

Sensitivitas Fosfomycin pada ISK Akibat Infeksi *Enterobacteriaceae* Penghasil ESBL pada Pasien di RS X Tahun 2023

William Dharma Wijaya^{1*}
Nicolas Layanto²,
Ade Dharmawan²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Program Studi Optometri, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi yang paling umum terjadi pada manusia. Namun, penggunaan dan penyalahgunaan antibiotik yang intensif dan ekstensif selama 50 tahun terakhir seperti dalam penggunaan karbapenem, resistensi terhadap antibiotik meningkat secara dramatis dalam beberapa tahun terakhir, terutama pada *Enterobacteriaceae*. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui sensitivitas fosfomycin sebagai pilihan obat dalam mengatasi ISK akibat *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL di era peningkatan resistensi antibiotik. Penelitian merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain observasional cross-sectional, dengan melihat pola sensitivitas *Enterobacteriaceae* penghasil Extended-spectrum- β -Lactamase (ESBL) penyebab ISK pada titik waktu tertentu. Penelitian menggunakan data sekunder berupa hasil laboratorium mikrobiologi di Rumah Sakit X tahun 2023. Hasil penelitian menunjukkan *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL penyebab infeksi saluran kemih yang dominan ditemukan *Escherichia coli* (79,41%). Tingkat sensitivitas fosfomycin terhadap *Enterobacteriaceae* non-penghasil ESBL dan penghasil ESBL sangat baik dan tidak ada perbedaan hasil signifikan dalam penggunaan fosfomycin pada infeksi saluran kemih akibat *Enterobacteriaceae* non penghasil ESBL dan penghasil ESBL, dengan persentase secara berturut-turut adalah (91,31%) dan (91,17%). Fosfomycin dapat menjadi pilihan obat dalam menangani ISK akibat infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

Kata Kunci: *Enterobacteriaceae*, ESBL, fosfomycin

Fosfomycin Sensitivity In UTI Due To ESBL-Producing *Enterobacteriaceae* Infection In Patients At X Hospital In 2023

*Corresponding Author : William Dharma Wijaya

Corresponding Email : william.102021100@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : February 10th, 2025

Revision date : March 3rd, 2025

Accepted date : April 15th, 2025

Published date : August 25th, 2025

Copyright (c) 2025 William Dharma Wijaya, Nicolas Layanto, Ade Dharmawan



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections in humans. However, intensive and extensive use and misuse of antibiotics over the past 50 years such as in the use of carbapenems, resistance to antibiotics increased dramatically in recent years, especially in *Enterobacteriaceae*. This study aims to determine the sensitivity of fosfomycin as a drug option in treating UTI due to Extended-spectrum- β -Lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in the era of increasing antibiotic resistance. This study is an analytical descriptive study with a cross-sectional observational design, by looking at the sensitivity pattern of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* causing UTI at a certain point in time. This study used secondary data in the form of microbiology laboratory results at Hospital X in 2023. The results showed that ESBL-producing *Enterobacteriaceae* causing urinary tract infections were dominantly found *Escherichia coli* (79.41%). The level of fosfomycin sensitivity to non-ESBL-producing and ESBL-producing *Enterobacteriaceae* is very good and there are no significant differences in the results of the use of fosfomycin in urinary tract infections due to non-ESBL-producing and ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, with the percentage being (91.31%) and (91.17%). Thus fosfomycin can be a drug option in treating UTI due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae* infection.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, ESBL, fosfomycin

How to Cite

William Dharma Wijaya, Layanto, N. ., & Dharmawan, A. Fosfomycin Sensitivity In UTI Due To ESBL-Producing *Enterobacteriaceae* Infection In Patients At X Hospital In 2023. *JmedScientiae*. 2025; 4(2): 76-81. Available from : <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3575> DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v4i2.3575>

