



Pola Bakteri dan Resistensi Antimikroba pada Infeksi Terkait Fraktur Terbuka di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Patterns of Bacteria and Antimicrobial Resistance in Open Fracture-Related Infection at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado

Ryan A. Senduk,¹ Andriessanto Lengkong,² Haryanto Sunaryo²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
Email: Ryanalvinsenduk@gmail.com

Received: November 5, 2023; Accepted: February 14, 2024; Published online: March 2, 2024

Abstract: Fracture-related infection is a serious complication in orthopedic trauma, both in terms of infection and surgery. The use of antibiotics is a crucial component in the management of fracture-related infection, however, it can also lead to antibiotic resistance. This study aimed to evaluate the patterns of bacteria and antimicrobial resistance in open fracture-related infections at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital in Manado. This was a descriptive study with a cross-sectional design. Samples consisted of patients with open fracture-related infections and had microbiological culture and drug sensitivity data. Secondary data were collected and analyzed using categorical and numerical data. The results obtained 20 subjects with the average age of 42.8 ± 19.0 years, dominated by males (80%), and the most common location of fracture was tibia/fibula (65%). The highest multidrug resistance rates by bacterial type were found in *Klebsiella* and *Enterobacter* (medians of 9 and 7, respectively). Based on bacterial type and antimicrobial resistance, the most common bacteria were *Staphylococcus aureus* and *Enterobacter* (30%), followed by MRSA and *Klebsiella* (15%), *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas* (1%). The highest percentage of antibiotic resistance was found in ampicillin-sulbactam, ciprofloxacin, and gentamicin. Meanwhile, the highest distribution of antibiotic sensitivity was found in trimethoprim sulfamethoxazole, amikacin, clindamycin, and meropenem. In conclusion, open fracture cases are most commonly associated with *Staphylococcus aureus* and *Enterobacter*. Antibiotic resistance is predominantly observed in ampicillin sulbactam, ciprofloxacin, and gentamicin.

Keywords: infection; open fracture; antibiotics; bacterial resistance

Abstrak: Infeksi terkait fraktur merupakan komplikasi serius dalam trauma ortopedi, baik dari segi infeksi maupun pembedahan. Penggunaan antibiotik menjadi salah satu bagian dalam penatalaksanaan infeksi, namun hal ini dapat mengakibatkan resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pola bakteri dan resistensi antimikroba pada infeksi terkait fraktur terbuka di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Jenis penelitian ialah deskriptif dengan desain potong lintang. Sampel penelitian ialah pasien dengan infeksi terkait fraktur terbuka yang memiliki data hasil pemeriksaan kultur mikroba dan sensitivitas obat. Pengumpulan data melalui data sekunder dan dianalisis melalui data kategorik dan numerik. Hasil penelitian mendapatkan 20 subjek, dengan rerata usia $42,8 \pm 19,0$ tahun. Majoritas subjek ialah laki-laki (80%), dan jenis fraktur terbanyak di tibia/fibula (65%). Hasil *multidrug resistance* tertinggi menurut jenis bakteri ialah pada *Klebsiella* dan *Enterobacter* dengan median masing-masing 9 dan 7. Berdasarkan jenis bakteri dan resistensi antimikroba, yang terbanyak yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Enterobacter* (30%), diikuti MRSA dan *Klebsiella* (15%), *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas* (1%). Distribusi resistensi antibiotik tertinggi pada ampicilin-sulbactam, ciprofloxacin, dan gentamisin, sedangkan distribusi sensitivitas antibiotik tertinggi pada trimethoprim sulfomethoxazole, amikasin, clindamycin, dan meropenem. Simpulan penelitian ini ialah pada kasus patah tulang terbuka jenis bakteri terbanyak ialah *Staphylococcus aureus* dan *Enterobacter*. Resistensi antibiotik didominasi oleh ampicillin sulbactam, ciproflocacin, dan gentamicin.

Kata kunci: infeksi; fraktur terbuka; antibiotik; resistensi bakteri

PENDAHULUAN

Infeksi terkait fraktur adalah suatu infeksi yang terjadi setelah fiksasi fraktur.¹ *The FRI Consensus Group* mengeluarkan kriteria definisi awal pada tahun 2018 dan istilah infeksi terkait fraktur diadopsi untuk menggambarkan seluruh infeksi yang terjadi dengan adanya fraktur. Kondisi tersebut meliputi infeksi awal di sekitar implan fraktur, *non-union* yang terinfeksi, infeksi hematogen yang terjadi setelah penyembuhan tulang, dan infeksi pada fraktur tanpa fiksasi internal.² Infeksi terkait fraktur merupakan suatu komplikasi serius terkait trauma ortopedi baik dari sisi infeksi maupun sisi pembedahan.³

