

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Nosokomial

Infeksi nosokomial adalah infeksi yang terdapat pada pasien selama berada di rumah sakit maupun di fasilitas kesehatan yang lain. Infeksi nosokomial juga dikenal sebagai *Hospital-acquired infection* atau sekarang lebih dikenal sebagai *Healthcare Acquired Infection* (HAI) karena infeksi ini bisa didapat sebagai konsekuensi dari pengasuhan tenaga kerja medis dalam menjalankan tugas mereka. HAI juga sering dikaitkan dengan lingkungan rumah sakit, tetapi bisa juga dikaitkan dengan tenaga yang memberi asuhan medis kepada komunitas seperti dari rumah ke rumah (Frost dan Sullivan, 2010).

Ciri-ciri infeksi nosokomial antara lain : Saat masuk rumah sakit tidak ada tanda gejala atau tidak dalam masa inkubasi infeksi tersebut, Infeksi terjadi minimal 3 x 24 jam setelah pasien di rumah sakit. Dan Infeksi pada lokasi yang sama tetapi disebabkan oleh mikroorganisme yang berbeda (Sabarguna, 2007).

Mekanisme penularan infeksi nosokomial dapat melalui :

a. Melalui Kontak

1. Transmisi kontak langsung dapat terjadi pada kontak kulit dengan kulit dan berpindahnya organisme selama kegiatan perawatan pasien. Transmisi kontak langsung juga bisa terjadi antar dua pasien.
2. Transmisi kontak tidak langsung dapat terjadi bila ada kontak seseorang yang rentan dengan obyek tercemar yang berada di lingkungan pasien.

b. Melalui Percikan (*droplet*)

Transmisi droplet terjadi melalui kontak dengan konjungtiva, membran mukosa hidung atau mulut individu yang rentan oleh percikan partikel besar yang mengandung mikroorganisme. berbicara, batuk bersin dan tindakan seperti penghisapan lendir dan broknkopskopi dapat menyebarkan organisme.

c. Melalui Udara (*airborne*) transmisi *airborne* terjadi melalui penyebaran partikel partikel kecil ke udara, baik secara langsung atau melalui partikel debu yang mengandung mikroorganisme infeksius. Partikel infeksius dapat menetap di udara selama beberapa jam dan dapat disebarkan secara luas dalam suatu ruangan atau dalam jarak yang lebih jauh.

d. Melalui perantara organisme yang ditularkan oleh benda benda terkontaminasi seperti makanan, air dan peralatan.

e. Melalui vektor terjadi ketika vektor seperti nyamuk, lalat, tikus dan binatang pengerat lain menularkan mikroorganisme (Depkes RI, 2007).

Menurut (Darmadi, 2008), beberapa faktor yang berperan dalam terjadinya infeksi nosokomial, adalah :

1. Faktor-faktor yang ada di dalam diri pasien (faktor intrinsik) seperti umur, jenis kelamin, kondisi umum penderita, risiko terapi, atau adanya penyakit lain yang menyertai penyakit dasar (multipatologi) beserta komplikasinya. Faktor ini merupakan faktor predisposisi.
2. Faktor-faktor yang ada diluar diri pasien (faktor ekstrinsik) seperti pasien lain, lingkungan, makanan dan minuman, pengunjung atau keluarga, peralatan medis, petugas kesehatan.
3. Faktor keperawatan seperti lamanya hari perawatan, menurunnya standar pelayanan perawatan, serta padatnya penderita dalam satu ruangan.
4. Faktor mikroba patogen seperti tingkat kemampuan invasi serta tingkat kemampuan merusak jaringan, lamanya pemaparan antara sumber penularan dengan penderita.

Angka prevalensi bakteri patogen yang resisten terhadap lebih dari satu antibiotik cenderung meningkat, hal ini menjadi masalah kesehatan yang serius. Umumnya resistensi ini disebabkan oleh infeksi yang terjadi di rumah sakit (infeksi nosokomial). Banyak terdapat bakteri yang menyebabkan infeksi, salah satunya *Klebsiella sp* yang merupakan bakteri patogen penting dalam infeksi nosokomial. Umumnya infeksi *Klebsiella sp* menyebabkan penyakit pneumonia, infeksi saluran kemih, meningitis, dan septikimia. Peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella sp* banyak

dilaporkan karena adanya *Enzim Extended Spectrum Beta Lactamases* (ESBL) dan juga *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KCP). *Klebsiella pneumoniae* juga merupakan patogen nosokomial yang dapat menimbulkan konsolidasi *hemorrhagic* intensif pada paru-paru (Jawetz *et al*, 2008).

2.2 *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella adalah bakteri Gram negatif yang termasuk dalam genus non-motil, berbentuk batang dengan kapsul polisakarida. Genus *Klebsiella* termasuk dalam famili Enterobacteriaceae yang meliputi bakteri patogen manusia penting lainnya seperti *Salmonella* dan *Escherichia coli*. Organisme ini dinamai oleh *Edwin Klebs*, salah satu peneliti mikrobiologi Jerman abad ke-19 (Umeh, 2011).

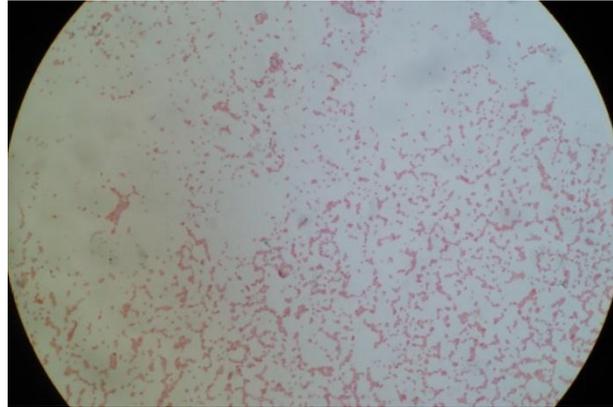
Klebsiella pneumoniae dapat menyebabkan berbagai infeksi, terutama, infeksi saluran kemih, sepsis, dan infeksi jaringan lunak. Bakteri ini merupakan flora normal di mulut, kulit dan usus, namun dapat menjadi bakteri patogen oportunistik dan dapat menginfeksi individu *immunocompromised* yang dirawat inap dan menderita penyakit yang berat (Jawetz *et al*, 2008). Pasien yang membutuhkan alat ventilator, kateter intravena dan pasien dengan pemakaian antibiotik tertentu dalam waktu yang lama adalah yang paling berisiko (Kramer, Schwebke dan Gunahow, 2006). *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) terdapat dalam saluran nafas dan feses pada sekitar 5% individu normal dan orang sehat biasanya tidak mengalami infeksi (Jawetz *et al*, 2008).