Pendahuluan

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi yang paling umum terjadi pada manusia, infeksi saluran kemih terjadi ketika saluran kemih terinfeksi patogen sehingga menyebabkan munculnya bakteri pada urin. Tingginya prevalensi infeksi saluran kemih menjadi beban pada sistem layanan kesehatan.¹ Diantara tahun 2006-2010 prevalensi ISK di masyarakat memiliki angka sekitar 0,7% dan mengakibatkan 40,9 juta kunjungan rawat jalan dimana sekitar 24% kunjungan terjadi di unit gawat darurat. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengestimasi terjadi 90-100 kasus ISK per 100.000 populasi per tahun atau sekitar 180.000 kasus baru per tahunnya.²

Bakteri enterik Gram-negatif adalah mikroorganisme yang paling umum menyebabkan ISK, salah satu yang paling umum adalah *Escherichia coli*.³ Pada tahun 2019 tercatat 404,61 juta kasus dan 236.790 kematian akibat ISK secara global, yang berarti terjadi pertumbuhan angka kematian sebanyak 2,4 kali lipat dari 1990 hingga 2019.⁴ Namun, penggunaan dan penyalahgunaan antibiotik yang intensif dan ekstensif selama 50 tahun terakhir seperti dalam penggunaan karbapenem yang umumnya direkomendasikan sebagai agen pilihan pertama untuk ISK yang disebabkan oleh *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL, telah berkontribusi pada munculnya dan menyebarnya strain bakteri yang kebal terhadap antibiotik. Hal ini berkontribusi dalam peningkatan dan penyebaran global bakteri *multidrug-resistant* (MDR) sangat mengkhawatirkan, dan *World Health Organization* telah mengidentifikasi resistensi obat antibakteri sebagai ancaman utama bagi kesehatan masyarakat.^{5,6}

Telah diperdebatkan bahwa bakteri drug-resistant mungkin memainkan peran penting dalam gejala awal dan hasil klinis ISK. Lalu salah satu studi membuktikan bahwa pasien dengan *multi-drug resistance Enterobacteriaceae* seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis* (mikroorganisme kausatif yang paling sering ditemukan) lebih mungkin mengalami disfungsi ginjal dan dirawat di ICU.⁷

Terakhir, ditemukan pemberian fosfomycin khususnya untuk saluran kemih mencapai efektivitas baik akan tetapi fosfomycin sebagai monoterapi untuk pengobatan infeksi invasif terkait *multidrug-resistant organism* (MDRO) dibatasi oleh munculnya resistensi obat terhadap fosfomycin selama pengobatan.⁸

Dengan penggunaan penggunaan dan penyalahgunaan antibiotik yang intensif dan ekstensif selama, terutama pada *Enterobacteriaceae*.^{6,9} Berdasarkan teori tersebut maka dilakukan penelitian sensitivitas fosfomycin pada ISK akibat infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL untuk melihat sensitivitas fosfomycin pada Rumah Sakit X guna mengembangkan pilihan pengobatan dalam era peningkatan resistensi antibiotik.

Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain observasional *cross-sectional*, dengan melihat pola sensitivitas *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL penyebab ISK pada titik waktu tertentu. Penelitian menggunakan data sekunder berupa hasil laboratorium mikrobiologi di Rumah Sakit X. Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2024 di Rumah Sakit X.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Pola Distribusi Bakteri Patogen Penyebab ISK

Jenis Bakteri	Jumlah Kasus (n)	Persentase (%)
<i>Escherichia coli</i>	42	38,18
<i>Enterococcus sp.</i>	16	14,56
<i>Staphylococcus koagulase negatif</i>	11	10,00
<i>Klebsiella sp.</i>	10	9,09
<i>Proteus mirabilis</i>	6	5,48
<i>Citrobacter sp.</i>	4	3,67
<i>Enterobacter sp.</i>	4	3,67
<i>Streptococcus mitis</i>	3	2,72
<i>Kocuria kristinae</i>	2	1,81
<i>Morganella morganii</i>	2	1,81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,81
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,9

<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,9
<i>Chryseobacterium indologien</i>	1	0,9
<i>Escherichia fergusonii</i>	1	0,9
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,9
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0,9

Tabel 2. Pola Distribusi Pasien Pengidap ISK Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Kelompok Usia (Tahun) ⁴⁷	Laki-Laki (n)	Laki-Laki (%)	Perempuan (n)	Perempuan (%)
0 - <1	15	53,57	13	46,43
1 - 6	8	38,09	13	61,91
>6 - 18	1	20,00	4	80,00
>18 - <45	7	35,00	13	65,00
45 - <60	7	77,78	2	22,22
≥ 60	13	48,15	14	51,85
	51 (46,36%)		59 (53,64%)	

