

**POLA RESISTENSI CEPHALOSPORIN GENERASI III DAN
MEROFENEM PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*
DI LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH
LAMPUNG TAHUN 2017**

(Skripsi)

**GHAZLINA WINANDA PUTRI EDWIN
1518011180**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

**POLA RESISTENSI CEPHALOSPORIN GENERASI III DAN
MEROFENEM PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*
DI LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH
LAMPUNG TAHUN 2017**

**Oleh
Ghazlina Winanda Putri Edwin**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

PATTERNS OF RESISTANCE CEPHALOSPORIN THIRD GENERATION AND MEROPHENEME TO *Klebsiella pneumoniae* IN HEALTH LABORATORY LAMPUNG OF YEAR 2017.

By

Ghazlina Winanda Putri Edwin

Background: Lower acute respiratory tract infection is the third cause of death in the world. *Klebsiella sp* is the biggest cause of acute lower respiratory infections, the World Health Organization reports that *Klebsiella pneumoniae* is a bacterium that is a concern in antibiotic resistance, because *Klebsiella sp* can produce ESBL which can hydrolyze group III cephalosporin antibiotics. Due to the increased antibiotic resistance of the bacterium *Klebsiella*, meropenem is an effective antibiotic for *Klebsiella sp* bacterial infections. This study aims to determine the resistance pattern of class III cephalosporin and meropenem antibiotics in the bacterium *Klebsiella pneumoniae* in Bandar Lampung in 2017.

Method: The research is a type of analytical research which used descriptive data with a cross sectional design. The sample used total sampling according to the inclusion criteria.

Results: Cefadroxil and Cephazolin have the highest resistance pattern of 91.4% and 85.5% while the lowest Ceftazidime antibiotic is 55.4%. Meropenem has the highest sensitivity level of 95.6%. And can be realized that the sensitivity of Cephalosporin antibiotics monthly decreased. Then Cefuroxime antibiotics there was an increasing resistance which the highest in February at (55.6%) but go down until December.

Conclusion: In this research there was an increase in the third generation of antibiotic Cephalosporin resistance pattern, especially in Sefadroxil and Sefazolin. Meropenem still had a high level of sensitivity.

Keywords: resistance patterns, antibiotics, cephalosporins, meropenem

ABSTRAK

POLA RESISTENSI CEPHALOSPORIN GENERASI III DAN MEROFENEM PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae* DI LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH LAMPUNG TAHUN 2017

Oleh

Ghazlina Winanda Putri Edwin

Latar Belakang: Infeksi saluran nafas akut bagian bawah merupakan penyebab kematian nomor tiga didunia. *Klebsiella sp* merupakan penyebab terbesar dari infeksi saluran pernapasan akut bagian bawah, *World Health Organization* melaporkan bahwa *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri yang menjadi perhatian dalam resistensi antibiotik dikarenakan *Klebsiella sp* dapat menghasilkan ESBL yang dapat menghidrolisis antibiotik Sefalosporin golongan III. Akibat meningkatnya resistensi antibiotik bakteri *Klebsiella*, merofenem merupakan antibiotik pilihan yang efektif untuk infeksi bakteri *Klebsiella sp*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola resistensi antibiotik sefalosporin golongan III dan merofenem pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Bandar Lampung tahun 2017.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik yang menggunakan data deskriptif dengan desain *cross sectional*. Sampel menggunakan *total sampling* sesuai kriteria inklusi.

Hasil: Cefadroksil dan Cephazolin memiliki pola resistensi tertinggi sebesar 91,4 % dan 85,5% sedangkan yang terendah antibiotik Ceftazidime yaitu sebesar 55,4 % Merofenem mempunyai tingkat sensitifitas tertinggi sebesar 95,6%. Dapat dilihat pula sensitifitas antibiotik Sefalosporin cenderung menurun dari kebulan ke bulan. Pada antibiotik Cefuroxime terjadi peningkatan resistensi yang tertinggi pada bulan Februari sebesar (55,6%) namun cenderung menurun hingga bulan Desember.

Kesimpulan: Pada penelitian ini terdapat peningkatan pola resistensi antibiotik sefalosporin generasi III terutama pada Sefadroksil dan Sefazolin lalu merofenem masih memiliki tingkat sensitifitas yang tinggi.

Kata kunci : pola resistensi, antibiotik, sefalosporin, merofenem

Judul Skripsi : **POLA RESISTENSI CEPHALOSPORIN
GENERASI III DAN MEROFENEM
PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*
DI LABORATORIUM KESEHATAN
DAERAH LAMPUNG TAHUN 2017**

Nama Mahasiswa : **Ghazlina Winanda Putri Edwin**

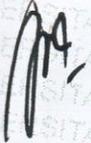
Nomor Pokok Mahasiswa : 1518011180

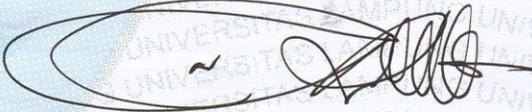
Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

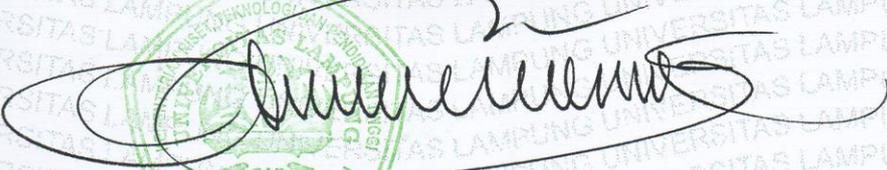
MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes.
NIP 19760903 200501 2 001


dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc.
NIP 19831110 200801 2 001

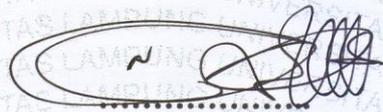
2. Dekan Fakultas Kedokteran

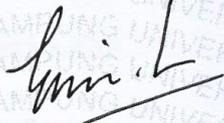

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP 19701208 200112 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes. 

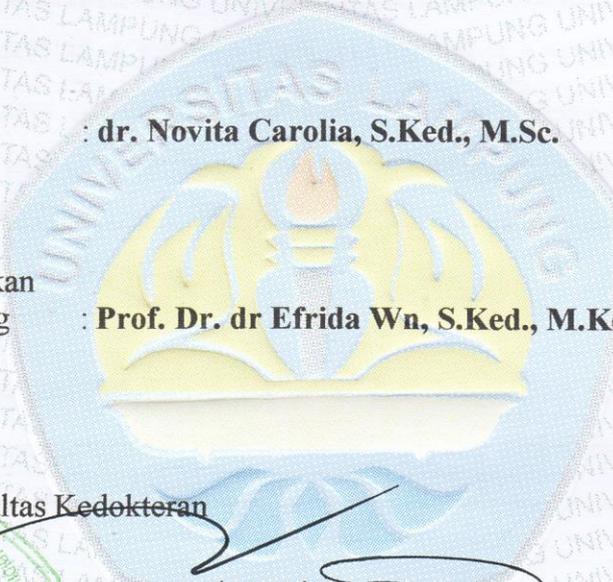
Sekretaris : dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc. 

Penguji Bukan Pembimbing : Prof. Dr. dr Efrida Wn, S.Ked., M.Kes., Sp.MK. 

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 22 Januari 2019



LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

Skripsi dengan judul **“POLA RESISTENSI CEPHALOSPORIN GENERASI III DAN MEROFENEM PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae* DI LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH LAMPUNG TAHUN 2017”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism. Hak intelektual dan karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia mengganggu akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 22 Januari 2019
Pembuat pernyataan,



Ghazlina Winanda Putri Edwin
NPM 1518011180

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 16 Februari 1997, sebagai anak pertama dari tiga bersaudara, dari pasangan Bapak dr. Edwin Rusli M,Kes., dan Ibu Rahayu Hadi Bastari.

Penulis menyelesaikan pendidikan dari Taman Kanak-kanak (TK) di TK Xaverius Kotabumi Lampung Utara pada tahun 2003, Sekolah Dasar (SD) di Xaverius Kotabumi Lampung Utara pada tahun 2009, Sekolah menengah Pertama (SMP) di SMPN 07 Kotabumi pada tahun 2012, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 02 Bandar Lampung pada tahun 2015.