Diperkirakan *Klebsiella pneumoniae* menjadi penyebab 8% dari semua infeksi bakteri nosokomial di Amerika Serikat dan Eropa dan merupakan salah satu bakteri patogen menular yang paling penting di rumah sakit. Organisme ini menjadi penyebab 6-17% kasus infeksi saluran kemih, 7-14% kasus pneumonia, 4-15% kasus septikemia dan 2-4% kasus infeksi luka (Hidron *et al.*, 2008). Tingkat kematian dilaporkan karena infeksi bakteri ini adalah sekitar 24-35%. Angka ini dapat meningkat secara dramatis dalam kasus-kasus infeksi dengan strain yang resistan terhadap obat dengan tingkat kematian hingga 52-72% (Kang, 2006).

2.2.1 Taksonomi

Menurut buku *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2nd Edition* (2005), taksonomi *Klebsiella pneumoniae* adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Bacteriae
Filum	: Proteobacteria
Kelas	: Gamma Proteobacteria
Ordo	: Enterobacteriales
Famili	: Enterobacteriaceae
Genus	: Klebsiella
Spesies	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>



Gambar 1 *Klebsiella pneumoniae* (Wulandari, 2013)

2.2.2 Morfologi Koloni dan Sifat Biakan *Klebsiella pneumoniae*

Bakteri *Klebsiella pneumoniae* merupakan golongan bakteri Gram negatif, berbentuk batang pendek, dan memiliki ukuran 0,5-1,5 x 1,2 μ . Bakteri ini memiliki kapsul, tetapi tidak membentuk spora. *Klebsiella* tidak mampu bergerak karena tidak memiliki flagel tetapi mampu memfermentasikan karbohidrat membentuk asam dan gas. Spesies *Klebsiella* menunjukkan pertumbuhan mukoid, dan kapsul polisakarida yang besar (Jawetz *et al*, 2008).

Sifat biakan atau kultur dari *Klebsiella* pada media *Mac Conkey* koloni menjadi merah. Pada media padat tumbuh koloni mukoid dalam waktu 24 jam. Bakteri ini mudah dibiakan di media sederhana (*Bouillon* agar) dengan koloni putih keabuan dan permukaan mengkilap, seperti yang terlihat pada Gambar 2 (Jawetz *et al*, 2008).



Gambar 2 Koloni *Klebsiella pneumonia* (Wulandari, 2013).

2.2.3 Struktur Antigen

Klebsiella memiliki struktur antigen. Anggota dari genus *Klebsiella* biasanya mengungkapkan 2 jenis antigen pada permukaan sel mereka, yaitu:

- Antigen O merupakan bagian terluar dinding sel lipopolisakarida dan terdiri dari unit berulang polisakarida. Beberapa polisakarida spesifik O mengandung gula unik. Antigen O tahan terhadap panas dan alkohol dan biasanya dideteksi dengan cara aglutinasi bakteri. Antibodi terhadap antigen O adalah IgM.
- Antigen K merupakan bagian terluar dari antigen O pada beberapa bakteri, tetapi tidak pada *Enterobacteriaceae*. Beberapa antigen K adalah polisakarida dan yang lainnya protein.

Keragaman struktur antigen ini membentuk dasar untuk klasifikasi dalam berbagai serotipe. Virulensi dari semua serotipe hampir mirip.

Klebsiella pneumoniae terdiri atas beberapa strain berbeda, yaitu :

- Bentuk S : mukoid, virulen, berkapsul, mempunyai Ag spesifik dalam badan bakteri dan mempunyai tipe Ag spesifik polisakarida yang terdapat pada kapsul
- Bentuk R : tidak ganas, tidak berkapsul, mempunyai Ag dalam badan bakteri

Strain *Klebsiella pneumoniae* dibagi menjadi 4 tipe: A, B, C dan X dengan menggunakan antiserum pada uji aglutinasi dan uji presipitasi (Sujudi, 2002).

2.3 Antibiotik

Antibiotika adalah zat-zat kimia oleh yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Turunan zat-zat ini, yang dibuat secara semi-sintesis, juga termasuk kelompok ini, begitu pula senyawa sintesis dengan khasiat antibakteri (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.3.1 Aktivitas dan spektrum Antibiotik

Aktivitas dan spektrum Antibiotik mempunyai aktivitas spektrum sempit dan luas. Antibiotik spektrum yang luas aktif terhadap banyak spesies bakteri manakala antibiotik spektrum sempit hanya aktif terhadap satu atau beberapa bakteri. Antibiotik spektrum sempit seperti penisilin-G, eritromisin dan klindamisin hanya bekerja terhadap bakteri gram positif manakala streptomisin, gentamisin dan asam nalidiksik khusus aktif terhadap bakteri gram negatif.