Tabel 3. Pola Kepekaan Enterobacteriaceae non-ESBL Penyebab ISK Terhadap Fosfomicin

Jenis Bakteri	Jumlah Bakteri (n)	Sensitif (n)	Resisten (n)
<i>Escherichia coli</i>	13(56,52%)	13	-
<i>Klebsiella sp.</i>	6(26,08%)	4	2
<i>Citrobacter sp.</i>	3(13,04%)	3	-
<i>Escherichia fergusonii</i>	1(4,36%)	1	-
	23	21(91,31%)	2(8,69%)

Tabel 4. Enterobacteriaceae Penghasil ESBL Penyebab ISK

Jenis Bakteri	Jumlah Bakteri (n)	Persentase (%)
<i>Escherichia coli</i>	27	79,41
<i>Klebsiella sp.</i>	4	11,76
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	8,83
	34	100,00

Tabel 5. Pola Kepekaan Enterobacteriaceae Penghasil ESBL Penyebab ISK Terhadap Fosfomicin

Jenis Bakteri	Jumlah Bakteri	Sensitif	Resisten
<i>Escherichia coli</i>	27	25	2
<i>Klebsiella sp.</i>	4	3	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3	-
	34	31(91,17%)	3(8,83%)

Escherichia coli adalah flora normal pada saluran pencernaan manusia, dan kebanyakan mekanisme masuknya bakteri ini ke dalam saluran kemih adalah lewat tinja manusia itu sendiri melalui perineal, vaginal, dan juga periurethral.¹⁰ Faktor virulensi *Escherichia coli* juga menjadi salah satu faktor. Seperti *Adhesins* yang terlihat seperti rambut yang disebut *fimbriae*, memfasilitasi kolonisasi *Escherichia coli* di saluran kemih dengan menempel pada sel epitel inang dengan dibantu oleh komponen dari *fimbriae* PapG yang nantinya akan menempel pada reseptor di sel ginjal dan sel darah merah. *Escherichia coli* juga dapat mengekspresikan protein pada bagian luar membrannya untuk mencegah kematian sistem imun manusia. Ini meningkatkan pertahanan *Escherichia coli*

dalam kandung kemih dan juga meningkatkan proses infeksi secara *ascending* di dalam saluran kemih.¹⁰

Alasan utama insiden lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki karena panjang uretra yang lebih pendek pada perempuan yang membuatnya rentan terhadap infeksi yang berhubungan dengan saluran kemih. Panjang uretra yang lebih pendek pada perempuan sehingga mengurangi jarak masuknya bakteri dan meningkatkan ruang gerak patogen untuk menyerang kandung kemih yang mengakibatkan infeksi kandung kemih. Prevalensi juga meningkat pada perempuan di masa peri- and postmenopausal karena berbagai faktor; perubahan hormonal, inkontinensia urin, atrofi selaput lendir vagina (meningkatkan risiko infeksi vagina yang dapat

menyebar ke dalam saluran kemih), dan prolaps vagina anterior (menghambat pengosongan kandung kemih secara baik).^{11,12}

Infeksi saluran kemih (ISK) pada laki-laki pada umumnya dianggap sebagai ISK komplikata karena faktor urologis yang menyertai yang biasa menyertai dan implikasi prostat sebagai organ parenkim. Namun, jarang sekali ditemukan episode ISK tanpa komplikasi pada laki-laki muda. Perbedaan terbesar dalam kejadian ISK pada laki-laki dan perempuan secara historis dijelaskan oleh jarak yang lebih jauh dari uretra meatus dan anus pada laki-laki, lingkungan yang lebih kering pada pembukaan uretra pada laki-laki, uretra yang lebih panjang dan aktivitas antibakteri dari sekresi prostat. *Antigen spesifik prostat* (PSA) baru-baru ini ditemukan juga bertindak sebagai pertahanan dan berkontribusi pada pembersihan serta pembunuhan langsung *Escherichia coli*. Peningkatan PSA tampaknya melindungi terhadap ISK berulang pada laki-laki.¹³