Tahun 2015 penulis menjadi mahasiswi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung melalui jalur Ujian Mandiri. Selama menjadi mahasiswi penulis aktif dalam Lembaga Kemahasiswaan (LK) yang ada di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pada tahun 2015-2016 penulis tergabung dalam Paduan Suara sebagai anggota, dan sempat menjadi anggota EA BEM.

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada
kemudahan”*

Qs.Al Insyirah:5

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan berkat serta karunia-Nya, mencurahkan segala kasih sayangNya dan segala keajaibannya yang masih bisa membawa penulis sampai pada titik ini, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.

Skripsi berjudul **“POLA RESISTENSI CEPHALOSPORIN GENERASI III DAN MEROFENEM PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae* DI LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH LAMPUNG TAHUN 2017”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar **SARJANA KEDOKTERAN** pada Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan banyak terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akit, M.P., selaku rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Tri Umiana Soleha, S.ked., M. Kes., selaku Pembimbing Utama yang telah membimbing saya dengan sebaik-baiknya, menuntun dan mengajari saya dalam banyak hal yang saya belum pahami, dengan segala kesibukannya beliau masih mau dan menyempatkan diri untuk membimbing saya dalam menyelesaikan skripsi ini;

4. dr. Novita Carolia, M. Sc selaku Pembimbing kedua, saya ucapkan terimakasih atas kesediaan waktu dan tenaga yang beliau berikan untuk bimbingan dan saran serta masukan dan nasihat saat penulisan skripsi, dan banyak sekali ilmu serta pengalaman yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
5. Prof. Dr. dr Efrida Warganegara, S.ked, M.kes., Sp.MK., selaku Penguji Utama, Pembahas dan Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terimakasih atas waktu dan ilmu yang telah diberiksan dalam proses pembuatan skripsi ini. Banyak sekali motivasi, kritik, saran membangun dan bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
6. dr. Mukhlis Imanto, S.ked., Sp.THT., selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan, nasihat, dan kesediaannya waktunya selama ini;
7. Seluruh Civitas Akademika FK Unila, atas pelajaran dan pengalaman yang diberikan selama perkuliahan yang sangat membantu dalam melaksanakan penelitian ini;
8. Teman-teman seperjuangan Endom15ium 2015 yang kebbaikannya tidak dapat saya ucapkan satu-persatu atas dukungan dan bantuannya selama ini;
9. Kepada teman-teman yang pernah menjadi satu kelompok Tutorial dan CSL, terimakasih atas pengalaman dan cerita-cerita yang diberikan selama masa perkuliahan sebagai bentuk dukungan dan hiburan satu-sama lain;
10. Kepada Natasya Aurum yang telah menjadi teman seperjuangan skripsi ini, terimakasih untuk bersedia saling memberi saran, salingmenyemangati dan saling mendengarkan keluh kesah penulis.

11. Kepada Yuki Chiba dan Uli Chelsea teman sedari SMA yang telah menjadi sahabat, selalu menemani dan motivasi untuk dapat lulus sarjana tepat waktu;
12. Kepada teman-teman *Doctor soon* Ayu Agustira, Adillah Afrilia SP, Frigandra Syahputri, Rindu Bunga Putri, dan Aulia Dita Maurizka. Terimakasih banyak atas waktu, keringat dan air mata kalian selama kurang lebih 3,5 tahun perkuliahan ini. Menemani dalam susah, senang, duka dan kesulitan dalam menjalani masa perkuliahan ini;
13. Terimakasih penulis ucapkan secara khusus pada Anjani Putri yang selama ini telah menjadi pendukung terbesar dalam menjalani perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terimakasih telah menjadi pendengar yang baik, pemberi nasihat, melindungi selama masa perkuliahan, sahabat dan keluarga selama ini. Semua dukungan, bantuan, motivasi, kritik, saran dan pengertian yang diberikan sangat membantu dalam menjalani kehidupan yang sulit selama perkuliahan. Tanpa dukunganmu penulis tidak akan dapat sampai pada titik ini;
14. Kepada Mama, Papa, Adek Rizky, dan adik bungsuku Ikhsan, terimakasih telah menjadi motivasi terbesar untuk dapat terus kuliah dengan baik agar segera menjadi dokter. Terimakasih pada Mama dan Papa yang telah lelah bekerja keras demi membiayai aku kuliah, memberikan ilmu dan pengalaman terbaik, nasihat terbaik demi untuk mencapai cita-cita menjadi dokter. Skripsi ini aku persembahkan sebaik-baiknya untuk Mama dan Papa;

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi semoga skripsi yang sederhana ini berguna dan bermanfaat bagi setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, Januari 2019
Penulis,

Ghazlina Winanda Putri Edwin

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|----------------|
| DAFTAR ISI | i |
| DAFTAR TABEL | iii |
| DAFTAR GAMBAR | iv |
| DAFTAR LAMPIRAN | v |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 5 |
| 1.4 Manfaat penelitian..... | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 7 |
| 2.1.1 Klasifikasi, Morfologi dan Sifat Pertumbuhan | 7 |
| 2.1.2 Patogenitas <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 8 |
| 2.2 <i>Extended-spectrum β-lactamase (ESBL)</i> | 9 |
| 2.2.1 Bakteri penghasil ESBL..... | 10 |
| 2.2.2 Jenis enzim ESBL..... | 10 |
| 2.3 Antibiotik | 11 |
| 2.3.1 Sefalosporin..... | 12 |
| 2.3.2 Meropenem..... | 15 |
| 2.4 Resistensi Antibiotik | 16 |
| 2.5 Identifikasi mikroorganisme | 18 |
| 2.6 Uji Resistensi..... | 19 |
| 2.7 Kerangka Teori..... | 21 |
| 2.8 Kerangka Konsep | 22 |
| BAB III METODE PENELITIAN | |
| 3.1 Desain Penelitian..... | 23 |
| 3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian..... | 23 |
| 3.3 Subjek Penelitian..... | 23 |
| 3.3.1 Populasi dan Sampel Penelitian..... | 23 |
| 3.3.2 Besar Sampel | 24 |
| 3.4 Variabel Penelitian | 24 |

| | | |
|--|-----------------------------------|----|
| 3.5 | Prosedur Penelitian..... | 24 |
| 3.6 | Teknik Pengambilan Data | 25 |
| 3.7 | Pengolahan dan Analisis Data..... | 25 |
| 3.7.1 | Pengolahan Data | 25 |
| 3.7.2 | Analisis Data..... | 26 |
| 3.8 | Definisi Operasional..... | 26 |
| 3.9 | Alur Penelitian..... | 28 |
| 3.10 | Etika Penelitian | 28 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | | |
| 4.1 | Hasil Penelitian. | 29 |
| 4.2 | Pembahasan | 31 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | | |
| 5.1 | Kesimpulan..... | 36 |
| 5.2 | Saran..... | 36 |
| DAFTAR PUSTAKA | | |
| LAMPIRAN | | |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|---------|
| 1. Klasifikasi Sefalosprin (Kemenkes, 2011)..... | 13 |
| 2. Definisi Operasional..... | 27 |
| 3. Persentase pola resistensi bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i> tahun Januari - Desember 2017..... | 30 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| 1. Kerangka Teori..... | 21 |
| 2. Kerangka Konsep | 22 |
| 3. Alur Penelitian | 28 |
| 4. Gambar 4. Grafik Persentase Resistensi Antibiotik Terhadap <i>Klebsiella pneumoniae</i> Tahun 2017..... | 30 |

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Data pola resistensi antibiotik terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*
- Lampiran 2 Jumlah bakteri *Klebsiella pneumoniae* selama tahun 2017
- Lampiran 3 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Januari 2017
- Lampiran 4 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Februari 2018
- Lampiran 5 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Maret 2017
- Lampiran 6 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* April 2017
- Lampiran 7 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Mei 2017
- Lampiran 8 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Juni 2017
- Lampiran 9 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Juli 2017
- Lampiran 10 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Agustus 2017
- Lampiran 11 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* September 2017
- Lampiran 12 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Oktober 2017
- Lampiran 13 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* November 2017
- Lampiran 14 Persentase pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* Desember 2017

Lampiran 15. Persetujuan Etik

Lampiran 16. Penjelasan Penelitian

Lampiran 17. Dokumentasi Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling utama di negara-negara berkembang salah satunya Indonesia. Angka kejadian penyakit infeksi bakteri pada tingkat layanan Rawat Inap Tingkat Lanjut sampai dengan Desember 2014 mencapai 148.703 kasus (Kemenkes RI 2015).