Antibiotik spektrum luas seperti sulfonamida, ampisilin dan sefalosporin bekerja terhadap lebih banyak bakteri gram positif maupun gram negatif (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.3.2 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja antimikroba diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme kerjanya, sebagai berikut:

1. Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, termasuk golongan β -laktam misalnya, penisilin, sefalosporin, dan carbapenem dan bahan lainnya seperti cycloserine, vankomisin, dan bacitracin.
2. Antibiotik yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, meningkatkan permeabilitas dan menyebabkan kebocoran senyawa intraseluler, termasuk deterjen seperti polimiksin, anti jamur poliena misalnya, nistatin dan amfoterisin B yang mengikat sterol dinding sel, dan daptomycin lipopeptide.
3. Antibiotik yang mengganggu fungsi subunit ribosom 30S atau 50S untuk menghambat sintesis protein secara reversibel, yang pada umumnya merupakan bakteriostatik misalnya, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, streptogramin, dan linezolid.
4. Antibiotik berikatan pada subunit ribosom 30S dan mengganggu sintesis protein, yang pada umumnya adalah bakterisida. Misalnya, aminoglikosida.

5. Antibiotik yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, seperti rifamycin misalnya, rifampisin dan rifabutin yang menghambat enzim RNA polimerase dan kuinolon yang menghambat enzim topoisomerase.
6. Antimetabolit, seperti trimetoprim dan sulfonamid, yang menahan enzim - enzim penting dari metabolisme folat (Goodman dan Gillman, 2007).

2.3.3 Golongan Antibiotik

Ada beberapa golongan – golongan besar antibiotik, yaitu (Katzung, 2012):

1. Golongan Penisilin

Penisilin diklasifikasikan sebagai obat β -laktam karena cincin laktam mereka yang unik. Mereka memiliki ciri-ciri kimiawi, mekanisme kerja, farmakologi, efek klinis, dan karakteristik imunologi yang mirip dengan sefalosporin, monobactam, carbapenem, dan β -laktamase inhibitor, yang juga merupakan senyawa β -laktam.

2. Golongan Sefalosporin dan Sefamisin

Sefalosporin mirip dengan penisilin secara kimiawi, cara kerja, dan toksisitas. Hanya saja sefalosporin lebih stabil terhadap banyak beta-laktamase bakteri sehingga memiliki spektrum yang lebih lebar. Sefalosporin tidak aktif terhadap bakteri enterokokus dan *L.monocytogenes*.

Sefalosporin terbagi dalam beberapa generasi, yaitu:

- a. Sefalosporin generasi pertama meliputi cefadroxil, cephalozin, cephalexin, cephalothin, cephapirine, dan cephadrine. Obat ini sangat aktif terhadap kokus gram positif, termasuk pneumokokus, streptokokus, dan stafilocokus (Katzung, 2012).
- b. Sefalosporin generasi kedua meliputi cefaclor, cefamandole, cefonicid, cefuroxime, dan cephamecin. Obat ini punya aktifitas yang tinggi terhadap mikroorganisme *H. Influenxa*, *N. Meningitides* dan *N. Cattarhallis*. Obat ini juga digunakan secara luas untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan bagian atas dan bagian bawah (Carol, 2007).
- c. Sefalosporin generasi ketiga memiliki rentang paparan gram negatif lebih luas dan kemampuan beberapa dari agen ini untuk melintasi sawar darah otak. Sefalosporin generasi ketiga dapat dihidrolisasi oleh β -laktamase kromosomal yang diproduksi oleh enterobacter. Karena agen ini memproduksi cephalosporinase yang dikode secara kromosomal, sehingga secara konstitusif menunjukkan resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga (Jawetz *et al*, 2008).
- d. Antibiotika golongan ini (misalnya sefepim, sefpirom) mempunyai spektrum aktivitas lebih luas dari generasi

ketiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh β -laktamase. Antibiotika tersebut dapat berguna untuk mengatasi infeksi kuman yang resisten terhadap generasi ketiga.

3. Golongan Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan inhibitor yang poten terhadap sintesis protein mikroba. Kloramfenikol bersifat bakteriostatik dan memiliki spektrum luas dan aktif terhadap masing – masing bakteri gram positif dan negatif baik yang aerob maupun anaerob (Katzung, 2012)

4. Golongan Tetrasiklin

Golongan tetrasiklin merupakan obat pilihan utama untuk mengobati infeksi dari *M.pneumonia*, *klamidia*, *riketsia*, dan beberapa infeksi dari spirokaeta. Tetrasiklin juga digunakan untuk mengobati ulkus peptikum yang disebabkan oleh *H.pylori*. Tetrasiklin menembus plasenta dan juga diekskresi melalui ASI dan dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan tulang dan gigi pada anak akibat ikatan tetrasiklin dengan kalsium. Tetrasiklin diekskresi melalui urin dan cairan empedu.

5. Golongan Makrolida

Golongan makrolida hampir sama dengan penisilin dalam hal spektrum antikuman, sehingga merupakan alternatif untuk pasien-pasien yang alergi penisilin. Bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman. Antara obat dalam

golongan ini adalah eritromisin. Eritromisin efektif terhadap bakteri gram positif .

6. Golongan Aminoglikosida

Yang termasuk golongan aminoglikosida, antara lain: streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin, sisomisin, netilmisin, dan lain – lain. Golongan aminoglikosida pada umumnya digunakan untuk mengobati infeksi akibat bakteri gram negatif enterik, terutama pada bakteremia dan sepsis, dalam kombinasi dengan vankomisin atau penisilin untuk mengobati endokarditis, dan pengobatan tuberkulosis (Katzung, 2012).

7. Golongan Sulfonamida dan Trimetoprim

Sulfonamida menghambat bakteri gram positif dan gram negatif. Trimetoprim menghambat asam dihidrofolik reduktase bakteri. Kombinasi sulfamektoksazol dan trimetoprim untuk infeksi saluran kencing, salmonellosis dan prostatitis.

8. Golongan Fluorokuinolon

Golongan fluorokuinolon termasuk di dalamnya asam nalidixat, siprofloxasin, norfloxasin, ofloxasin, levofloxasin, dan lain–lain. Golongan fluorokuinolon aktif terhadap bakteri gram negatif. Golongan fluorokuinolon efektif mengobati infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *pseudomonas*. Golongan ini juga aktif mengobati diare yang disebabkan oleh *shigella*, *salmonella*, *E.coli*, dan *Campilobacter* (Katzung, 2012).