Insidensi infeksi terkait fraktur sekitar 1-2% pada fraktur tertutup dan mencapai 30% pada fraktur terbuka.⁴ Kasus infeksi terkait fraktur tampak meningkat seiring peningkatan usia dengan kejadian tertinggi pada usia ≥ 90 tahun. Prevalensi infeksi terkait fraktur tampak sedikit lebih tinggi pada populasi laki-laki.⁵ Sebuah penelitian di Brazil melaporkan angka infeksi 13,24% pada 142 pasien dengan fraktur terbuka pada berbagai lokasi anatomi.⁶ Insidensi infeksi tibiofibula sekitar 55,7%.⁷ Di Indonesia data mengenai angka kejadian infeksi terkait fraktur masih kurang. Salah satunya ialah penelitian di Rumah Sakit Dr. Soetomo pada Januari 2009 hingga Desember 2010 yang mendapatkan bahwa 50,4% kasus infeksi didapatkan pada fraktur terbuka *grade 3*.⁸

Infeksi terkait fraktur disebabkan oleh berbagai jenis bakteri dan fungi. Beberapa jenis bakteri yang dikaitkan dengan infeksi terkait fraktur meliputi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Enterococci spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium spp*, dan *Aeromonas spp*.⁹

Penatalaksanaan infeksi terkait fraktur membutuhkan tim multidisipliner yang meliputi ahli bedah, spesialis penyakit infeksi, farmakologi klinik, dan ahli mikrobiologi. Penggunaan antibiotik menjadi salah satu fondasi dalam penatalaksanaan infeksi terkait fraktur.¹ Beberapa penelitian melaporkan tentang pola mikroba penyebab infeksi terkait fraktur dan sensitivitasnya terhadap antibiotik. Ref mendapatkan bakteri dominan penyebab infeksi pada fraktur terbuka ialah *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, dan *Escherichia coli*. Seluruh bakteri Gram positif menunjukkan resistensi rendah terhadap antibiotik kecuali ampisilin dan penisilin, dan hampir seluruh bakteri Gram positif menunjukkan resistensi obat multipel.¹⁰

Penelitian Zhang dkk, kasus infeksi terkait fraktur tulang panjang, menemukan bahwa Strain MRSA sensitif terhadap tigesiklin, linezolid, vankomisin, dalfopristin/quinupristin, furadantin, dan moksifloksasin. *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap furadantin, aztreonam, ceftriaxon, gentamisin, dan siprofloksasin lebih dari 70%. ESBL *Escherichia coli* sensitif terhadap ertapenem, piperasiklin-tazobaktam, amikasin, dan sefepim. *Pseudomonas aeruginosa* sensitif terhadap levofloksasin, amikasin, tobramisin, dan gentamisin. *Enterobacter cloacae* sensitif terhadap levofloksasin, siprofloksasin, amikasin, dan sefepim.⁷

Herlambang et al¹¹ melaporkan bahwa di Rumah Sakit Dr. Soetomo bakteri penyebab infeksi terbanyak sebelum dan sesudah *debridement* ialah *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian tersebut juga menilai pola resistensi antimikroba dan didapatkan resistensi terhadap cefazolin sebesar 19,4% pada *Staphylococcus aureus* dan 100% pada *Pseudomonas aeruginosa*, dan resistensi terhadap amikasin sebesar 10% pada *Pseudomonas aeruginosa* dan 5% pada *Staphylococcus aureus*.¹¹ Taufik et al¹² meneliti infeksi bakteri dan pola resistensi antibiotik pada kasus fraktur terbuka selama September 2019 hingga Oktober 2020 di Mataram, dan mendapatkan bakteri *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative Staphylococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Pola sensitivitas coccus Gram positif terhadap antibiotik ialah cefoperazone sulbaktam (100%), ofloxacin (61%), fosfomisin (60%), trimetoprim-sulfametoksazol (59%), gentamisin (58%), linezolid (57%), cefoperazone (53%), cefotaxime (53%), doksisisiklin (53%), dan tetrasiklin (50%). Pola sensitivitas basil Gram negatif terhadap antibiotik ialah doksisisiklin (100%), cephalothin (68%), amikasin (62%), piperasilin/tazobaktam (57%), cefoperazone-sulbaktam (56%), ceftaxitin (53%), dan levofloxacin (50%).

