa infeksi monomikroba Gram-negatif, secara signifikan berhubungan dengan lama rawat yang memanjang dan biaya yang lebih tinggi. Penelitian lain menyebutkan bahwa, baik infeksi oleh MRSA, ESBL *Klebsiella*, *P. aeruginosa* ataupun infeksi campuran, menghasilkan *outcome* yang buruk dengan lebih banyak tindakan amputasi serta rawat inap yang memanjang. Empat dari 5 pasien (80%) yang terinfeksi oleh ESBL *Kleb* menyebabkan UKD derajat 4 Wagner (Pal & Gupta, 2016).

ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*) merupakan enzim yang bekerja dengan menghidrolisis cincin beta-laktam sehingga bakteri penghasil enzim tersebut resisten dengan antibiotik yang umumnya digunakan sebagai terapi empiris, seperti cephalosporin generasi

ketiga dan aztreonam (Anggraini *et al.*, 2020). ESBL terutama diproduksi oleh golongan *Enterobacteriaceae* dari organisme Gram-negatif, khususnya *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia* serta organisme Gram-negatif lainnya, seperti *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*. ESBL resisten terhadap sebagian besar antibiotik  $\beta$ -laktam kecuali cephamycin dan carbapenem. Selain itu, plasmid yang mengandung gen pengkode ESBL juga sering membawa gen yang mengkode resistensi terhadap agen antibiotik lainnya, seperti aminoglikosida, trimetropin, sulfonamid, tetrasiklin, dan kloramfenikol. Meskipun aktivitas ESBL dihambat oleh asam klavulanat, kombinasi *inhibitor  $\beta$ -laktamase*, tidak dianggap sebagai terapi yang optimal untuk infeksi serius oleh ESBL-positif karena efektivitas klinisnya masih kontroversial (Rawat & Nair, 2010).

Produksi ESBL merupakan mekanisme resistensi yang mengakibatkan kegagalan pengobatan antibiotik dan menimbulkan ancaman serius terhadap efektivitas antibiotik yang tersedia saat ini. Kegagalan pengobatan akan berdampak pada lama rawat inap yang memanjang (Woldeteklie *et al.*, 2022). Angka mortalitas infeksi bakteri ESBL-positif meningkat dua kali lipat dibandingkan dengan ESBL-negatif, sedangkan lama perawatan menjadi dua kali lebih lama. Selain itu, beban biaya yang dikeluarkan pada infeksi oleh ESBL-positif pada penelitian di *United State of America* (USA) tiga kali lebih besar (\$66.590 vs \$22.231) dibandingkan infeksi ESBL-negatif (Masfiah, 2020).

Pada penelitian ini, sebagian besar (7 dari 8) pasien dengan infeksi ESBL-positif menjalani rawat inap yang memanjang. Namun, hasil analisis tidak menunjukkan adanya hubungan antara hasil kultur ESBL dengan lama rawat inap. Hal ini diduga karena proporsi hasil kultur ESBL-negatif lebih banyak

dibandingkan ESBL-positif. Pada penelitian ini, peneliti menggunakan lembar pemeriksaan mikrobiologi sebagai penentu ada atau tidaknya infeksi bakteri ESBL. ESBL diproduksi oleh bakteri Gram-negatif. Walaupun demikian, tidak semua infeksi bakteri Gram-negatif dapat dikatakan sebagai ESBL-positif, terdapat *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yang harus dipenuhi (Sutherland *et al.*, 2015).

Bakteri penghasil ESBL merupakan salah satu penyebab MDRO (*Multi-Drug Resistant Organisms*). Penilaian risiko MDRO berdasarkan beberapa faktor seperti usia, komorbiditas, durasi diabetes, riwayat rawat inap dan penggunaan antibiotik yang lama (Gayathri & Rani, 2018). Pada penelitian ini, peneliti tidak mengidentifikasi riwayat penggunaan antibiotik pada pasien. Selain itu, tingkat sensitivitas dan resistensi antibiotik di setiap rumah sakit akan berbeda. Adanya perbedaan penggunaan antibiotik dan infeksi dari rumah sakit yang mudah menyebar antar individu akan mempengaruhi resistensi antibiotik tersebut terhadap hasil kultur bakteri yang diperoleh (Anggraini *et al.*, 2020).