Menurut hasil survei pada tahun 2007 oleh Kesehatan Rumah Tangga, penyebab utama kematian di Indonesia salah satunya disebabkan oleh infeksi yaitu berjumlah 28,1% lalu diikuti dengan kematian yang disebabkan oleh penyakit vaskuler berjumlah 18,9%, dan 15,7% yang disebabkan oleh penyakit pernapasan (Putri, Kapantow and Kawengian, 2015).

Infeksi saluran nafas merupakan infeksi yang paling sering terjadi pada populasi dengan rata-rata 9,3% pada wanita di atas 65 tahun dan 2,5-11% pada pria di atas 65 tahun lalu diikuti oleh infeksi saluran kemih (ISK) (Chan *et al.*, 2013).

Di Indonesia, pneumonia merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah kardiovaskuler dan tuberkulosis (Anonima, 2010). *Klebsiella sp* merupakan penyebab terbesar dari infeksi saluran pernapasan akut bagian bawah (Lelo, 1989).

Dari berbagai survei yang telah dilakukan di Jakarta dan Malang dapat diketahui bahwa penyebab infeksi saluran nafas yang diambil dari bahan sputum rata-rata hasilnya adalah bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Telah ditemukan 44,4 % kasus pneumonia di Jakarta dan 19,4% kasus pneumonia di Malang yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* (Joko Susil, 2004).

Klebsiella pneumoniae dapat menginfeksi saluran pernapasan terutama paru-paru, *nasal mucosa atrophy* dan *rhinoscleroma*, selain itu dapat pula menginfeksi saluran kemih. Sumber utama penyebaran bakteri ini adalah feses dan juga dapat melalui bahan yang terkontaminasi bakteri *Klebsiella pneumoniae* (Sugoro and Windusari, 2008).

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri patogen yang paling sering menyebabkan infeksi di antara bakteri enterik Gram negatif lainnya. Basilus Gram negatif biasanya dihubungkan dengan mortalitas tinggi yang diperparah dengan terjadinya resistensi terhadap antibiotik di beberapa rumah sakit (Dipiro *et al.*, 2005).

Surveilans global yaitu *World Health Organization* melaporkan bahwa *Klebsiella pneumoniae* termasuk salah satu dari sembilan bakteri yang menjadi perhatian dalam resistensi terhadap antibiotik (Putu *et al.*, 2017). *Klebsiella* sp merupakan patogen utama penghasil *extended spectrum β -lactamase* (ESBL) terkait dengan meningkatnya insidensi resistensi antibiotik di rumah sakit (Superti, Augusti and Zavascki, 2009). *Extended spectrum β -lactamase* (ESBL) merupakan enzim yang dapat menghidrolisis penicillin, sefalosporin

generasi I, II, III dan aztreonam (kecuali cephamycin dan carbapenem). (Paterson and Bonomo, 2005).

Sejak ditemukannya bakteri penghasil ESBL pada tahun 1983 hingga sekarang, angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL semakin meningkat di seluruh dunia (Tumbarello *et al.*, 2010). ESBL juga telah terbukti menyebabkan meningkatnya angka resistensi antibiotik sehingga terjadi tingginya mortalitas, lamanya perawatan dan beban ekonomis (Agnes 2017). Meningkatnya mortalitas berkaitan dengan terapi antibiotik yang tidak tepat terhadap bakteri penghasil ESBL (Tuon *et al.*, 2011).

Antibiotik adalah obat yang paling sering dipergunakan untuk pengobatan infeksi bakteri, dengan kemajuan teknologi, jumlah dan jenis antibiotik yang bermanfaat secara klinis makin meningkat, sehingga diperlukan ketepatan yang tinggi dalam memilih antibiotik (Brooks *et al.*, 2013). Dikarenakan meningkatnya resistensi antibiotik bakteri *Klebsiella*, carbapenem merupakan antibiotik pilihan yang efektif untuk infeksi bakteri *Klebsiella sp.* Salah satu antibiotik berspektrum luas yang termasuk dalam golongan carbapenem adalah meropenem (Afifah, 2018).

Jika pemilihan antibiotik yang kurang tepat dapat terjadi resistensi bakteri dan efektifitas antibiotik yang rendah. Maka dari itu resistensi bakteri terhadap antibiotik telah menjadi masalah besar didunia karena infeksi bakteri yang resisten sangat membahayakan nyawa pasien, akibatnya menjadi sulit untuk

diobati dan membuat pelayanan kesehatan menjadi lebih mahal (Desrini, 2015).

Banyak hasil yang beragam dalam penelitian pola resistensi isolat Bakteri *Klebsella. sp* terhadap antibiotik. Pada Maret 2013, Dewi melakukan penelitian pola resistensi antibiotik di Semarang Jawa Tengah dan mendapatkan hasil yaitu sudah terjadinya resistensi antibiotik keseluruhan terhadap *Klebsella. sp* dan didapatkan amoxicilin-clavulanic acid, cefotaxime terjadi *multi drug resistant* yaitu sebesar 100%, trimethoprim-sulfamethoxazole 60%, chloramphenicol 40%, gentamicin 40%, ciprofloxacin 20%. Sedangkan menurut Sikarwar dan Batra pada tahun 2011 di India sudah terjadi 60 % bakteri *Klebsiella* resisten terhadap antibiotic (Dewi, 2013; Sikarwar and Batra, 2011).

Berdasarkan pembahasan diatas maka perlu untuk dilakukan penelitian terhadap pola resistensi antibiotik bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap beberapa antibiotik yaitu antibiotik sefalosporin generasi III dan meropenem di Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung selama tahun 2017.

1.2 Rumusan Masalah

Dari penelitian ini masalah yang didapatkan:

Bagaimanakah pola resistensi antibiotik sefalosporin generasi III dan meropenem pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Bandar Lampung selama tahun 2017?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

Tujuan umum:

Mengetahui pola resistensi antibiotik sefalosporin golongan III dan meropenem pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Bandar Lampung tahun 2017.

Tujuan khusus:

1. Mengetahui pola resistensi antibiotik sefalosporin golongan III pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Bandar Lampung tahun 2017.
2. Mengetahui pola resistensi antibiotik meropenem pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Bandar Lampung tahun 2017.

1.4 Manfaat penelitian

Dari penelitian ini dapat memberikan informasi:

a. Bagi Peneliti:

1. Sebagai bahan acuan dalam perencanaan maupun evaluasi penelitian lainnya.
2. Dapat mengetahui antibiotik mana yang lebih efektif untuk penyakit yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae*.

b. Bagi masyarakat:

Pola resistensi isolat *Klebsiella pneumoniae* di Bandar Lampung diharapkan menjadi sumber informasi masyarakat untuk membantu pemilihan terapi antimikroba.

c. Bagi petugas kesehatan

Memberikan informasi tambahan mengenai resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik yang sering digunakan, serta masukan dalam melakukan evaluasi mutu pelayanan khususnya pemakaian antibiotik agar penggunaannya dapat rasional.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri gram negatif yang memiliki kapsul besar sehingga pada saat dikultur koloninya terlihat sangat mukoid. Bakteri ini berukuran 2,0 – 3,0 x 0,6 μm , dan merupakan flora normal yang ada pada saluran usus dan pernafasan, hidup fakultatif anaerob. *Klebsiella pneumoniae* menyebabkan infeksi pada paru-paru misalnya pneumonia, infeksi saluran kemih, dan sepsis pada penderita dengan daya tahan tubuh yang lemah (Brooks *et al.*, 2013).