Pada beberapa tahun terakhir, infeksi mikroba dengan resistensi obat multipel telah meningkat secara tajam pada infeksi terkait fraktur tulang panjang ekstremitas.¹³ Penggunaan antibiotik empirik yang tidak tepat dapat menjadi faktor risiko terjadinya resistensi antimikroba multipel.^{14,15} Dengan memetakan pola mikroba penyebab infeksi terkait fraktur dan pola kepekaan antimikroba untuk mengeradikasi mikroba penyebab infeksi terkait fraktur dapat membantu para klinisi memilih antimikroba yang tepat untuk penanganan kasus demikian guna meningkatkan luaran penyakit. Penelitian terkait pola bakteri dan resistensi antimikroba pada kasus infeksi terkait fraktur di Indonesia masih cukup terbatas terkhusus di Manado. Hal ini yang mendorong penulis untuk meneliti pola bakteri dan resistensi antimikroba pada infeksi terkait fraktur di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan desain potong lintang. Penelitian dilaksanakan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan telah mendapat *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Populasi terjangkau ialah pasien dengan infeksi terkait fraktur terbuka yang memiliki data hasil pemeriksaan kultur mikroba dan sensitivitas obat. Sampel penelitian ini ialah sebagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus Lameshow.

Kriteria inklusi meliputi pasien yang didiagnosis dengan infeksi terkait fraktur terbuka di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, dilakukan pemeriksaan kultur mikroba dan uji sensitivitas antimikroba dengan laporan mikrobiologi yang tersedia. Kriteria eksklusi meliputi data rekam medik terkait hasil pemeriksaan kultur mikroba dan uji sensitivitas antimikroba tidak terbaca, pasien dengan fraktur patologis, fraktur tulang tengkorak dan fraktur tulang vertebra, serta pasien dengan penyakit komorbid metabolik dan autoimun.

Pengumpulan data diperoleh dari hasil pemeriksaan kultur bakteri dan resistensi obat dari data rekam medik. Data penelitian ini dianalisis dengan menggunakan data kategorik dan data numerik. Data kategorik disajikan dalam bentuk tabel dengan frekuensi dan persentase sedangkan data numerik disajikan dalam bentuk rerata, median, standar deviasi, dan rentang.

HASIL PENELITIAN

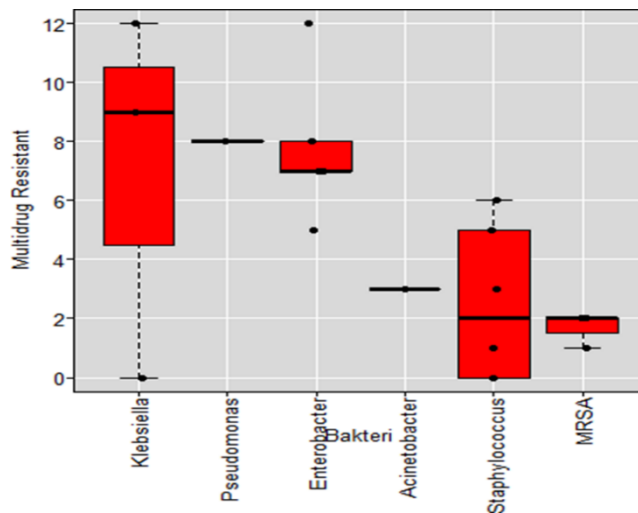
Analisis statistik mencakup 20 pasien patah tulang terbuka yang mengalami infeksi dan diperiksa jenis bakteri serta resistensi antimikrobanya. Tabel 1 merangkum karakteristik dasar keduapuluh pasien tersebut. Rerata usia sekitar 43 tahun dengan variasi hampir 20 tahun. Mayoritas merupakan pasien berjenis kelamin laki-laki. Jenis fraktur didominasi yang mengenai tibia dan/atau fibula (65%). Beberapa pasien mengalaminya di tulang radius, ulna, atau femur.

Tabel 1. Karakteristik pasien dengan infeksi terkait patah tulang terbuka dalam penelitian, n = 20

Karakteristik	n (%)	Mean ± SD	Med (Q ₁ ; Q ₃)
Usia	—	42,8± 19,0	—
Jenis kelamin			
Laki-laki	16 (80)	—	—
Perempuan	4 (20)	—	—
Jenis fraktur			
Tibia/Fibula	13 (65)	—	—
Radius/Ulna	3 (15)	—	—
Femur	3 (15)	—	—
Humerus	1 (5)	—	—

Catatan: SD standar deviasi, Q₁ kuartil I, Q₃ kuartil III. * Bisa lebih dari satu.