2.3.4 Cefotaxim, Ceftazidim dan Asam Klavulanat.

Cefotaxim merupakan sefalosporin generasi ketiga berspektrum luas. Cara kerjanya adalah dengan menghambat sintesa dinding sel mikroba pada proses transpeptidase tahap ke tiga dalam reaksi pembentukan dinding sel. Obat ini sangat efektif terhadap bakteri gram negatif dan kurang untuk bakteri gram positif. Obat ini dapat melintasi daerah sawar darah otak. Obat ini dapat dihidrolisa oleh enzim β -laktamase yang diproduksi oleh enterobakter sehingga obat ini tidak efektif terhadap infeksi yang disebabkan oleh *enterobakter* (Tarigan, 2008).

Ceftazidim merupakan golongan sefalosporin yang bersifat bakteriasidal. Ceftazidim dapat bekerja langsung pada sel bakteri dan sangat stabil terhadap sebagian besar betalactam plasmid dan kromosoma yang secara klinis dihasilkan oleh Bakteri Gram negatif dan aktif terhadap beberapa strain resisten terhadap ampisilin dan sefalosporin. Waktu paruhnya di plasma adalah 1.5 jam. Obat ini tidak dimetabolisme di dalam tubuh dan terutama diekskresi melalui saluran kemih. Dosis bagi orang dewasa adalah 1-2 gram sehari IM atau IV setiap 8-12 jam. Dosis obat perlu disesuaikan dengan kondisi gagal ginjal (Katzung, 2012).

Cefotaxim dan ceftazidim merupakan antibiotik golongan sefalosporin ketiga. Sefalosporin termasuk golongan antibiotika β -laktam yang berasal dari fungus *Cephalosporium acremonium* yang

diisolasi pada tahun 1948 oleh Brotzu. Fungus ini menghasilkan tiga macam antibiotik, yaitu sefalosporin P, N, dan C (Jawetz *et al*, 2008).

Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen merupakan permasalahan kesehatan yang pernah dihadapi oleh hampir setiap orang. Hingga saat ini, cara yang dilakukan untuk pengobatan berbagai jenis penyakit infeksi adalah dengan pemberian antibiotik. Jenis antibiotik yang paling banyak digunakan adalah betalaktam. Antibiotik ini dipilih karena tingkat selektivitasnya tinggi, mudah diperoleh, dan analog sintetiknya tersedia dalam jumlah banyak. Meningkatnya penggunaan antibiotik betalaktam, memacu meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut (Kusuma, 2010).

Mekanisme utama resistensi bakteri Gram-positif dan Gram-negatif terhadap antibiotik betalaktam yakni dengan menghasilkan enzim betalaktamase, yang berperan memotong cincin betalaktam, sehingga aktivitas antibakterinya hilang. Enzim betalaktamase merupakan enzim perusak penisilin yang dihasilkan oleh sejumlah bakteri gram negatif. Enzim ini membuka cincin betalaktam dari penisilin dan sefalosporin serta menghilangkan daya antimikrobanya. Klasifikasi betalaktamase sangat kompleks, didasarkan atas sifat genetik, sifat-sifat biokimia, dan substrat yang berafinitas terhadap inhibitor betalaktamase (Jawetz *et al*, 2008).

Inhibitor betalaktamase adalah suatu zat yang dapat menghambat kerja enzim betalaktamase. Inhibitor betalaktamase dalam keadaan tunggal tidak memberikan aktivitas antibakteri sehingga perlu adanya kombinasi dengan antibiotik betalaktam. Inhibitor betalaktamase yang telah digunakan dalam pengobatan adalah asam klavulanat, tazobaktam dan sulbaktam. Inhibitor tersebut tidak memperlihatkan aktivitas antibakteri, sehingga tidak dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk menanggulangi penyakit infeksi (Kusuma, 2010).

Bila dikombinasi dengan antibiotik betalaktam, inhibitor ini akan mengikat enzim betalaktamase, sehingga antibiotika pasangannya bebas dari pengrusakan oleh enzim betalaktamase dan dapat menghambat sintesis dinding sel bakteri yang dituju. Sifat ikatan betalaktamase dengan penghambatnya umumnya menetap, penghambatnya seringkali bekerja sebagai suicide inhibitor, karena ikut hancur di dalam betalaktamase yang diikatnya (Kusuma, 2010).

2.3.5 Mekanisme Resistensi Antibiotik

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat bersifat intrinsik atau didapat. Resistensi intrinsik disebabkan bakteri tidak memiliki atau dapat juga mengubah struktur yang menjadi sasaran kerja antibiotik yaitu sintesis dinding sel bakteri, sintesis protein bakteri dan replikasi DNA bakteri. Sebagian besar resistensi yang

bersifat dapat terjadi akibat perubahan genetis kuman (Chambers, 2006 ; Jawetz *et al*, 2008).

Ada beberapa mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik, antara lain :

1. Mengurangi Permeabilitas, yaitu dengan mencegah antibiotik masuk ke dalam sel. Dapat dilakukan dengan mengubah struktur membran. Contohnya adalah resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap penicillin
2. Inaktivasi antibiotik, yaitu dengan memiliki enzim khusus yang akan memodifikasi antibiotik, sehingga antibiotik tidak berbahaya lagi bagi si bakteri. Contohnya adalah resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap kloramfenikol.
3. Mengubah tempat antibiotik menempel (berikatan), yaitu dengan mengubah tempat dimana biasanya antibiotik akan membentuk ikatan kimia lalu merusak bakteri. Dengan mengubah *binding site* ini, antibiotik tidak bisa menempel, dan tidak memiliki efek pada bakteri. Contohnya adalah *Staphylococcus aureus* mengubah PBP (*penicillin binding protein*).
4. Mengubah jalur metabolisme, yaitu dengan mengganti atau tidak memakai lagi suatu bahan intermediate dalam reaksi metabolisme yang diganggu oleh antibiotik. Contohnya beberapa bakteri sulfoamida-resisten tidak memakai lagi PABA (*Para amino benzoat acid*) dalam jalur sintesis asam folatnya, karena PABA

dapat dihambat oleh antibiotik. Bakteri ini menggunakan preformed-folic-acid sebagai gantinya.