Hasil pada kelompok usia 0 - <1 tahun yang menunjukkan infeksi saluran kemih terjadi lebih banyak pada laki-laki kemungkinan besar terjadi akibat kondisi anak yang belum melakukan sirkumsisi, anak laki-laki dibawah 3 bulan memiliki risiko 20% terkena infeksi saluran kemih dibandingkan dengan risiko 2,4% pada anak yang sudah disirkumsisi.¹⁴ Sementara risiko kekambuhan pada anak perempuan dan laki-laki berusia kurang dari 1 tahun yang pernah mengalami ISK adalah 32% dan 35%.¹⁵ ISK dapat terjadi akibat urin pasca miksi yang tertinggal di prepusium sehingga lingkungannya menjadi lembab dan dapat memudahkan terjadinya infeksi.¹⁶ Faktor risiko lain yang dikaitkan pada infeksi saluran kemih adalah *vesicoureteral reflux* (VUR) adalah yang memiliki frekuensi lebih tinggi pada anak laki-laki.¹⁷ VUR didefinisikan sebagai aliran balik urin dari kandung kemih ke salah satu atau kedua ureter dan sering kali sampai ke ginjal.¹⁸

Fosfomycin adalah turunan asam fosfonat dengan aktivitas antibakteri terhadap berbagai macam patogen Gram-negatif dan beberapa patogen Gram-positif. Obat ini menghambat sintesis dinding sel bakteri dan bersifat bakterisidal terhadap sebagian besar strain *Escherichia coli*, serta banyak strain anggota keluarga *Enterobacteriaceae* lainnya. Fosfomycin mengganggu langkah pertama dalam biosintesis peptidoglikan dengan menghambat enzim *UDP-N-asetilglukosamin-3-enolpiruviltransferase* (MurA) yang

menyebabkan kematian sel. Untuk menjalankan aktivitasnya, fosfomycin masuk ke dalam bakteri melalui transporter membran *UhpT* (transporter heksosa fosfat) dan *GlpT* (transporter *gliserol-3-fosfat*). Hilangnya fungsi transporter atau gen yang terlibat dalam regulasi ini adalah mekanisme resistensi yang paling umum terjadi pada isolat klinis *Escherichia coli*.¹⁹⁻²¹

Bersama dengan mekanisme resistensi ini, enzim yang menonaktifkan fosfomycin yang dibawa kromosom atau plasmid terdapat pada banyak bakteri Gram-negatif. Gen *fosA* mengkode metallo-glutathione S-transferase, yang didistribusikan secara luas dalam genom bakteri Gram negatif, sebagian besar yang termasuk dalam keluarga *Enterobacteriaceae*, seperti *K. pneumoniae*. *FosA* yang dikodekan plasmid atau kromosom yang diubah menjadi plasmid dengan jumlah salinan tinggi telah terbukti memberikan resistensi fosfomycin. Mekanisme resistensi lainnya adalah didasarkan pada penurunan penyerapan oleh bakteri karena mutasi pada gen yang mengkode transporter gliserol-3-fosfat atau transporter glukosa-6-fosfat. Dan mekanisme yang terakhir didasarkan pada inaktivasi fosfomycin baik dengan pembelahan enzimatis cincin epoksida atau dengan fosforilasi kelompok fosfonat.^{9,21}

Dalam lingkungan dengan resistensi yang meningkat di antara bakteri Gram-negatif, fosfomycin telah diposisikan sebagai pilihan untuk dipertimbangkan dalam mengobati infeksi oleh bakteri ini, karena aktivitas fosfomycin juga menunjukkan aktivitas yang baik untuk menembus bagian dalam biofilm bakteri Gram-negatif, baik dalam monoterapi maupun terapi kombinasi dengan agen lain seperti aminoglikosida, tigecycline, colistin, piperasilin/tazobactam, dan karbapenem.²² Fosfomycin telah digunakan dalam menangani infeksi saluran kemih yang rumit yang disebabkan oleh strain bakteri Gram-negatif yang resisten terhadap berbagai obat dan menunjukkan aktivitas bakterisidal yang sangat baik.²²