Gambar 1 menyajikan pola bakteri dan resistensi antimikroba di antara pasien yang menjadi sampel penelitian. *Klebsiella* dan *Enterobacter* merupakan dua jenis bakteri dalam studi yang memiliki *multidrug resistance* relatif tinggi, masing-masing dengan median 9 dan 7 jenis antimikroba. Sementara itu, resistensi yang tercatat untuk *Staphylococcus aureus* umumnya dua jenis antimikroba. *Pseudomonas* dalam pemeriksaan memiliki resistensi terhadap delapan jenis antimikroba, tetapi jumlah sampel yang tersedia untuk itu hanya satu pasien. Tabel 2 dan 3 memperlihatkan jenis-jenis antimikroba dan bakteri yang mengalami resistensi.



Gambar 1. Multidrug resistance menurut jenis bakteri

Tabel 2. Jenis bakteri dan resistensi antimikroba di antara pasien, n = 20

Variabel	n (%)	Mean ± SD	Med (Q ₁ ; Q ₃)
Jenis bakteri			
Acinetobacter baumannii	1 (5)	—	—
Enterobacter	6 (30)	—	—
Klebsiella	3 (15)	—	—
Pseudomonas	1 (5)	—	—
Staphylococcus aureus	6 (30)	—	—
MRSA	3 (15)	—	—
Jenis resistensi antimikroba			
Ampicillin Sulbactam	11 (55)	—	—
Piperacillin Tazobactam	4 (20)	—	—
Ceftazidime	9 (45)	—	—
Ceftriaxone	9 (45)	—	—
Cefepime	10 (50)	—	—
Aztreonam	8 (40)	—	—
Ertepenem	2 (10)	—	—
Meropenem	6 (30)	—	—
Amikacin	3 (15)	—	—
Gentamicin	11 (55)	—	—
Ciprofloxacin	11 (55)	—	—
Tigecycline	1 (5)	—	—
Nitrofurantoin	1 (5)	—	—
Trimethoprim Sulfomethoxazole	5 (25)	—	—

Variabel	n (%)	Mean ± SD	Med (Q ₁ ; Q ₃)
Levofloxacin	1 (5)	—	—
Norfloxacin	1 (5)	—	—
Tetracycline	2 (10)	—	—
Oxacilin	3 (15)	—	—
Multidrug	4,9±3,8	—	—

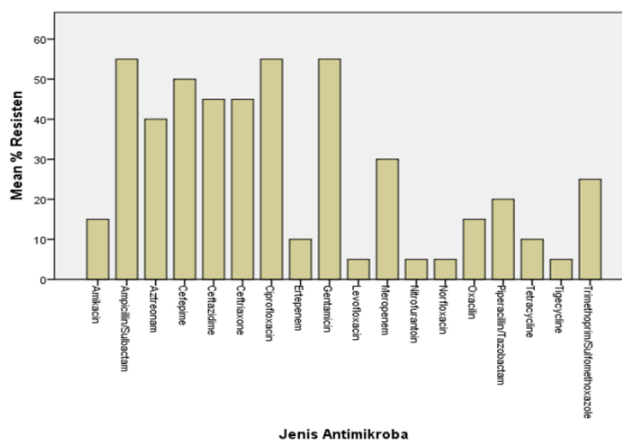
Catatan: SD standar deviasi, Q₁ kuartil I, Q₃ kuartil III

Tabel 3. Pola bakteri dan jenis resistensi antimikroba (N=20)

Jenis antimikroba	Klebsiella		Pseudomonas		Enterobacter		Acinetobacter		Staphylococcus		MRSA	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ampicillin sulbactam	2	(67)	0	(0)	6	(100)	0	(0)	3	(50)	0	(0)
Piperacillin tazobactam	2	(67)	1	(100)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Ceftazidime	2	(67)	1	(100)	5	(83)	1	(100)	0	(0)	0	(0)
Ceftriaxone	2	(67)	0	(0)	6	(100)	1	(100)	0	(0)	0	(0)
Cefepime	1	(33)	1	(100)	5	(83)	0	(0)	3	(50)	0	(0)
Aztreonam	2	(67)	1	(100)	5	(83)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Ertepenem	1	(33)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Meropenem	1	(33)	1	(100)	1	(17)	0	(0)	3	(50)	0	(0)
Amikacin	1	(33)	1	(100)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Gentamicin	2	(67)	0	(0)	6	(100)	0	(0)	3	(50)	0	(0)
Ciprofloxacin	2	(67)	1	(100)	6	(100)	1	(100)	1	(17)	0	(0)
Tigecycline	0	(0)	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Nitrofurantoin	1	(33)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Trimethoprim sulfomethoxazole	2	(67)	0	(0)	3	(50)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Levofloxacin	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)
Norfloxacin	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)
Tetracycline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(67)
Oxacilin	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(100)

Gambar 2 memperlihatkan bahwa pada kasus fraktur terbuka yang terinfeksi bakteri, resistensi tertinggi pada antibiotik ampicilin-sulbactam, ciprofloxacin, dan gentamisin.