2.1.1 Klasifikasi, Morfologi dan Sifat Pertumbuhan

Klasifikasi ilmiah:

Domain : Bacteria
Phylum : Proteobacteria
Class : Gammaproteobacteria
Ordo : Enterobacteriales
Family : Enterobacteriaceae
Genus : *Klebsiella*
Species : *Klebsiella pneumoniae*.

Klebsiella pneumoniae berbentuk batang pendek dan memiliki kapsul, tetapi tidak membentuk spora. *Klebsiella pneumoniae* tidak memiliki flagel sehingga tidak mampu bergerak namun mampu memfermentasikan karbohidrat, membentuk asam dan gas dan juga mampu memfermentasikan laktosa. Berdasarkan kebutuhannya akan oksigen *Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri fakultatif anaerob. Bakteri ini memiliki pertumbuhan yang mukoid, kapsul polisakarida yang besar dan tidak motil (Tarina, 2010).

2.1.2 Patogenitas *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae merupakan salah satu kelompok spesies paling umum yang dapat menghasilkan *Enzim Extended Spectrum B-lactamase* (ESBL) (Grady *et al.*, 2005). Enzim ini dapat menghidrolisa cincin B-lactam dari antibiotik sehingga dapat terjadi resistensi antibiotik (Paterson and Bonomo, 2005).

Terdapat dua antigen pada *Klebsiella pneumoniae* yaitu antigen K dan O untuk meningkatkan patogenitas klebsiella itu sendiri. Antigen O adalah bagian terluar dari lipopolisakarida (LPS), sedangkan antigen K adalah polisakarida pada kapsul bakteri (CPS). Terdapat delapan serotipe untuk antigen O dan 77 untuk antigen K (Follador, 2016).

Klebsiella pneumoniae dapat menyebabkan nekrosis pada paru-paru, pneumonia, dan juga dapat menyebabkan infeksi pada saluran kemih. Pada orang normal terdapat 5% bakteri *Klebsiella* pada manusia sehat. Pneumonia adalah suatu peradangan parenkim paru yang berhubungan

dengan pengisian cairan didalam alveoli yang disebabkan karena adanya agen infeksius yang mengganggu saluran napas. Dengan demikian bakteri flora normal endogen menjadi patogen ketika memasuki saluran pernapasan. Pneumonia adalah sebuah penyakit pada paru-paru (Weber, 2010).

Selain menjadi penyebab utama infeksi, saluran pernapasan, *Klebsiella pneumonia* juga dapat menyebabkan pielonefritis akut pada wanita hamil dengan kelainan saluran kemih (Sikarwar and Batra, 2011).

2.2 *Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)*

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) adalah enzim yang dapat menghidrolisis sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam di karenakan ESBL adalah enzim β -laktamase yang telah termutasi dan dapat menyebabkan peningkatan aktivitas enzimatik β -laktamase. *ESBL* diproduksi oleh gen yang berlokasi pada plasmid sehingga bakteri yang memproduksi *ESBL* perlu diwaspadai karena bakteri tersebut dapat dengan mudahnya berpindah ke bakteri lain, dan seringkali juga membawa gen resisten terhadap antibiotika lain seperti aminoglikosida, quinolon dan *co-trimoxazole*, sehingga menyebabkan sulit untuk mencari alternatif terapi. (Jensen *et al.*, 2006). Enzim ini memiliki kemampuan untuk menonaktifkan antibiotik betalaktam yang mengandung kelompok oxyimino seperti oxyimino-sefalosporin (contoh seftazidim, seftriakson, sefotaksim) serta oxyimino-monobaktam (aztreonam) yang diperantarai plasmid (Al-Jasser, 2006).

Selain penggunaan antibiotika secara berlebihan, pasien dengan penyakit berat dan LOS (*Length of Stay*) yang lama dan dirawat dengan alat-alat medis yang

sifatnya invasif (kateter urin, kateter vena dan *endotracheal tube*) untuk waktu yang lama juga merupakan risiko tinggi untuk terinfeksi oleh bakteri penghasil ESBL (Agno, 2010).

2.2.1 Bakteri penghasil ESBL

Enzim ESBL dapat ditemukan pada berbagai macam bakteri Gram batang negatif, namun sebagian besar strain yang mengekspresikan enzim ini berasal dari famili Enterobacteriaceae. *Klebsiella pneumonia* tampaknya tetap menjadi produsen enzim ESBL utama. Selain *Klebsiella pneumonia* bakteri lain adalah bakteri *Escherichia coli* dan akhir-akhir ini *Salmonella sp* memiliki insidensi yang meningkat terhadap enzim ESBL. Produser enzim ESBL yang bukan family enterobacteriaceae relatif jarang kecuali *Pseudomonas aeruginosa* sebagai organisme yang paling utama. Telah dilaporkan pula bahwa *Acinetobacter spp*, *Burkholderia cepacia*, dan *Alcaligenes fecalis* juga produsen ESBL (Al-Jasser, 2006).

2.2.2 Jenis enzim ESBL

Enzim tipe SHV dan TEM adalah enzim dengan spektrum yang lebih sempit untuk menyerang beta laktam oxyimino baru karena berasal dari pergantian asam amino. Selain itu terdapat enzim CTX-yang berasal dari plasmid dan mempunyai kemampuan menyerang beta laktam dengan spektrum luas yang ditentukan oleh gen-gen kromosom (Livermore and Brown, 2001).

OXA beta lactamase adalah enzim ESBL selain SHV, TEM dan CTX yang sudah dikenal tetapi jarang ditemukan. Enzim ini juga dimediasi oleh plasmid. OXA beta laktamase dapat menghidrolisis oksasilin dan berhubungan dengan penisilin anti stafilokokus. Enzim beta lactamase seperti PER, VEB, dan GES dilaporkan sudah sangat jarang ditemukan terutama *pada P. aeruginosa* dan hanya didapati pada daerah geografis tertentu. Enzim ESBL lainnya seperti BES, SFO, dan TLA juga sudah cukup jarang ditemukan di Enterobacteriaceae (Livermore and Brown, 2001).

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) tipe TEM dan SHV dapat dideteksi dengan antibiotik seftazidim, tipe CTX dapat dideteksi dengan antibiotik sefotaksim, dan antibiotik sefpodoksim dapat berguna untuk mendeteksi ketiga tipe gen ESBL. Gen pembentuk TEM dan SHV ditemukan pada elemen genetik yang motil yaitu plasmid sehingga mudah disebarkan (Livermore and Brown, 2001).

2.3 Antibiotik

Antimikroba adalah obat yang digunakan untuk memberantas infeksi mikroba pada manusia. Sedangkan antibiotika adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (khususnya dihasilkan oleh fungi) atau dihasilkan secara sintetik yang dapat membunuh atau menghambat perkembangan bakteri dan organisme lain (Bari, 2008)

Antibiotik bisa diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase),

basitrasin, dan vankomisin. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid. Dan mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin (Kemenkes, 2011).

Antibiotik yang termasuk bakteriostatik adalah sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetropim, linkomisin, asam paraminosalisilat dan lain-lain, sedangkan antibiotik yang termasuk golongan bakterisida adalah penisilin, sefalosporin, kotrimoksazol, rifampisin, isoniazid, aminoglikosida dan lain-lain. Dalam penggunaan antibiotik yang bersifat bakteriostatik lebih berhasil dalam pengobatan karena bersifat menghambat peningkatan jumlah bakteri dalam populasi sehingga mekanisme pertahanan tubuh dapat menangani infeksi bakteri, namun pada pasien dengan gangguan sistem imun, antibiotik yang bersifat bakterisida lebih banyak dipilih karena kemampuannya dalam membunuh bakteri (Istiantoro and Gan, 2012).

