

**TESIS**

**PERBANDINGAN WAKTU YANG DI BUTUHKAN  
ANTARA PAPARAN CEFTRIAXON DAN AMIKASIN  
TERHADAP TIMBULNYA *Escherichia coli* ESBL**



**ENCU SUKANDI**

**PROGRAM PENDIDIKAN ILMU KEDOKTERAN KLINIK  
JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**TESIS**

**PERBANDINGAN WAKTU YANG DI BUTUHKAN  
ANTARA PAPARAN CEFTRIAXON DAN AMIKASIN  
TERHADAP TIMBULNYA *Escherichia coli* ESBL**

**ENCU SUKANDI**  
**NIM: 011718226305**

**PROGRAM PENDIDIKAN ILMU KEDOKTERAN KLINIK  
JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**TESIS**  
**PERBANDINGAN WAKTU YANG DI BUTUHKAN**  
**ANTARA PAPARAN CEFTRIAXON DAN AMIKASIN**  
**TERHADAP TIMBULNYA *Escherichia coli* ESB**

**Untuk Memperoleh Gelar Magister pada Program Pascasarjana**  
**Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Airlangga**

**Oleh:**  
**ENCU SUKANDI**  
**NIM: 011718226305**

**PROGRAM PENDIDIKAN ILMU KEDOKTERAN KLINIK**  
**JENJANG MAGISTER**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**SURABAYA, 10 DESEMBER 2020**

### LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dari semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar. Bagian atau keseluruhan ini Tesis ini tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik pada bidang studi dan/ atau universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan/ ditulis oleh individu selain penyusun kecuali bila dituliskan dengan format kutipan dalam isi Tesis.

Apabila ditemukan bukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 10 Desember 2020

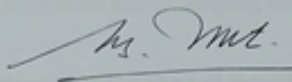


(Encu Sukandi, dr.)  
NIM. 011718226305

LEMBAR PERSETUJUAN  
PENELITIAN TESIS INI TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL 10 DESEMBER 2020

Oleh :

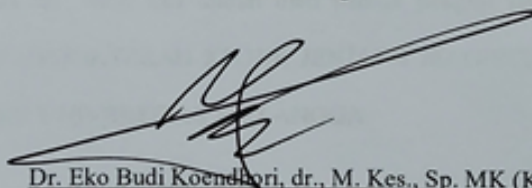
Pembimbing Ketua



Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., M. S., Sp. MK (K)

NIP. 19510221 197802 1 001

Pembimbing

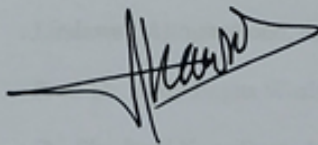


Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M. Kes., Sp. MK (K)

NIP. 19640904 199203 1 004

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik



Dr. dr. Aditiawarman, Sp. OG. (K)

NIP. 19581101 198610 1 002

**HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS**

Usulan penelitian tesis ini diajukan oleh:

Nama : Encu Sukandi, dr  
NIM : 011718226305  
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister  
Judul : Perbandingan waktu yang di butuhkan antara paparan  
ceftriaxon dan amikasin terhadap timbulnya *Escherichia coli*  
ESBL

Penelitian tesis ini diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada PROGRAM  
STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER FAKULTAS  
KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal 10 Desember 2020

Panitia penguji:

1. Ketua : Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp. MK (K)
2. Anggota : Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., M. S., Sp. MK (K)
3. Anggota : Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M. Kes., Sp. MK (K)
4. Anggota : Kartuti Debora, dr. MS., Sp. MK (K)
5. Anggota : Budiono, dr., M. Kes.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur alhamdulillah kami haturkan kehadiran Allah SWT atas segala karunia yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini dengan sebaik-baiknya.

Penulis sampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada

- Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K), selaku pembimbing utama, Ketua Program Studi (KPS) PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Kepala Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang penuh dengan kesabaran dan ketelatenan dalam memberi bimbingan, arahan, asupan, nasihat, motivasi, bantuan, waktu serta mengarahkan, memotivasi, menyediakan fasilitas dan izin selama penelitian hingga proses penyelesaian tesis maupun ketika menempuh PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M. Kes., Sp. MK (K), selaku pembimbing, yang penuh dengan kesabaran dalam membimbing, memberi arahan dan masukan, memberikan motivasi dan menyediakan waktu sampai penulisan tesis.
- Kartuti Debora, dr., M.Kes.,Sp.M.K.(K), Lindawati Alimsardjono dr., MKes, Sp. MK(K), Budiono dr., MKes, yang telah memberikan saran, semangat, dan motivasi serta ilmu pengetahuan yang bermanfaat demi perbaikan tesis ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis haturkan kepada yang terhormat:

- Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak., CMA., atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), yang memberikan kesempatan beserta fasilitas kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. Joni Wahyudi, dr. Sp.BS(K), dan segenap jajarannya yang menyediakan sarana, prasarana dan izin selama menempuh dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Kepala Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Dr. Eko Budi Koendhori, dr., MKes., Sp.MK, yang memberikan kesempatan, izin dan fasilitas kepada penulis selama pendidikan, proses penelitian dan penyelesaian tesis saat menempuh PPDS Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



- Para dosen dan staf pengajar PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan ini.