Simpulan

Enterobacteriaceae penghasil ESBL dan non ESBL penyebab infeksi saluran kemih dominan ditemukan pada pasien dengan infeksi saluran kemih adalah *Escherichia coli*. Bakteri terbanyak yang ditemukan pada pasien pengidap ISK di Rumah Sakit X adalah *Escherichia coli* (38,18%). Rentan umur pasien

dimana pasien berjenis kelamin laki-laki mengidap ISK lebih banyak dari pasien perempuan adalah rentan umur “0 - <1” (53,57%) dan “45 - <60” (77,78%). Dengan pasien terbanyak yang mengidap ISK adalah pasien berjenis kelamin perempuan (53,64%). Tingkat sensitivitas fosfomycin terhadap *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL sangat baik, dengan persentase 91,17%. Sehingga fosfomycin dapat menjadi pilihan obat dalam menangani ISK akibat infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL.

Daftar Pustaka

1. Flores Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 2019;25(3):228–40.
2. Setyorini H, Mardiana N, Tjempakasari A. Risk factors for urinary tract infection in hospitalized patients. *Biomolecular and Health Science Journal*. 2019;2(1):4.
3. He K, Hu Y, Shi JC, Zhu YQ, Mao XM. Prevalence, risk factors and microorganisms of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study in China. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:403–8.
4. Yang X, Chen H, Zheng Y, Qu S, Wang H, Yi F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Front Public Health*. 2022;10.
5. Fransen F, Hermans K, Melchers MJB, Lagarde CCM, Meletiadiis J, Mouton JW. Pharmacodynamics of fosfomycin against ESBL- and/or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(12):3374–81.
6. Zhang H, Liang B, Wang J, Cai Y. Non-carbapenem β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021;58(4):106410.
7. Lee YC, Hsiao CY, Hung MC, Hung SC, Wang HP, Huang YJ, *et al.* Bacteremic urinary tract infection caused by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* are associated with severe sepsis at admission. *Medicine*. 2016;95(20):e3694.
8. Pana ZD, Zaoutis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Research*. 2018;7:1347.
9. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms E, Van Nieuwkoop C, *et al.* Fosfomycin: pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics*. 2017;6(4):24.
10. Samie A. *Escherichia coli* - recent advances on physiology, pathogenesis and biotechnological applications. *InTech*; 2017.
11. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Menopausal Review*. 2021;20(1):40–7.
12. Vasudevan R. Urinary tract infection: an overview of the infection and the associated risk factors. *Journal of Microbiology & Experimentation*. 2014;1(2).
13. Wagenlehner FME, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2014;27(1):97–101.
14. Barola S, Grossman OK, Abdelhalim A. Urinary tract infections in children. *StatPearls*; 2024.
15. Deltourbe L, Lacerda Mariano L, Hreha TN, Hunstad DA, Ingersoll MA. The impact of biological sex on diseases of the urinary tract. *Mucosal Immunology*. 2022;15(5):857–66.
16. Tusino A, Widyaningsih N. Karakteristik infeksi saluran kemih pada anak usia 0- 12 tahun di RS X Kebumen Jawa Tengah. *Biomedika*. 2017;9(2):39–46.
17. Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *European Journal of Pediatrics*. 2014;173(8):1075–81.
18. Thergaonkar RW, Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(8):625–32.
19. Lim TP, Teo JQM, Goh AWL, Tan SX, Koh TH, Lee WHL, *et al.* In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella aerogenes*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2020;64(9).
20. Alrowais H, McElheny CL, Spychala CN, Sastry S, Guo Q, Butt AA, *et al.* Fosfomycin

- resistance in *Escherichia coli*, Pennsylvania, USA. *Emerging Infectious Disease*. 2015;21(11):2045–7.
21. Ortiz-Padilla M, Portillo-Calderón I, de Gregorio-Iaria B, Blázquez J, Rodríguez-Baño J, Pascual A, *et al*. Interplay among different fosfomycin resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2021;65(3).
22. Ruiz Ramos J, Salavert Lletí M. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2019;32 Suppl 1(Suppl 1):45–54.