2.3.1 Sefalosporin

Sefalosporin C adalah antibiotik yang ditemukan oleh Giuseppe Brotzu pada tahun 1945 antibiotik ini merupakan antibiotik golongan β -laktam yang dihasilkan oleh kapang *Cephalosporium acremonium* (Jobanputra and Vasait, 2015). Sefalosporin C memiliki aktivitas antibakteri moderat dengan konsentrasi hambat minimum antara 25-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ untuk bakteri gram positif dan 12-25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ untuk bakteri gram negatif sehingga tidak potensial untuk pengobatan (Pollegioni, Rosini and Molla, 2013). Robert

Morin telah menemukan proses kimia untuk mengubah sefalosporin C (CPC) menjadi asam 7- aminosefalosporanat (7-ACA) sebagai prekursor untuk turunan sefalosporin semisintetik (Pollegioni, Rosini and Molla, 2013).

Sefalosporin merupakan antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk terapi septikemia, pneumonia menghambat sintesis dinding sel mikroba (Jobanputra and Vasait, 2015).

Golongan sefalosporin dapat diklasifikasikan berdasarkan generasi yang terdiri dari generasi I, generasi II, generasi III, dan generasi IV seperti yang dijelaskan di tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Sefalosprin (Kemenkes, 2011)

| Generasi | Contoh | Aktivitas |
|-----------------|--|--|
| I | Sefaleksin Sefalotin Sefazolin Sefradin Sefadroksil | Antibiotik yang efektif terhadap Gram positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap Gram negatif |
| II | Sefaklor Sefamandol Sefuroksim Sefoksitin Sefotetan Sefmetazol Sefprozil | Aktivitas antibiotik Gram negatif yang lebih aktif daripada generasi I |
| III | Sefotaksim Seftriakson Seftazidim Sefiksim Sefoperazon Sefrizoksim Sefpodoksim Moksalaktam | Aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram positif dibandingkan generasi I, tapi lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain yang memproduksi beta laktamase. Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap P. Aeruginosa, tapi kurang aktif dibandingkan generasi III lainnya terhadap kokus Gram positif |
| IV | Sefepim Sefpirom | Aktivitas lebih luas dibandingkan generasi II dan tahan terhadap beta-laktamase |

Mekanisme kerja sefalosporin yaitu menghambat enzim transpeptidase, enzim transpeptidase adalah enzim yang berperan dalam tahap akhir sintesis lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri (Jarvis and Thompson, 2013).

Resistensi terhadap sefalosporin dapat terjadi karena penghancuran obat oleh betalaktamase, penetrasi kurang pada bakteri, timbulnya betalaktamase khusus selama pengobatan pada batang Gram negatif tertentu (strain Enterobakter, Serratia, Pseudomonas, kurangnya PBPs terhadap obat spesifik, gagalnya aktivasi enzim autolitik dalam dinding sel (Trevor, Katzung and Masters, 2007).

Salah satu contoh antibiotik sefalosporin generasi ke III yaitu Seftazidim yang merupakan derivat-thiazolyl berkhasiat kuat untuk Pseudomonas. Seftazidim digunakan untuk infeksi berat dengan bakteri tersebut, tersebut seperti saluran saluran kemih, obat ini sering pula dikombinasi dengan aminoglikosida. Seftazidim juga dapat digunakan profilaktik pada bedah prostat. Obat ini dapat bekerja mencapai SSP sehingga dapat juga digunakan untuk penyakit meningitis akibat infeksi dengan kuman Gram-negatif. Telah dilaporkan adanya masalah resistensi serius terhadap antibiotik ini akibat bakteri yang memproduksi *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL). Namun telah dikembangkan senyawa avibactam untuk menghindari hal ini tersebut agar dapat memblokir betalaktamase. Dosis seftazidim i.v. 2 dd 0,5-1 (Tjay, 2011)

Selain seftazidim, terdapat pula seftriakson (Rocephin) dengan sifat anti-laktamase dan anti-kuman Gram- negatif kuat kecuali *Pseudomonas* yang merupakan derivat-thiazolyl dari gen-3. Seftriakson memiliki setengah waktu paruh lebih panjang daripada sefalosporin lain, sehingga dapat diberikan satu kali sehari. Obat ini juga dapat digunakan pada gonore i.m. single dose 250 mg (Tjay, 2011).

Sefotaksim juga antibiotik golongan sefalosporin generasi III yang merupakan derivat thiazolyl (cincin-5 dengan atom N dan S) dari gen-3 (1980). Sefotaksim memiliki sifat anti-laktamase kuat dan anti *pseudomonas* sedang. Obat ini dapat digunakan pada infeksi dengan kuman Gram-negatif seperti pada gonore i.m. single dose 1g (Tjay, 2011).

2.3.2 Meropenem

Meropenem adalah antibiotik β -laktam baru dari golongan carbapenem. Meropenem relatif stabil terhadap dehidropeptidase-I (DHP-I) manusia sehingga tidak perlu diberikan inhibitor DHP-I seperti cilastatin. Meropenem merupakan antibiotik spektrum luas, dan lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan kurang aktif terhadap beberapa cocci Gram positif. Meropenem rentan terhadap beberapa β -laktamase yang penting secara klinis yang di eliminasi diginjal dengan waktu paruh sekitar 1 jam setelah pemberian intravena (IV). Monoterapi meropenem telah terbukti berkhasiat dalam pengobatan

berbagai infeksi pada orang dewasa dan anak-anak dan dapat diberikan dengan injeksi bolus IV, serta infus IV dan intramuskular (IM) injeksi.

2.4 Resistensi Antibiotik

Resistensi mempunyai arti yaitu pertumbuhan bakteri tidak lagi terhambat jika diberikan antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya. Berbeda dengan arti *multiple drugs resistance* yaitu resistensi terhadap dua atau lebih obat. Sedangkan *cross resistance* adalah resistensi suatu obat yang diikuti dengan obat lain yang belum pernah dipaparkan (*Brooks et al., 2013*).

Mekanisme yang bisa menyebabkan terjadinya resistensi obat pada mikroorganisme (*Brooks et al., 2013*):

1. Mikroorganisme menghasilkan enzim yang merusak obat aktif.

Contoh: *Staphylococcus* menghasilkan suatu laktamase yang merusak obat sehingga resisten terhadap penisilin G.

2. Mikroorganisme mengubah permeabilitas mereka terhadap obat.

Contoh: *Streptococcus* memiliki sawar permeabilitas alami terhadap aminoglikosida. Adanya sawar alami ini dapat diatasi secara parsial penambahan obat yang aktif terhadap dinding sel secara bersamaan, misalnya suatu penisilin. Resistensi terhadap amikasin dan terhadap beberapa aminoglikosida lain biasanya disebabkan oleh tidak permeabelnya membran bakteri terhadap obat.

3. Mikroorganisme membangun suatu jalur metabolik termodifikasi yang memintas reaksi yang dihambat oleh obat.

4. Mikroorganisme membentuk suatu enzim termodifikasi yang masih dapat dilakukan fungsi metabolisme tetapi lebih tidak dipengaruhi oleh obat.

Resistensi antibiotik terjadi apabila bakteri mempunyai kemampuan untuk menahan efek antibiotik yang dulunya masih bersifat sensitif terhadap efek tersebut sehingga antibiotik tidak lagi efektif dalam terapi. Apabila antibiotik mulai tidak efektif dalam menangani kasus infeksi, maka dikhawatirkan akan terjadi kegawatdaruratan kesehatan global. Pada beberapa dekade terakhir sering terjadi penyalahgunaan antibiotik yang menyebabkan munculnya strain bakteri resisten (Brooks *et al.*, 2013).

Penggunaan obat anti mikroba yang berlebihan khususnya pada pasien rawat inap di rumah sakit menyebabkan tertekannya organisme yang sensitif terhadap obat tersebut dalam flora usus dan pendukung pertumbuhan serta menetapnya bakteri resisten tiap obat yang meliputi *Enterobakter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, dan *Serratia*. Lingkungan rumah sakit yang tertutup juga menunjang transmisi organisme resisten tersebut melalui petugas rumah sakit, materi infesius, serta melalui kontak langsung (Brooks *et al.*, 2013).