Ucapan terima kasih tak terhingga juga penulis sampaikan kepada:

- Teman seangkatanku Sukinto,dr., Amina Thayyiba,dr., Rahmi Dianty,dr., Saidatul Hayati,dr., Cherry Siregar, M.Kes.,M.Ked.Klin., Sp.MK atas kerja samanya selama ini, Insyaallah kita akan menjadi keluarga besar mikrobiologi klinik yang kompak, untuk kebaikan Indonesia dan dunia. Tak lupa teman sejawat lain yang namanya tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas semangat, dukungan dan kebersamaan dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
- Bapak Sugeng Harijono, Amd., Bapak Rizal dan para analis lainnya yang telah sangat membantu dalam penyelesaian dan penulisan penelitian ini.
- Ibunda tercinta atas nilai kebaikan, kesabaran, dan kesederhanaan yang telah ditanamkan sejak penulis masih kecil. Terima kasih yang tidak terhingga untuk ayahanda atas segala cinta kasih, semangat untuk selalu belajar, dan semangat berkorban untuk sebuah cita-cita. Adikku tersayang terima kasih atas doa dan dukungannya selama Aa menempuh pendidikan ini.
- Bapak dan ibu mertua, dan keluarga besar yang ada di Sesait, Lombok Utara atas motivasi, semangat, dan pengertiannya selama penulis menempuh pendidikan PPDS Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

- Istriku tercinta, Endang Suastika Yanti, S.Pd atas segala doa, dukungan, dan pengorbanan lahir dan batin, dukungan moral dan materiil serta pengertian dan kesabaran kepada penulis dalam menghadapi suka dan duka selama menempuh pendidikan hingga selesai.
- Anakku tercinta, Aprian Nafis Zhafran yang selalu berdoa buat Abi dan tidak bosan menanyakan “Abi kapan pulang” yang menjadi pemicu semangat penulis untuk segera menyelesaikan pendidikannya. Terimakasih atas pengertian melepas Abi menempuh pendidikan selama ini.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu atas bantuannya pada proses penelitian hingga selesai. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi masyarakat luas dan pengembangan ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan oleh penulis. Akhir kata, penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya apabila terdapat kesalahan dalam penulisan tesis ini.

Surabaya, 10 Desember 2020

Penulis

**RINGKASAN****PERBANDINGAN  
ANTARA PAPARAN CEFTRIAXON DAN AMIKASIN  
TERHADAP TIMBULNYA *Escherichia coli* ESBL  
Encu Sukandi**

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil ESBL cukup banyak (Sturenburg *and* Mack, 2003). Hal ini menjadikan pengobatan lebih sulit (Dhillon *and* Clark, 2011), karena biasanya bakteri juga resisten terhadap banyak golongan antibiotik yang lain (Talan *et al.*, 2016). Telah diketahui bahwa ada beberapa hal yang menjadi faktor risiko terjadinya infeksi oleh bakteri penghasil ESBL. Pemberian terapi cephalosporins generasi II (cefuroxime) dilaporkan menjadi faktor risiko terjadinya infeksi oleh bakteri penghasil ESBL dengan OR 10,1 (Colodner *et al.*, 2004), 21,42 (Talan *et al.*, 2016). Sedangkan pemberian terapi cephalosporins generasi III sebelumnya 15,8 (Colodner *et al.*, 2004). Akan tetapi Paterson mereview bahwa pemberian cefotaxim sebelumnya tidak menjadikan *E.coli* menghasilkan ESBL berbeda dengan pemberian terapi FQ, aminoglikosida, cotrimoxasol, dan metronidasol (Paterson *and* Bonomo, 2015).

Penggunaan antibiotik dapat menjadikan flora normal resisten terhadap golongan antibiotik tersebut. Sebagai contoh pemberian antibiotik golongan betalaktam menjadikan metabolisme dinding sel terganggu, sehingga *muropeptida*, fragmen dinding sel yang rusak meningkat. Dalam keadaan normal, *muropeptida* *dirrecycling* menjadi dinding sel kembali. Akan tetapi ketika terjadi gangguan metabolisme dinding sel dan *muropeptida* meningkat maka melalui AmpC *pathway* bakteri meningkatkan ekspresi betalaktamase. Enzim betalaktamase menghidrolisis cincin betalaktam dan terjadilah resisten bakteri terhadap golongan ini (Babic *and* Bonomo, 2009; Zeng *and* Lin, 2013).