5. Memompa (*efflux*), yaitu dengan mengembangkan *protein pump* khusus pada membrannya untuk memompa antibiotik keluar sel. Contohnya resistensi *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* terhadap tetrasiklin (Kasper *et al*, 2005 ; Billater, 2006).

2.4 Uji Sensitivitas Antibiotik

Uji sensitivitas antibiotik merupakan tes yang digunakan untuk menguji kepekaan suatu bakteri terhadap antibiotik. Uji kepekaan/sensitivitas bertujuan untuk mengetahui daya kerja/efektifitas dari suatu antibiotik dalam membunuh bakteri. Metode *Kirby Bauer* adalah uji sensitivitas dengan metode difusi agar menggunakan teknik *disc diffusion*, dalam uji sensitivitas metode *Kirby Bauer* menggunakan media selektif, yaitu media *Muller Hinton Agar* (Kuncoro, 2010).

Mekanisme kerja metode *Kirby Bauer* cukup sederhana, pertama transfer koloni bakteri uji pada media BHI cair, inkubasi 37⁰C selama 18 jam. Pada umur 18 jam bakteri uji mengalami fase eksponensial atau logaritma (dimana bakteri dalam fase aktif, metabolisme dan enzim yang terbentuk maksimal serta berada pada fase patogenitas). Pisahkan beberapa tetes suspensi ke dalam tabung reaksi yang berbeda, tambahkan NaCl Fisiologis. Masukkan lidi kapas steril ke dalam suspensi tersebut dan tekan lidi kapas pada dinding tabung, ratakan lidi kapas yang diolesi suspensi ke seluruh permukaan media MHA dengan ketebalan standar 0,6 cm. Diamkan ± 5

menit. Tempatkan *disc* antibiotik, inkubasi 37⁰C selama 18 jam, amati zona pertumbuhan bakteri di sekitar *disc* dan ukur diameter zona hambatannya, tentukan bakteri uji sensitive atau resisten terhadap antibiotik dengan menggunakan tabel interpretative standar. (Kuncoro, 2010).

Bakteri uji resisten apabila pada zona hambatan yang terbentuk < tabel interpretative standar (bakteri uji tahan terhadap daya kerja antibiotik),
Bakteri uji sensitive apabila pada zona hambatan yang terbentuk > tabel interpretative standar (bakteri uji peka terhadap daya kerja antibiotik).
(Kuncoro, 2010).

2.5 Enzim β -Lactamase dan Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)

2.5.1 Definisi

β -lactamase merupakan enzim yang dihasilkan oleh beberapa bakteri yang berfungsi untuk melawan / mempertahankan diri terhadap serangan antibiotik *β -lactam* seperti penicillin, sefamisin dan karbapenem (entapenem), dan sefalosporin. Antibiotik golongan ini memiliki unsur yang sama dalam struktur molekul mereka yaitu 4 cincin atom dan disebut sebagai *β -laktam*. Enzim *β -Laktamase* bekerja merusak cincin ini dan nonaktifkan molekul ini (Paterson, David dan Bonomo 2010).

ESBL merupakan *β -laktamase* yang mampu menyebabkan resistensi bakteri terhadap penisilin, sefalosporin generasi pertama, kedua, dan ketiga, dan aztreonam (namun sefamisin dan karbapenem tidak)

dengan cara hidrolisis dari antibiotika-antibiotika tersebut, dimana aktivitas enzim dapat dihambat oleh inhibitor β -laktamase seperti asam klavulanat. Gen pengkode ESBL berada di plasmid yang mudah dipindahkan ke kuman lain sehingga terjadi penyebaran resistensi (Paterson, David dan Bonomo 2010).

Kuman yang paling banyak memproduksi ESBL adalah kuman famili *Enterobacteriaceae*, terutama *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia coli*. Sefalosporin generasi ketiga yang dipasarkan tahun 1980-an semula ditujukan untuk mengatasi kuman resisten penghasil β -laktamase, mempunyai efek nefrotoksik yang lebih kecil dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin sehingga lebih disenangi dan banyak digunakan. Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam secara luas diduga menjadi penyebab utama terjadinya mutasi sehingga muncul kuman ESBL. Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa kuman ESBL menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kuman non-ESBL (Blomberg , 2005; Nathisuwan, Burgerss dan Lewis, 2005; Paterson, David dan Bonomo 2010).

2.5.2 Klasifikasi Enzim β -Lactamase

Anggota famili *Enterobacteriaceae* sering mengekspresikan plasmid-encoded β -lactamase (misalnya, TEM-1, TEM-2, dan SHV-1) yang resisten terhadap pencillin namun tidak terhadap sefalosporin. Namun

akhir – akhir ini sudah banyak ditemukan bakteri penghasil β – *lactamase* yang resisten terhadap golongan antibiotik sefalosporin.

Jenis ESBL yang sering ditemukan adalah sebagai berikut :

1. TEM- β *Lactamase*

Klasifikasi TEM berdasarkan perbedaan perubahan kombinasi asam amino. TEM-1 dihasilkan oleh bakteri gram negatif dan umumnya resisten terhadap ampicillin serta memiliki daya hidrolisis yang sangat kuat terhadap ampicillin, namun lemah terhadap carbenicillin, oxacilin, cephalotin atau cephalosporin. Kemampuan hidrolisis enzim ini dihambat oleh asam klavulanat. Tem-2 memiliki profil hidrolitik yang sama dengan TEM-1 (Paterson, David dan Bonomo 2010).

2. SHV β -*lactamases*

ESBL SHV adalah tipe yang sering ditemukan di isolat klinis dibanding jenis lainnya. SHV-1 dan TEM-1 memiliki struktur yang mirip dan sering ditemukan pada *k. pneumoniae* yang merupakan *chromosomally encoded-enzyme* yang menimbulkan resistensi pada penisilin dan generasi pertama sefalosporin (Livermore, 2005).