Resistensi non-genetik adalah suatu keadaan bakteri yang tidak membelah atau pada stadium istirahat, sehingga bakteri tidak peka terhadap antibiotik. Atau dengan kata lain, antibiotik yang bekerja untuk membunuh bakteri pada saat aktif pembelahan maka populasi bakteri yang tidak berada pada fase pembelahan akan relatif resisten terhadap antibiotik tersebut. Resistensi non-genetik umumnya terjadi karena perubahan pada pertahanan tubuh bakteri itu sendiri atau perubahan struktur bakteri sehingga tidak sesuai lagi sebagai target

antibiotik. Misalnya *Mycobacterium tuberculosis* yang berada di dalam jaringan tidak akan membelah. Kemampuan bakteri menghilangkan struktur target dari antibiotika, contohnya adalah bakteri yang menghilangkan struktur dinding sel akan resisten terhadap antibiotika yang bekerja pada dinding sel. Bakteri yang menginfeksi di bagian tubuh yang tidak dapat dicapai oleh antibiotika akan resisten terhadap antibiotika. Sebagai contoh adalah resistensi *Salmonella typhi* oleh karena bakteri berada intraseluler (Grady *et al.*, 2005).

Resistensi genetik atau resistensi kromosomal adalah suatu keadaan mikroorganisme yang semula peka terhadap suatu antibiotik pada suatu saat dapat berubah sifat genetiknya menjadi tidak peka atau memerlukan konsentrasi yang lebih besar, ini terjadi karena mutasi spontan akibat mekanisme seleksi terhadap supresi oleh obat. Misalnya hilangnya reseptor PBPs (Penicillin Binding Proteins) terhadap antibiotika β lactam (Grady *et al.*, 2005). Resistensi ekstra kromosomal bakteri mengandung materi kinetik ekstra kromosomal yang disebut plasmid (Grady *et al.*, 2005).

2.5 Identifikasi mikroorganisme

Identifikasi bakteri gram negatif dilakukan dengan cara penanaman bakteri di media agar *Mac Conkey*. Setelah ditemukan koloni tertentu dari media selektif, dilakukan uji biokimia. Uji biokimia yang dilakukan yaitu akan dilakukannya uji TSIA bertujuan untuk mengetahui kemampuan bakteri dalam melakukan fermentasi glukosa, laktosa dan sukrosa, uji indol digunakan untuk melihat pembentukan indol oleh bakteri, dan uji sitrat menggunakan media *Simmon citrate* agar yang bertujuan untuk mengetahui kemampuan bakteri

dalam menggunakan natrium sitrat sebagai sumber utama metabolisme dan pertumbuhan yang ditandai dengan perubahan warna akibat suasana asam (Harti, 2015).

2.6 Uji Resistensi

Uji kepekaan bakteri terhadap obat antimikroba dapat dilakukan dengan metode utama yaitu metode dilusi atau difusi. Pemeriksaan dilakukan dengan cara menggunakan organisme tes standar yang sesuai dan sampel obat yang digunakan sebagai pembanding. Metode tersebut dapat digunakan untuk memperkirakan potensi antibiotik dalam sampel atau kerentanan mikroba (Soleha, 2015).

Metode dilusi dibedakan menjadi dua teknik pengerjaan, yaitu teknik dilusi perbenihan cair dan teknik dilusi agar. Metode ini mengukur MIC (*minimal inhibitory concentration*) yang didapatkan dengan cara antimikroba yang dilarutkan kedalam media agar atau kaldu, kemudian ditanami bakteri yang akan dites. Setelah diinkubasi semalam, didapatkan jumlah substansi antimikroba yang diperlukan untuk mengambat pertumbuhan atau membunuh bakteri penguji (Soleha, 2015).

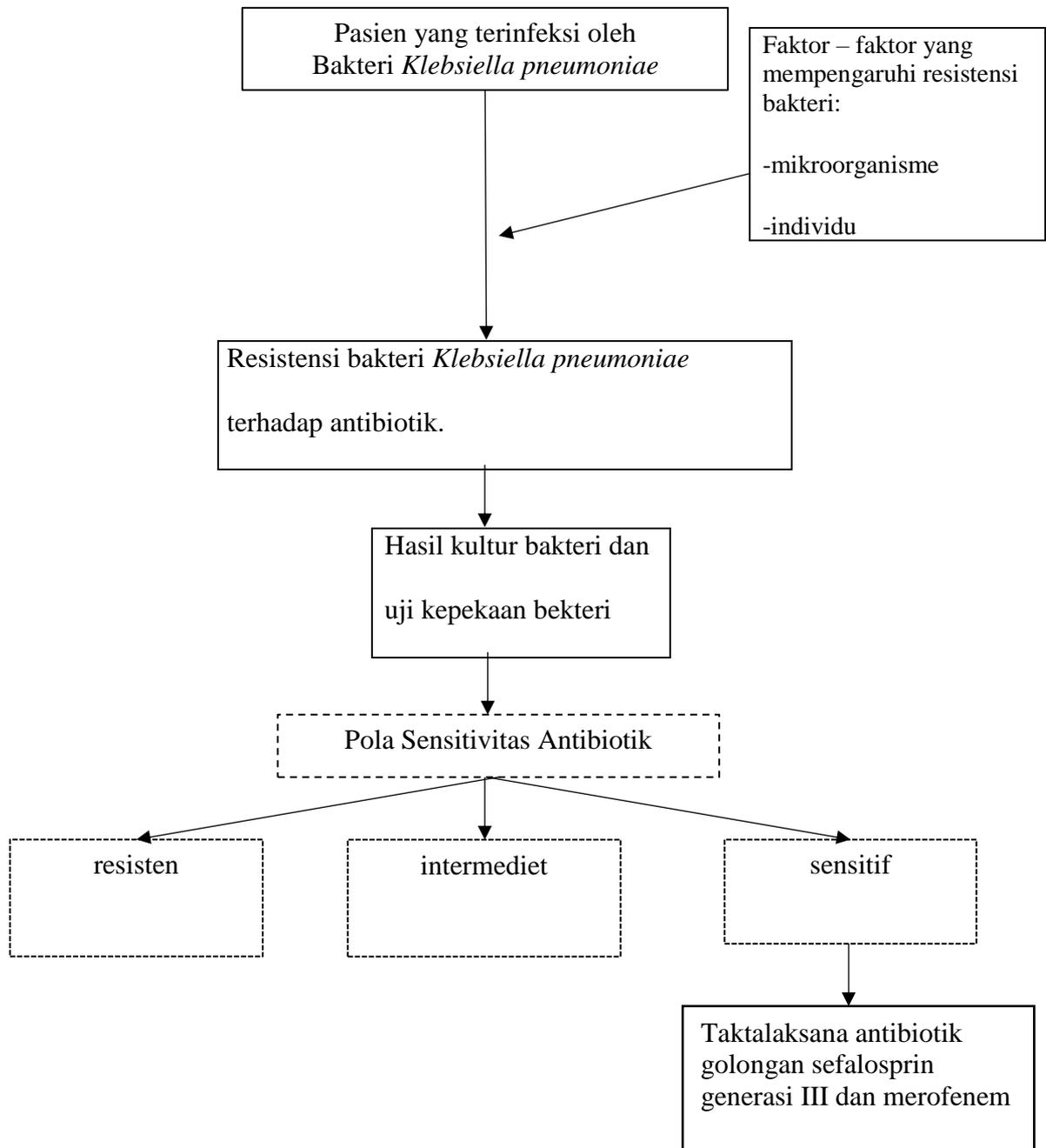
Dilusi perbenihan cair dibedakan menjadi dua yaitu makrodilusi dan mikrodilusi. Pada prinsipnya pengerjaannya sama tetapi hanya berbeda dalam volume. Untuk makrodilusi volume yang digunakan lebih dari 1 ml, sedangkan mikrodilusi volume yang digunakan 0,05 ml sampai 0,1 ml. Untuk menentukan MIC, dilakukan pengenceran antimikroba dilakukan penurunan konsentrasi setengahnya misalnya mulai dari 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25 $\mu\text{g/ml}$ konsentrasi

terendah yang menunjukkan hambatan pertumbuhan dengan jelas baik dilihat secara visual atau alat semiotomatis dan otomatis (Soleha, 2015).