Gambar 3 memperlihatkan bahwa pada kasus fraktur terbuka yang terinfeksi bakteri, sensitivitas tertinggi pada antibiotik trimethoprim sulfomethoxazole, amikasin, clindamycin, dan meropenem.



Gambar 2. Distribusi resistensi antibiotik

patah tulang terbuka terinfeksi. Hasil uji resistensi terhadap bakteri yang ditemukan pada kasus patah tulang terbuka yang terinfeksi, didapatkan antimikroba yang resisten didominasi oleh ampicillin sulbactam, gentamicin, ciproflocacin diikuti oleh cefepime.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li J, Wong RMY, Chung YL, Leung SS, Chow SKH, Ip M, et al. Fracture-related infection in osteoporotic bone causes more severe infection and further delays healing. *Bone Joint Res.* 2022;11(2):49-60. Doi: 10.1302/2046-3758.112.BJR-2021-0299.R1
2. McNally M, Govaert G, Dudareva M, Morgenstern M, Metsemakers WJ. Definition and diagnosis of fracture-related infection. *EFORT Open Rev.* 2020;5(10):614-9. Doi: 10.1302/2058-5241.5.190072
3. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, Mcfadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Int J Care Injured.* 2018;49(3):505-10. Doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040
4. Baertl S, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Alt V, Richards RG, Moriarty TF, et al. Fracture-related infection. *Bone Joint Res.* 2021;10(6):351-3. Doi: 10.1302/2046-3758.106.BJR-2021-0167.R1
5. Walter N, Rupp M, Lang S, Alt V. The epidemiology of fracture-related infections in Germany. *Scientific Reports.* 2021;11(10443):1-7. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90008-w>
6. Guerra MTE, Gregio FM, Bernardi A, Castro CCD. Infection rate in adult patients with open fractures treated at the emergency hospital and at the ULBRA university hospital in Canoas Rio Grande de Sul Brazil. *Rev Brasil Ortopedia.* 2017;52(5):544-8. Doi: 10.1016/j.rboe.2017.08.012
7. Zhang Z, Liu P, Wang W, Wang S, Li B, Li J, et al. Epidemiology and drug resistance of fracture-related infection of the long bones of the extremities: a retrospective study at the largest trauma center in Southwest China. *Front Microbiol.* 2022;13:923735. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.923735>
8. Wicaksono Y. Infection profile of post-orthopedic patients between 2009 and 2010 at Dr. Soetomo Hospital Surabaya. 2010.
9. Foster AL, Moriarty F, Trampuz A, Jaiprakash A, Burch MA, Crawford R, et al. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020;18(4):307-21. Doi: 10.1080/14787210.2020.1729740
10. Abraham Y, Wamisho BL. Microbial susceptibility of bacteria isolated from open fracture wounds presenting to the err of a black lion hospital Addis Ababa University Ethiopia. *Afr J Microbiol Res.* 2019;3(12):939-51.
11. Herlambang. Evaluation of the use of a combination of cefazolin and amikacin in preventing bacterial colonization in the management of patients with type IIIA and IIIB open fractures at Dr Soetomo Surabaya. 2009:42-45.
12. Taufik A, Wiweko A, Yudhanto D, Wardoyo EH, Habib P, Rizki M, et al. Bacterial infection and antibiotic resistance pattern in open fracture cases in Indonesia. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022;76:103510. Doi: 10.1016/j.amsu.2022.103510
13. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'rourke S, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol.* 2018;31(2):e84-17. Doi: 10.1128/CMR.00084-17
14. Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(4):iv23-37. Doi: 10.1093/jac/dkab352
15. Wang B, Xiao X, Zhang J, Han W, Hersi SA, Tang S. Epidemiology and microbiology of fracture-related infection: a multicenter study in Northeast China. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2021;16(490):1-11. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02629-6>
16. Stevenson MC, Slater JC, Sagi HC, Bedoya FP, Powers-Fletcher MV. Diagnosing Fracture-Related Infections: Where Are We Now? *J Clin Microbiol.* 2022;60(2):e0280720. Doi: 10.1128/JCM.02807-20
17. Perlin MH, Lerner SA. High-level amikacin resistance in *Escherichia coli* due to phosphorylation and impaired aminoglycoside uptake. *Antimicrobial agents and chemotherapy (AAC).* 1986;29(2):216-24. Doi: <https://doi.org/10.1128/aac.29.2.216>