## SIMPULAN

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ESBL dengan lama rawat inap pada pasien ulkus kaki diabetes di RSUD Abdoel Wahab Sjahrani Samarinda.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abidin, K. R., Suriadi, & Adiningsih, B. S. U. (2013). The inhibitor factors of diabetic foot ulcer wound proliferation for diabetes type II patient at Kitamura Clinic Pontianak. *Garda Rujukan Digital*, 1(1), 1–7.
- Anggraini, D., Yovi, I., Yefri, R., Christianto, E., & Syahputri, E. Z. (2020). Pola Bakteri dan



- Antibiogram Penyebab Ulkus Diabetikum Di RS X Riau Periode 2015-2018. *Biomedika*, 12(1), 27–35.  
<https://doi.org/10.23917/biomedika.v12i1.9316>
- Commons, R. J., Robinson, C. H., Gawler, D., Davis, J. S., & Price, R. N. (2015). High burden of diabetic foot infections in the top end of Australia: An emerging health crisis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 110(2), 147–157.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.09.016>
- Detty, A. U., Fitriyani, N., Prasetya, T., & Florentina, B. (2020). Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 258–264.  
<https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.261>
- Hutagalung, M. B. Z., Eljatin, D. S., Awalita, Sarie, V. P., Sianturi, G. D. A., & Santika, G. F. (2019). Diabetic Foot Infection ( Infeksi Kaki Diabetik ): Diagnosis dan Tatalaksana. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(6), 414–418.
- Jameson, J. L. (2013). Harrison's Endocrinology. In *Harrison's Endocrinology* (3rd ed., Vol. 53, Issue 9). McGraw-Hill Education.  
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Leibovitch, M., Cahn, A., Gellman, Y. N., Haze, A., Peled, S., Amit, S., Elishoov, O., & Olshtain-Pops, K. (2021). Predictors and outcomes of diabetic foot ulcer infection with ESBL-producing bacteria in a large tertiary center. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, 318–324.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJID.2021.10.016>
- Masturoh, I., & Anggita, N. (2018). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Pal, B., & Gupta, S. K. (2016). A study on the relation of the severity of diabetic foot ulcers with the type of bacterial flora isolated from the wounds. *International Surgery Journal*, 3(1), 189–194.  
<https://doi.org/10.18203/2349-2902.ISJ20160224>
- Rawat, D., & Nair, D. (2010). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram Negative Bacteria. *Journal of Global Infectious Disease*, 2(3), 263–274.  
<https://doi.org/10.4103/0974-777X.68531>
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., K, M. S., Setiyohadi, B., & Syam, A. F. (2014). ILMU PENYAKIT DALAM JILID 1. In *internapublishing*.
- Sinaga, J. T., Liani, F. N., & Putri, D. I. N. (2021). Pola Kepekaan Bakteri Dari Kultur Pus Pasien Ulkus Kaki Diabetikum Berdasarkan Tingkat Keparahan di RSUD Ulin Banjarmasin. *Homeostasis*, 4(2), 297–304.
- Sutherland, C. A., Crandon, J. L., & Nicolau, D. P. (2015). Defining Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamases: Implications of Minimum Inhibitory Concentration-Based Screening Versus Clavulanate Confirmation Testing. *Infectious Diseases and Therapy*, 4(4), 513–518.  
<https://doi.org/10.1007/s40121-015-0094-6>
- Tentolouris, N., Petrikkos, G., Vallianou, N., Zachos, C., Daikos, G. L., Tsapogas, P., Markou, G., & Katsilambros, N. (2006). Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(2), 186–189.
- Woldeteklie, A. A., Kebede, H. B., Abdela, A. A., & Woldeamanuel,

Y. (2022). Prevalence of Extended-Spectrum  $\beta$  -Lactamase and Carbapenemase Producers of Gram-Negative Bacteria , and Methicillin-Resistant

*Staphylococcus aureus* in Isolates from Diabetic Foot Ulcer Patients in Ethiopia. *Infection and Drug Resistance*, 15, 4435–4441. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/IDR.S371431>

Zubair, M. (2020). Prevalence and Interrelationships of Foot Ulcer, Risk-factors and Antibiotic Resistance in Foot Ulcers in Diabetic Populations: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Diabetes*, 11(3), 78–89. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i3.78>