Metode dilusi dilakukan dengan cara pembenihan agar yang diberikan antibiotik dan agar untuk control tanpa penambahan antibiotik. Konsentrasi terendah antibiotik yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri merupakan MIC antibiotik yang diuji. MBC adalah konsentrasi terendah antimikroba yang dapat membunuh 99,9% pada biakan selama waktu yang ditentukan. Penentuan konsentrasi minimum antibiotik yang dapat membunuh bakteri/*minimum bactericidal concentration* (MBC) dilakukan dengan menanam bakteri pada perbenihan cair yang digunakan untuk MIC ke dalam agar kemudian diinkubasi semalam pada 37⁰C. MBC adalah ketika tidak terjadi pertumbuhan lagi pada agar (Soleha, 2015).

Metode difusi adalah metode yang paling banyak digunakan. Kertas cakram mengandung sejumlah obat tertentu antimikroba ditempatkan pada media solid yang telah ditanami organisme yang akan diuji secara merata dipermukaannya. Setelah di inkubasi, terbentuk zona diameter mengelilingi kertas cakram tersebut dan akan diukur sebagai nilai kekuatan hambat obat terhadap organisme yang diuji. Hasil dari tes kepekaan, mikroorganisme diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu sensitif, intermediet, dan resisten. Ukuran zona jernih dipengaruhi oleh kecepatan difusi antimikroba, derajat sensitifitas mikroorganisme, dan kecepatan pertumbuhan bakteri. Zona hambat cakram antimikroba pada metode difusi berbanding terbalik dengan MIC. Semakin luas zona hambat, maka semakin kecil konsentrasi daya hambat minimum MIC (Soleha, 2015).

2.7 Kerangka Teori



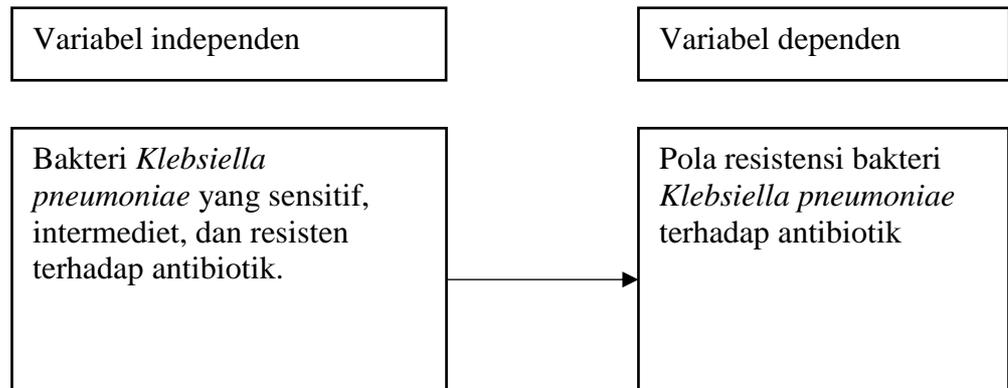
Ket:

□ : tidak diteliti

□ : diteliti

Gambar 1. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik yang menggunakan data deskriptif yaitu data rekam medis. Selain itu penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, desain ini memiliki tiga ciri khas yaitu ada dimensi waktu, ada dan, dan kelompok dipilih berdasarkan perbedaan. Desain cross-sectional hanya mengukur perbedaan di antara berbagai orang, subyek atau fenomena, bukan proses perubahan yang bertujuan untuk mengetahui pola resistensi antibiotik dari tahun ke tahun.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung pada periode September-Oktober tahun 2018.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian meliputi data test sensitifitas *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sefalosporin generasi III yang diambil dengan *total sampling* yaitu mengambil seluruh data yang terdapat di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

a. Kriteria inklusi

Data test sensitifitas *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sefalosproin generasi III yang dilakukan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan tahun 2017.

b. Kriteria eksklusi

Data yang tidak terbaca atau rusak.

3.3.2 Besar Sampel

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan teknik pengambilan sampel dengan menggunakan total sampling. Menurut arikunto pada tahun 2006 total sampling adalah pengambilan sampel yang sama dengan jumlah populasi yang ada.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas penelitian adalah bakteri *Klebsiella pneumoniae* yang sensitif, intermediet, dan resisten terhadap antibiotik sedangkan variabel terikat penelitian adalah pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik.

3.5 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian yang dilakukan adalah:

1. Menentukan subjek penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Mengambil data sekunder dari UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung.
3. Mendapatkan pola kepekaan *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sefalosporin generasi III dan meropenem.

4. Melakukan analisa mengenai *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sefalosporin generasi III dan meropenem.

3.6 Teknik Pengambilan Data

1. Instrumen Penelitian

Pada penelitian kali ini digunakan data sekunder yang didapatkan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung.

2. Prosedur Penelitian

- a. Menyerahkan surat izin penelitian kepada pihak UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung.
- b. Setelah menerima persetujuan peneliti meminta data pasien yang berasal dari sekunder di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung.
- c. Menyeleksi data pasien sesuai dengan kriteria inklusi penelitian.
- d. Mengumpulkan dan menganalisis data.

3.7 Pengolahan dan Analisis Data

3.7.1 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diolah menggunakan program aplikasi komputer. Kemudian, proses pengolahan data menggunakan program komputer ini terdiri beberapa langkah yang pertama adalah koding yaitu untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis yang kedua yaitu *data entry* atau memasukkan data kedalam computer lalu dilakukannya verifikasi dengan memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah

dimasukkan kedalam computer dan dilakukannya *output computer* yaitu hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak.

3.7.2 Analisis Data

Data yang didapat dari penelitian ini dikumpulkan berdasarkan pengamatan dengan analisis univariat sehingga didapatkan persentase Resisten, *Intermediate*, dan Sensitif dari bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sefalosporin generasi III dan meropenem tahun 2017. Data tersebut selanjutnya dihitung persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang digunakan dan disajikan dalam grafik untuk melihat kecenderungan peningkatan atau penurunan dari tahun ke tahun.

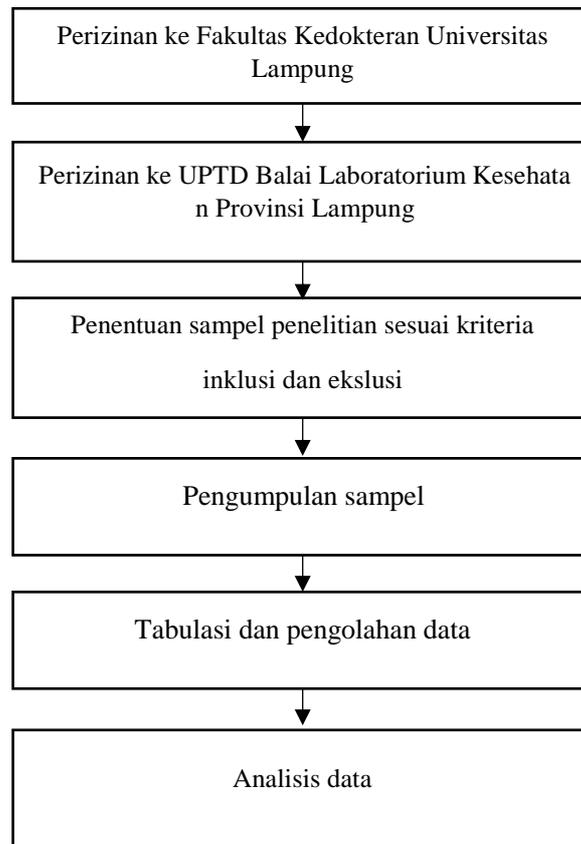
3.8 Definisi Operasional

Untuk memudahkan pelaksanaan penelitian agar tidak menjadi terlalu luas maka dibuat definisi operasional dan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Definisi Operasional

| Variable | Definisi | Alat ukur | Cara ukur | Hasil | Skala |
|--|--|---------------------------|------------------|---|--------------|
| Bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i> (variable independent) | Bakteri patogen penyebab infeksi di Bandar Lampung | Data sekunder rekam medik | Deskriptif | Positif | Nominal |
| Pola sensitivitas bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i> terhadap beberapa antibiotik sefalosporin generasi III. -Sefadroksil -Seftriakson -Ceforoxime -Cefixime -Cefazholin -Chefalotin -Ceftazidime -Cefotaxime dan Meropenem (variable dependent) | Daya hambat antibiotik terhadap bakteri. | Data sekunder rekam medik | deskriptif | Zona Hambat: -Sensitif: Zona hambat antibiotik menunjukkan bakteri dapat dibunuh - Intermediet: Zona hambat antibiotik menunjukkan bakteri dapat dihambat pertumbuhannya - Resisten: Zona hambat antibiotik menunjukkan bakteri tidak terpengaruh dengan adanya antibiotik | Kategorik |