3. OXA β *Lactamase*

Diberi nama OXA β -*Lactamases* karena golongan ini mampu menghidrolisis antibiotik golongan oxacillin. OXA sering ditemukan pada *pseudomonas aeruginosa*, namun telah dilaporkan bahwa ESBL golongan ini juga terdeteksi pada bakteri negatif

lainnya. Saat ini telah dilaporkan bahwa sekitar 10% dari *E. Coli* dapat menghasilkan ESBL golongan ini.

4. CTX-M β Lactamase

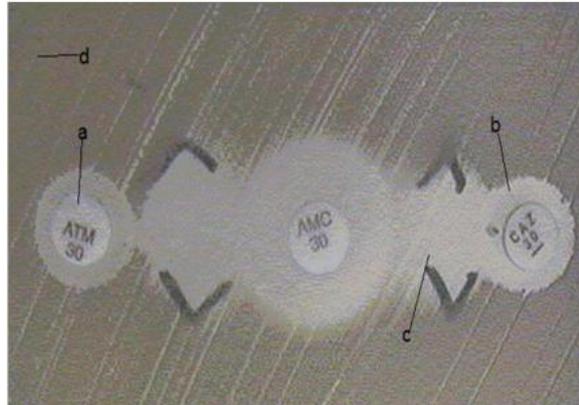
Pada awalnya ESBL merupakan enzim β -laktamase golongan TEM, tetapi akhir-akhir ini dilaporkan timbul tipe baru yaitu tipe CTX-M yang frekuensinya makin meningkat. Bakteri yang memproduksi ESBL perlu diwaspadai karena ESBL diproduksi oleh gen yang berlokasi pada plasmid, yang dengan mudahnya dapat berpindah ke bakteri lain, dan sering kali juga membawa gen resisten terhadap antibiotika lain termasuk aminoglikosida, kuinolon dan *co-trimoxazole*, sehingga sulit mencari alternatif terapi (Jensen *et al*, 2006; Wahyono, 2007). Enzim ini diberi nama karena mampu menghidrolisis cefotaxime dibandingkan terhadap substrat oxyimino β -lactam lainnya seperti ceftazidime, ceftriazone atau cefepime. Organisme penghasil CTX-M tipe β -lactamase memiliki MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) cefotaxime dalam rentang resisten $> 64 \mu\text{g/ml}$, sedangkan MIC ceftazidime dalam rentang sensitif $2-8 \mu\text{g/ml}$, namun CTX-M yang membentuk ESBL dapat menghidrolisis ceftazidime dan resisten terhadap sefalosporin ($\text{MIC} \geq 256 \mu\text{g/ml}$). Enzim ini banyak ditemukan di *Salmonella enterica serovar typhimurium* dan *E. coli*, juga dapat ditemukan di spesies lain golongan *enterobacteriaceae*. CTX-M tipe β -lactamase memiliki kesamaan dengan ESBL TEM dan SHV, namun kesamaan ini biasanya < 40 . Enzim ini banyak

ditemukan di *Salmonella enterica serovar typhimurium* dan *E. coli*, *K. pneumoniae* juga dapat ditemukan di spesies lain golongan enterobacteriaceae. CTX-M tipe β -lactamase memiliki kesamaan dengan ESBL TEM dan SHV, namun kesamaan ini biasanya < 40%. Enzim ini terdiri dari CTX-M-1, CTX-M-2 sampai CTX-M-10 (Paterson, David dan Bonomo 2010).

2.5.3 Identifikasi ESBL

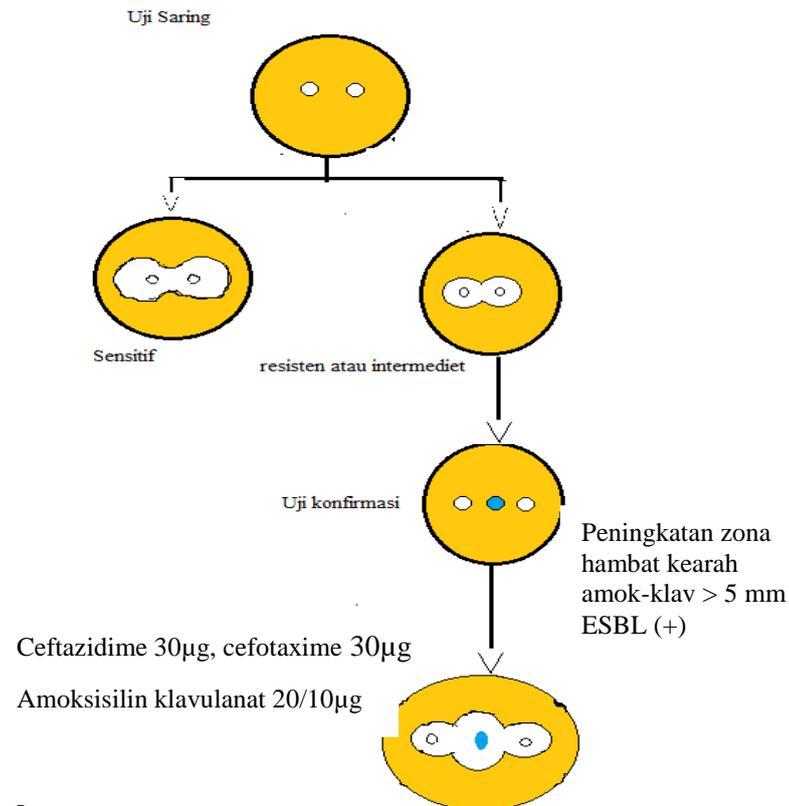
Metode yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi kuman penghasil enzim *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* menurut *Clinical Laboratory Standard Institute* ialah *Double Disk Synergy Test* (DDST). Uji *double disk synergy* dilakukan dengan menggunakan cakram augmentin (20 μ g) amoxicillin dan 10 μ g asam klavulanat) dan cakram cefotaxim (30 μ g), ceftazidime (30 μ g) serta cefpodoxime (30 μ g) yang diletakkan di sekitar cakram augmentin sekitar 16-20 mm. Seperti yang diketahui, ESBL adalah enzim yang mampu menghidrolisis antibiotik golongan pencillin, cephalosporin golongan I,II,III serta aztreonam. Dengan pemberian asam klavulanat sebagai inhibitor beta laktamase maka enzim beta laktamase dapat dihambat. Oleh karena itu, interpretasi hasil yang positif ESBL dari metode uji *Double Disk Synergy* adalah dengan adanya peningkatan zona hambat dari *cephalosporin* ke arah cakram asam klavulanat. Dikarenakan hasil positif dari uji *Double Disk Synergy* ini tidak memakai satuan angka yang pasti sebagai batasan hasil positif dan