Para ilmuwan menemukan fenomena *cross resistance* di antara golongan antibiotik yang berbeda (Canton *and* Coque, 2006; Talan *et al.*, 2016). Pemberian antibiotik golongan aminoglikosida, fluoroquinolon, betalaktam, kotrimoksasol, dan tetracyclin, disebutkan menjadi faktor risiko tersebut. Akan tetapi Peterson *and* Bonomo telah melakukan review beberapa jurnal dan menghasilkan kesimpulan bahwa yang menjadi faktor risiko secara bermakna terhadap infeksi oleh bakteri penghasil ESBL adalah golongan fluoroquinolon, aminoglikosida, kotrimoksasol, dan metronidasol (Paterson *and* Bonomo, 2015). Terjadinya *cross resistance* ini dapat dimengerti karena gen penyandi resistensi beberapa antibiotik terletak pada plasmid yang sama (Moodley, 2009; Dolejska *et al.*, 2013), sehingga ketika terjadi konjugasi plasmid dalam rangka merespon dan beradaptasi kepada golongan antibiotik tertentu, gen penyandi resistensi golongan antibiotik yang lain ikut terbawa.

Adanya proses konjugasi plasmid yang terjadi di antara bakteri yang mendapat paparan antibiotik dapat menyebabkan tersebarnya gen resistensi. Di dalam satu plasmid dapat terkandung beberapa gen penyandi resistensi golongan antibiotik yang berbeda. Resistensi silang dapat terjadi di antara golongan antibiotik tersebut (Dolejska *et al.*, 2013; Jacoby, *et al.*, 2014).

Sejumlah 16 isolat *E.coli* non ESBL sensitif ceftriaxon dan amikasin dipapar dengan ceftriaxon (cakram ceftriaxon 30µg) dan amikasin (cakram amikasin 30µg) selama 14 hari dengan menggunakan metode difusi cakram antibiotik Kirby-Bauer. Koloni yang tumbuh di tepi zona hambat ditanam dan dipapar ulang setiap hari dengan metode yang sama. Selanjutnya diamati terjadinya resistensi terhadap cefotaxime sebagai tes skrining ESBL (CLSI, 2016). Dikatakan resisten jika diameter zona hambat  $\leq 26$  mm (CLSI, 2016). Selanjutnya isolat yang resisten cefotaxime dites konfirmatif ESBL dengan metode *Double Disk Susceptibility Test* (DDST) dengan menggunakan cakram antibiotik cefotaxime (cakram cefotaxime 30 µg), ceftazidime (cakram ceftazidime 30 µg), astreonam (cakram aztreonam 30 µg), dan amoxilin/clavulanate (cakram amoxilin 20 µg/clavulanate 10 µg). Dikatakan konfirmasi test ESBL positif jika terdapat perluasan zona hambat cakram cefotaxime, ceftazidime, dan aztreonam ke arah cakram amoxilin/clavulanate (Kaur *et al.*, 2013).

Dari 16 isolat *E.coli* non ESBL yang dipapar dengan ceftriaxon didapatkan 10 (62,5%) isolat *E.coli* ESBL yang terjadi pada hari ke 1, 2, 2, 5, 6, 8, 8, 8, 11, dan 13, sedangkan yang dipapar dengan amikasin didapatkan 4 (25%) menjadi *E.coli* ESBL. *E.coli* ESBL terjadi setelah dipapar amikasin pada hari ke 1,2,5, dan 9.

Kejadian *E.coli* ESBL setelah dipapar ceftriaxon dan amikasin dapat disebabkan karena adanya transfer plasmid dari strain yang memiliki plasmid yang mengandung gen penyandi ESBL, dalam hal ini CTX-M-15. Keberadaan ceftriaxon atau amikasin di lingkungan menjadikan *E.coli* berusaha menyebarkan gen penyandi resistensi amikasin atau ceftriaxone melalui plasmid. Plasmid yang membawa gen pengkode ESBL mungkin juga membawa gen pengkode resistensi beberapa antibiotik yang lain: aminoglikosida dan kotrimoksazol (Tolun *et al.*, 2004).

Tidak ada perbedaan paparan antara ceftriaxon dan amikasin terhadap timbulnya *E.coli* ESBL ( $p=0,101$ ).

Penggunaan ceftriaxon atau amikasin pada penyakit infeksi perlu dilakukan dengan hati-hati, terutama setelah pemberian hari ke-2-3.

**SUMMARY**  
**COMPARISON BETWEEN EXPOSURE OF**  
**CEFTRIAXON AND AMIKACIN TO DEVELOP ESBL**  
**PRODUCING *Escherichia coli***

There are quite a lot of infections caused by ESBL-producing bacteria (Sturenburg and Mack, 2003). This makes treatment more difficult (Dhillon and Clark, 2011), because usually bacteria are also resistant to many other antibiotic classes (Talan et al., 2016). It is known that there are several factors that are risk factors for infection by ESBL-producing bacteria. Administration of cephalosporins generation II (cefuroxime) was reported to be a risk factor for infection by ESBL-producing bacteria with an OR of 10.1 (Colodner et al., 2004), 21,42 (Talan et al., 2016). Meanwhile, the previous third generation of cephalosporins therapy was 15.8 (Colodner et al., 2004). However, Paterson reviewed that the previous administration of cefotaxim did not make *E. coli* produce ESBL differently from the administration of FQ therapy, aminoglycosides, cotrimoxazol, and metronidazole (Paterson and Bonomo, 2015).

The use of antibiotics can make normal flora resistant to this class of antibiotics. For example, giving beta-lactam antibiotics makes cell wall metabolism disrupted, so that muropeptides, damaged cell wall fragments increase. Under normal circumstances, muropeptida is recycled to become the cell wall again. However, when there is an increase in cell wall metabolic disorders and muropeptides, then through the AmpC pathway the bacteria increase the expression of betalactamase. The betalactamase enzyme hydrolyzes the betalactam ring and there is bacterial resistance to this group (Babic and Bonomo, 2009; Zeng and Lin, 2013).

Scientists found the phenomenon of cross resistance between different antibiotic classes (Canton and Coque, 2006; Talan et al., 2016). Aminoglycoside, fluoroquinolone, betalaktam, cotrimoxazol, and tetracycline antibiotics are said to be a risk factor. However, Peterson and Bonomo have reviewed several journals and concluded that the significant risk factors for infection by ESBL-producing bacteria are the fluoroquinolones, aminoglycosides, cotrimoxazol, and metronidazole (Paterson and Bonomo, 2015). The occurrence of cross resistance is understandable because the genes coding for the resistance of several antibiotics are located on the same plasmid (Moodley, 2009; Dolejska et al., 2013), so that when the plasmid conjugation occurs in order to respond and adapt to certain antibiotic classes, the gene coding for antibiotic resistance occurs. others got carried away.

The plasmid conjugation process that occurs between bacteria exposed to antibiotics can cause the spread of resistance genes. A plasmid can contain several genes coding for resistance to different antibiotics. Cross resistance can occur between these antibiotic classes (Dolejska et al., 2013; Jacoby, et al., 2014).

16 isolates of non ESBL *E. coli* sensitive ceftriaxon and amikacin were exposed to ceftriaxon (30 µg ceftriaxon discs) and amikacin (30 µg amikacin discs) for 14 days using the Kirby-Bauer antibiotic disc diffusion method. The colonies that grew on the edge of the inhibition zone were planted and exposed again daily using the same method. Furthermore, it was observed the resistance to cefotaxime as an ESBL screening test (CLSI, 2016). It is said to be resistant if the inhibition zone diameter is  $\leq 26$  mm (CLSI, 2016). Furthermore, isolates that were resistant to cefotaxime were tested for ESBL confirmation using the Double Disk Susceptibility Test (DDST) method using cefotaxime antibiotic discs (30 µg cefotaxime discs), ceftazidime (30 µg ceftazidime discs),

aztreonam (30 µg aztreonam discs), and amateoxinam (30 µg). amoxillin 20 µg / clavulanate 10 µ g discs). It is said that the confirmation of the ESBL test is positive if there is an expansion of the inhibition zone of cefotaxime, ceftazidime, and aztreonam discs towards amoxilin / clavulanate discs (Kaur et al., 2013).

Of the 16 non-ESBL *E. coli* isolates exposed to ceftriaxon, 10 (62.5%) ESBL *E. coli* isolates occurred on days 1, 2, 2, 5, 6, 8, 8, 8, 11, and 13, whereas those exposed to amikacin found 4 (25%) to be *E.coli* ESBL. ESBL *E. coli* occurred after being exposed to amikacin on days 1,2,5, and 9.

The incidence of ESBL *E. coli* after exposure to ceftriaxon and amikacin can be caused by the transfer of plasmids from strains that have plasmids containing the ESBL coding gene, in this case CTX-M-15. The presence of ceftriaxon or amikacin in the environment makes *E. coli* try to spread amikacin or ceftriaxone resistance coding genes via plasmids. Plasmids carrying ESBL coding genes may also carry genes coding for resistance to several other antibiotics: aminoglycosides and cotrimoxazols (Tolun et al., 2004).

There was no difference in exposure between ceftriaxon and amikacin to the onset of ESBL *E. coli* ( $p = 0.101$ ).

Suggestion: The use of ceftriaxon or amikacin in infectious diseases needs to be done with caution, especially after 2-3 days of administration.