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini menggunakan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik Nomor: 082/UN26.18/PP.05.02.00/2019. Peneliti menjamin hak-hak pasien dengan terlebih dulu melakukan *inform consent* sebelum mendapatkan sampel. Pasien berhak menolak atau tidak bersedia menjadi subjek penelitian.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Prevalensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* di Laboratorium Kesehatan Daerah Lampung selama tahun 2017 sebanyak 94 isolat bakteri.
2. Pola resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik tertinggi di Bandar Lampung adalah pada antibiotik Cefadroksil (CFR) dan Cephazolin (KZ) sebesar 91,4 % dan 85,5% dan terendah pada antibiotik Ceftazidime (CAZ) sebesar 55,4 %
3. Pola resistensi *Klebsiella pneumoniae* antibiotik yang mempunyai tingkat sensitifitas tertinggi di Bandar Lampung yaitu Meropenem (ME) sebesar 95,6%.

5.2 Saran

1. Bagi petugas kesehatan

Dalam pemilihan pengobatan harus dengan rasional yaitu tepat indikasi, tepat penderita, tepat obat dan tepat dosis.

2. Pada peneliti

Selanjutnya untuk melanjutkan penelitian pola kepekaan dari tahun ke tahun agar dapat dipantau pola resistensi setiap tahunnya.

3. Pada masyarakat

Agar menggunakan antibiotika tidak secara bebas, tetapi sesuai indikasi dan aturan penggunaannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adisasmito, A. W. 2006. Penggunaan Antibiotik pada Terapi Demam Tifoid Anak di RSAB Harapan Kita. *Sari Pediatri*. 8(3):hlm 174–180.
- Agno Pajariu. 2010. Infeksi Oleh Bakteri Penghasil Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Di RSUP Dr. Kariadi Antibiotik, Faktor Risiko Terkait Penggunaan.
- Al-Jasser, A. M. 2006. *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim – sulfamethoxazole: an increasing problem. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. doi: 10.1186/1476-0711-5-Received.
- Amin, L. Z. 2014. *Pemilihan Antibiotik yang Rasional*, Jakarta: Medicinus.
- Bari, S. 2008. A Challenge In Chemotherapy. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*.
- Brooks, G. F. et al. 2013. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*, 26th Edition. *Journal of Chemical Information and Modeling*. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Chan, W. W. et al. 2013. The characteristics of *Klebsiella pneumoniae* that produce KPC-2 imported from Greece. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.003.
- Desrini, S. 2015. Resistensi Antibiotik, Akankah Dapat Dikendalikan. *Jkki*. 6(4): hlm 5–7.
- Dwi Prahasto. 2005. Kebijakan untuk minimal risiko terjadinya resistensi bakteri di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit JMPK. Vol.08/No.04/Desember.
- Grady, C. et al. 2005. An analysis of U.S. practices of paying research participants. *Contemporary Clinical Trials*. doi: 10.1016/j.cct.2005.02.003.
- Istiantoro, Y. H. and Gan, V. H. S. 2012. Farmakologi dan Terapi in Penisilin, Sefalosporin dan Atibitik Betalaktam Lainnya. 34(9):481-8.

- Jarvis, G. E. and Thompson, A. J. 2013. A golden approach to ion channel inhibition. Trends in Pharmacological Sciences. doi: 10.1016/j.tips.2013.07.004.
- Jensen, L. B. et al. 2006. First description of an oxyimino-cephalosporin-resistant, ESBL-carrying *Escherichia coli* isolated from meat sold in Denmark. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. doi: 10.1093/jac/dkl048.
- Kemenkes RI. 2011. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta:Kementerian Kesehatan
- Jobanputra, A. H. and Vasait, R. D. 2015. Cephalosporin C acylase from *Pseudomonas* species: Production and enhancement of its activity by optimization of process parameters. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. doi: 10.1016/j.bcab.2015.06.009.
- Livermore, D. M. and Brown, D. F. 2001. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. The Journal of antimicrobial chemotherapy. doi: 10.1093/jac/48.suppl_1.59.
- Ludden, C. et al. 2015. Colonisation with ESBL-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility over one year. BMC Infectious Diseases. doi: 10.1186/s12879-015-0880-5.
- Nimas Tika Inas Tarina, Sri Agung Fitri Kusuma. 2015. Deteksi Bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Farmaka: 15(2)
- Nurmala. IGN Virgiandhy. Andriani. Delima F. Liana. 2015. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013 Departemen Bedah, RSUD dr. Soedarso:(3)5
- Paterson, D. L. and Bonomo, R. A. 2005. Extended-Spectrum beta-Lactamases: a Clinical Update. Clinical Microbiology Reviews. doi: 10.1128/CMR.18.4.657.
- Palilingan, Wulan. Billy. Fatimawali, Kepel. 2015. Uji Resistensi *Pseudomonas* sp yang diisolasi dari plak gigi terhadap merkei dan antibiotik amoksisilin. Jurnal e-Biomedik: (3)3
- Pollegioni, L., Rosini, E. and Molla, G. 2013. Cephalosporin C acylase: Dream and/or reality. Applied Microbiology and Biotechnology. doi: 10.1007/s00253-013-4741-0.
- Putri, M. S., Kapantow, N. and Kawengian, S. 2015. Hubungan antara riwayat penyakit infeksi dengan status gizi pada anak batita di Desa Mopusi Kecamatan Lolayan Kabupaten Bolaang Mongondow, Jurnal E-Biomedik (EBM).

- Putu, N. et al. 2017. Prevalensi Kelompok Gen bla CTX-M-1 pada *Klebsiella pneumoniae* di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. 6(2): hlm. 1–7.
- Sikarwar, A. S. and Batra, H. V. 2011. Prevalence of Antimicrobial Drug Resistance of *Klebsiella pneumoniae* in India. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*. doi: 10.7763/IJBBB.2011.V1.38.
- Soleha, T. U. 2015. Uji Kepekaan terhadap Antibiotik Susceptibility Test of Antimicroba. Uji kepekaan terhadap antibiotik. hlm. 3–7.
- Sugoro, I. and Tetriana, D. (2014) ‘KADAR PROTEIN *Klebsiella pneumoniae* HASIL PEMANASAN 65C’, 7(5): hlm. 40–44.
- Sugoro, I. and Windusari, Y. 2008. DOSIS INAKTIF DAN KADAR PROTEIN *Klebsiella pneumoniae* K5 HASIL IRADIASI GAMMA, 4(1), hlm. 60–68
- Superti, S. V, Augusti, G. and Zavascki, A. P. 2009. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. doi: S0036-46652009000400006 [pii].
- Tarina, nimas tika inas. 2010. DETEKSI BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*, 15(2):hlm. 119.
- Trevor, A. J., Katzung, B. G. and Masters, S. B. 2005. *Katzung & Trevor’s Pharmacology: Examination & Board Review. Basic & Clinical Pharmacology tenth edition tenth edition*. doi: 10.10360838581471.
- Tumbarello, M. et al. 2010. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. doi: 10.1128/AAC.00143-10.
- Utami, Eka Rahayu. 2011. Antibiotika, Resistensi Dan Rasionalitas. *El-Hayah*: (1)4. 191-198
- Weber, M. et al. 2010. Pneumonia Balita. *Buletin Jendela Epidemiologi*. doi: ISSN 2087-1546.