negatif, tingkat subjektivitas dalam menginterpretasikan hasil merupakan kelemahan dalam metode ini (Rupp dan Fey, 2003).



Gambar 3 Peningkatan zona hambat ke arah amoksisiklav
Keterangan : a) disk antibiotik, b) diameter zona hambat,
c) peningkatan zona hambat akibat sinergi antibiotik
d) *Klebsiella pneumoniae* (Saragih, 2012).

Metode lain untuk mengidentifikasi kuman penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* ialah dengan menggunakan metode *Disc Diffusion Test (DDT)*. Metode ini menggunakan cefotaxim (30 µg) serta ceftazidim (30 µg) dengan atau tanpa klavulanat (30 µg) diletakkan ditengah dan ceftazidim dan cefotaxim dikiri kanan dengan berjarak 15/20 mm dari *disk* amoksicillin-klavulanat 20/10 µg.. Dengan menggunakan media *Mueller-Hinton* agar apabila terjadi perbedaan sebesar ≥ 5 mm antara diameter *disk cephalosporin* dan *disk* kombinasi sefalosporin-klavulanat menyatakan kuman tersebut positif memproduksi ESBL (Sharma, 2013; *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, 2005).



Gambar 4 Prosedur Uji *Double Diffusion Test* (DDT) (D' Azevedo *et al*, 2004)

2.6 Tenaga Medis dan Paramedis

Berdasarkan peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 028/MENKES/PER/I/2011 Tentang Klinik yang dimaksud dengan tenaga medis adalah dokter, dokter spesialis, dokter gigi atau dokter gigi spesialis, sedangkan tenaga kesehatan adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki pengetahuan dan/atau keterampilan melalui pendidikan di bidang kesehatan yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.

Menurut Permenkes No.262/1979 yang dimaksud dengan tenaga medis adalah lulusan Fakultas Kedokteran atau Kedokteran Gigi dan Pascasarjana yang memberikan pelayanan medik dan penunjang medik. Sedangkan

menurut PP No.32 Tahun 1996 Tenaga Medis termasuk tenaga kesehatan. Berdasarkan peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 32 Tahun 1996 tentang Tenaga Kesehatan tersebut, yang dimaksud dengan tenaga medis meliputi dokter dan dokter gigi. Tenaga medis adalah mereka yang profesinya dalam bidang medis yaitu dokter maupun dokter gigi.

Berdasarkan peraturan Menteri Kesehatan RI No.262/Menkes/Per/III/1979 tentang ketenagaan Rumah Sakit Pemerintah, paramedis perawatan adalah pinata rawat, perawat kesehatan, bidan, perawat khusus, dan lain-lain. Tenaga paramedis non perawatan yaitu asisten apoteker, fisioterapi, penata *rontgen* dan lain-lain (Mahmudah,2013).

2.6.1 ***Personal Hygiene* Pada Perawat**

Personal Hygiene adalah kebersihan Perorangan. Yang dimaksud adalah suatu tindakan untuk memelihara kebersihan dan kesehatan seseorang untuk kesejahteraan fisik dan psikis. *Personal Hygiene* merupakan tindakan keperawatan diri yang biasanya rutin dilakukan Petugas Kesehatan dirumah sakit (Tarwoto dan Martonah 2006).

Petugas medis dan paramedis di rumah sakit merupakan objek yang memiliki faktor resiko tinggi terkontaminasi bakteri. Perawat merupakan salah satu Tenaga Paramedis yang sering bersinggungan langsung dengan pasien dirumah sakit, sehingga dapat menjadi salah satu faktor resiko penyebaran Infeksi

Nosokomial (Noer, 2012). Tangan merupakan bagian tubuh yang paling sering kontak dengan dunia luar dan digunakan sehari-hari untuk melakukan aktivitas. Hal ini sangat memudahkan terjadinya kontak dengan mikroorganisme dan mentransfernya ke objek lain. Berbagai prosedur penanganan pasien memungkinkan petugas terpajan dengan kuman yang berasal dari pasien.

Penularan melalui tangan perawat dapat secara langsung melalui peralatan yang invasif. Salah satu pencegahan tranmisi penyakit melalui tangan yaitu dengan menjaga higenitas dari tangan perawat itu sendiri. Salah satunya ialah dengan pemakaiaan sarung tangan ketika menyentuh darah, cairan tubuh, feses maupun urine. Darah, cairan tubuh, feses maupun urine merupakan faktor yang mempengaruhi transmisi penyakit (Hidayat, 2006).

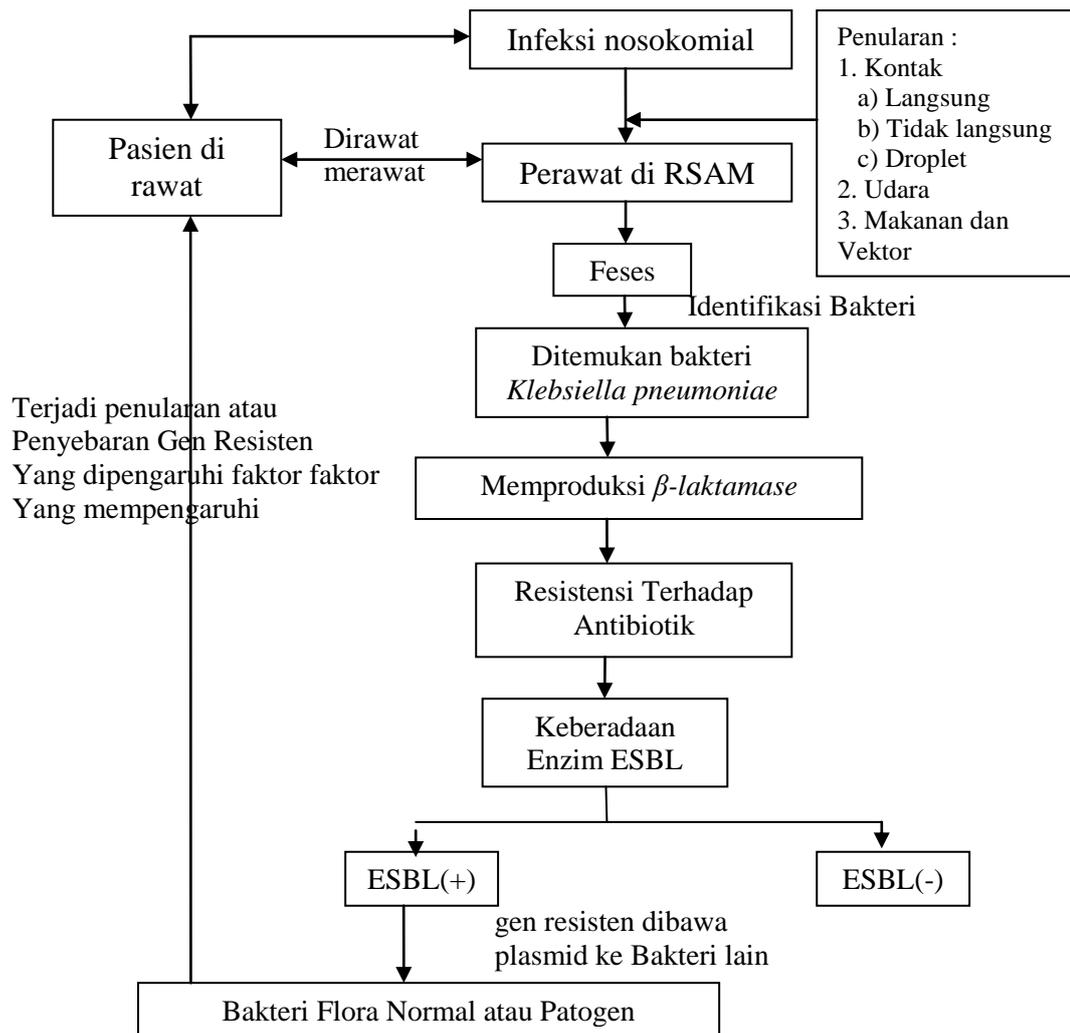
2.7 Kerangka Teori

Infeksi nosokomial adalah infeksi pada pasien yang sedang dalam proses perawatan di rumah sakit dan didapatkan setelah 72 jam sejak mulai perawatan. Penularan infeksi nosokomial dapat melalui kontak, baik secara langsung maupun tak langsung. Contohnya seperti seperti udara, air, lantai, makanan, serta benda-benda medis maupun non medis. Infeksi juga dapat melalui tangan petugas kesehatan atau peralatan yang digunakan pada pasien. Perawat merupakan salah satu tenaga medis yang paling sering bersinggungan langsung dengan pasien, sehingga diperlukan pengambilan

sampel feses pada perawat untuk mengidentifikasi bakteri apasaja yang terdapat pada perawat.

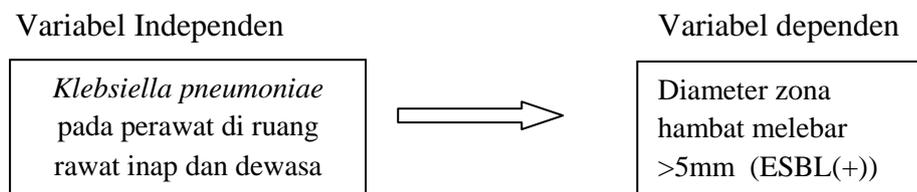
Pada penelitian ini, difokuskan pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu anggota famili Enterobacteriaceae dan merupakan salah satu bakteri patogen penting dalam infeksi nosokomial. Bakteri ini ada di saluran pencernaan sekitar 5% pada individu normal. Antibiotik yang paling sering digunakan dalam penanganan infeksi *Klebsiella pneumoniae* adalah Antibiotik Golongan Betalaktam. Namun, belakangan ini bakteri tersebut mengalami resistensi akibat dihasilkannya enzim betalaktamase oleh bakteri itu sendiri.

Akibat penggunaan antibiotik yang kurang tepat, akhirnya muncul bakteri resisten yang telah bermutasi menghasilkan enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL). Gen pengkode enzim ESBL berada di plasmid yang mudah dipindahkan ke bakteri lain sehingga terjadi penyebaran resistensi. Bakteri lain yang telah mendapatkan gen resisten tersebut dapat menginfeksi pasien melalui feses yang dapat menyebar akibat higienitas perawat yang kurang baik seperti mencuci tangan yang tidak bersih, lupa memotong kuku, tidak memakai sarung tangan saat merawat pasien dan lain sebagainya.



Gambar 5 Kerangka Teori (Hapsari dan kurniawan, 2013; Hidayat, 2006; winarto 2009) dengan modifikasi

2.8 Kerangka konsep



Gambar 6 Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Tidak terdapat perbandingan keberadaan *Extended spectrum β -lactamase* (ESBL) yang dihasilkan bakteri *Klebsiella pneumoniae* sampel feses tenaga medis di ruang rawat inap dewasa dan ruang rawat inap anak RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung..