

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Di negara-negara berkembang, penyakit infeksi masih menempati urutan pertama dari penyebab sakit di masyarakat (Nelwan, 2002). Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi tersering kedua setelah infeksi saluran nafas atas yang terjadi pada populasi, dengan rata-rata 9.3% pada wanita di atas 65 tahun dan 2.5-11% pada pria di atas 65 tahun (Smyth, 2005). Infeksi saluran kemih merupakan infeksi nosokomial tersering yang mencapai kira-kira 40-60% (Naber, 2004).

*Escherichia coli* merupakan bakteri patogen utama infeksi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap. Sekitar 85% penyebab ISK (Infeksi Saluran Kemih) dan sekitar 50% infeksi nosokomial di masyarakat penyebabnya adalah *Escherichia coli* (Karowsky, *et al.*, 2010).

Berdasarkan data pola kuman dan resistensi dari isolat urin pada 3 tempat berbeda di Indonesia yaitu Jakarta (Bagian Mikrobiologi & Bagian Patologi Klinik FKUI-RSCM), Bandung (Bagian Patologi Klinik Sub Bagian Mikrobiologi RS Hasan Sadikin) dan Surabaya (Bagian Mikrobiologi RS Soetomo), jumlah kuman yang didapat dari periode 2002-2004, infeksi oleh *E. coli* merupakan yang terbanyak ditemukan yaitu sebanyak 34,85% diikuti dengan *Klebsiella sp* (16,63%) dan *Pseudomonas sp* (14,95%).

Antibiotik jenis penicillin, cephalosporin, monobactam dan carbapenem merupakan antibiotik golongan betalaktam, karena memiliki cincin beta-laktam pada strukturnya. Semua antibiotik jenis beta-laktam bersifat bakteriosidal. Mekanismenya adalah dengan cara menyatu pada *penicillin-binding proteins* (PBPs), sehingga membuatnya tidak aktif. Proses inaktivasi ini mencegah PBPs menyatu dengan *peptidoglycan*, mengakibatkan dinding sel menjadi lemah, sehingga dinding sel bakteri pecah (Willey.,*et al*, 2008).

Antibiotika golongan sefalosporin generasi ke-3 telah digunakan secara luas pada pengobatan berbagai penyakit infeksi. Juga digunakan pada pengobatan ISK (Infeksi Saluran Kemih). Hal ini disebabkan karena spektrum aktivitas anti bakterinya yang cukup luas, mencakup bakteri Gram negatif dan Gram positif (Saepudin, 2007).

Cephalosporin generasi ketiga memiliki aktifitas lebih kuat dan lebih luas dari generasi sebelumnya terhadap kuman Gram-negatif. Digunakan secara parenteral pada infeksi serius yang resisten terhadap amoksisilin dan sefalosporin generasi I, juga bisa dikombinasi dengan aminoglikosida (gentamisin, tobramisin) untuk memperluas dan memperkuat aktivitasnya. Digunakan juga profilaksis pada bedah jantung, usus dan ginekologi. Antibiotik golongan ini meliputi *cefoperazone*, *cefotaxime*, *ceftazidime*, *ceftizoxime*, *ceftriaxone*, *cefixime*, *cefpodoximeproxetil*, *ceftributen*, dan *moxalactam*. (Jawetz, 2004).

Produksi dari enzim beta-laktamase adalah penyebab utama terjadinya resistensi terhadap antibiotik golongan beta-laktam. Enzim beta-laktamase memutus cincin amida pada cincin beta-laktam, sehingga mengakibatkan antibiotik menjadi tidak aktif (Farmer., *et al*, 2007).

Penggunaan antibiotika golongan cefalosporin generasi ketiga secara luas dan tidak rasional untuk pengobatan infeksi di rumah sakit menjadi salah satu faktor resiko terbentuknya ESBL pada *E. coli*. Sejak pertama ditemukan pada tahun 1983 hingga sekarang, angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL semakin meningkat di seluruh dunia (Tumbarello, 2010).

*Extended Spectrum -lactamase* (ESBL) merupakan salah satu bentuk enzim beta-laktamase yang memiliki kemampuan menghidrolisis antibiotik golongan beta-laktam yang lebih luas dari generasi sebelumnya. ESBL merupakan enzim yang mampu menghidrolisis obat golongan *penicillin*, *cephalosporin* generasi I, II, III dan *aztreonam* (kecuali *cephamycin* dan *carbapenem*). ESBL berasal dari -laktamase yang termutasi. Mutasi ini menyebabkan peningkatan aktivitas enzimatis -laktamase sehingga enzim ini dapat menghidrolisis chepalosporin generasi III dan aztreonam (Paterson, 2005). Gen pengkode ESBL pada bakteri paling banyak berada dalam plasmid. Hal ini yang menyebabkan mudah berpindah pada bakteri lain (Tumbarello, 2010).

Angka kejadian bakteri penghasil ESBL sangat bervariasi dari Negara ke negara, dari tempat ke tempat. Di Amerika Serikat, kejadian bakteri penghasil ESBL, bervariasi dari 0 sampai 25 % tergantung institusinya, demikian pula di Eropa, kecuali di negeri Belanda angka ini kurang dari 1 %. Di Perancis, 40% *K. pneumonia* penghasil ESBL resisten terhadap seftazidim. Di Jepang kejadian ESBL yang dihasilkan oleh *E. coli* dan *K. pneumonia* masih rendah (masing-masing 0,1% dan 0,3%). Di negara Asia lainnya kejadian ESBL yang diproduksi oleh *E. coli* bervariasi, Korea sebesar 4,8%, Taiwan sebesar 8,5%, dan Hongkong sebesar 12% (Tsang, 2007).

Berdasarkan data Rekam Medik dari RSUAM Bandar Lampung, selama periode Juli sampai November 2011 didapatkan sebanyak 32 kasus kejadian infeksi dari media kultur urine pasien. Dari 32 kasus tersebut, sebanyak 9 kasus infeksi disebabkan oleh *E. coli*. Dari 9 kasus ditemukan semua bakteri *E. coli* telah resisten terhadap *cefotaxime* dan 66,7% (6/9) bakteri hasil kultur resisten terhadap *ceftazidime*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka secara terperinci permasalahan pada penelitian ini adalah :

Apakah terdapat isolat *E. coli* yang berhasil diisolasi dari sampel klinik selama 3 bulan di Bandar Lampung memproduksi ESBL?.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui keberadaan ESBL pada *E. coli* yang berhasil diisolasi dari sampel klinik selama 3 bulan di Bandar Lampung.

## 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui prevalensi bakteri *E.coli* dari isolat klinik di Bandar Lampung selama 3 bulan
- b. Untuk mengetahui resistensi *E. coli* terhadap cefotaxim dan ceftazidim.
- c. Untuk mengetahui keberadaan ESBL pada isolat *E. coli*.

## D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapatkan dari penelitian ini adalah :

1. Bagi peneliti, menambah ilmu pengetahuan di bidang mikrobiologi terutama mengenai *E. coli* yang resisten cefalosporin generasi ketiga.
2. Bagi masyarakat, memperluas wawasan dibidang kesehatan dan memberikan informasi tambahan bahwa penggunaan antibiotika dapat menyebabkan resisten pada bakteri.
3. Bagi instansi terkait dan rumah sakit, hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan masukan untuk penatalaksanaan infeksi oleh *E. coli*
4. Bagi peneliti selanjutnya, sebagai acuan untuk bahan pustaka untuk penelitian lebih lanjut dan penelitian tahap molekuler.

## E. Kerangka Pemikiran

### 1. Kerangka Teori

Antibiotik jenis cephalosporin merupakan antibiotik golongan betalaktam, karena memiliki cincin beta-laktam pada strukturnya. Semua antibiotik jenis beta-laktam bersifat bakteriosidal (Willey.,*et al*, 2008).

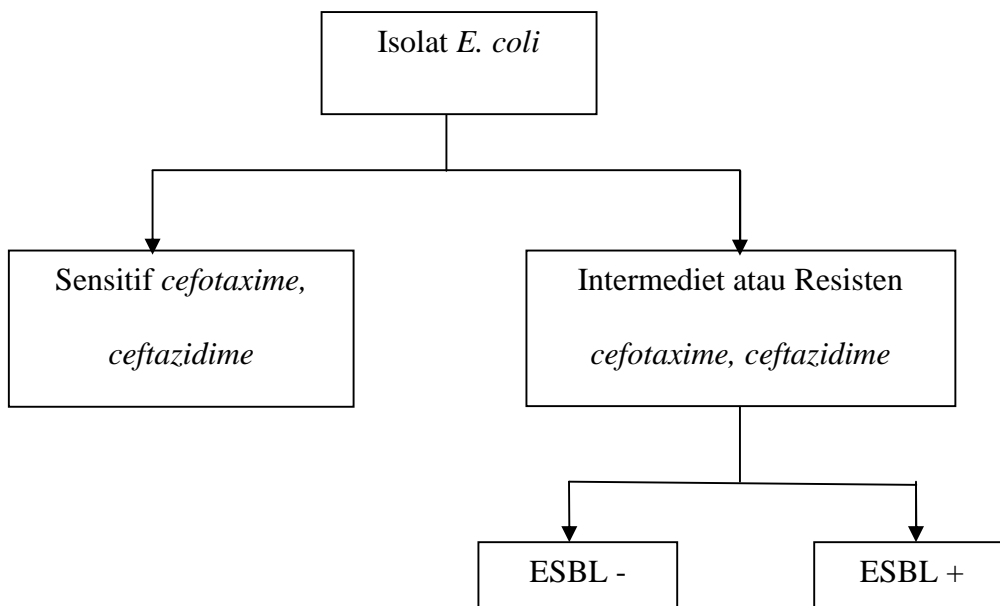
Obat-obat golongan cephalosporin generasi ketiga merupakan antibiotik yang paling sering digunakan pada pengobatan infeksi pada saluran kemih yang diakibatkan oleh *E. coli* (Saepudin, 2007).

Bakteri *E. coli* terdapat dalam jumlah yang sangat melimpah di alam. Bersifat komensialisme terhadap hewan ataupun manusia, juga dapat memperoleh kemampuan virulensi yang berpindah secara genetik dari bakteri lain, termasuk kemampuan untuk memproduksi enzim ESBL. (Pavankumar, 2008)

ESBL berasal dari enzim  $\beta$ -laktamase yang termutasi. Gen yang mengontrol produksi  $\beta$ -laktamase terletak didalam plasmid atau kromosom bakteri. Hal ini mempermudah kemampuan gen ESBL pindah dari satu organisme ke organisme yang lain, sehingga penyebaran resistensi sangat mudah terjadi antar strain bahkan antar spesies. Mutasi ini menyebabkan peningkatan aktivitas enzimatik  $\beta$ -lactamase sehingga enzim ini dapat menghidrolisis chepalosporin generasi III (Paterson, 2010).

Penggunaan antibiotik golongan cephalosporin dan aztreonam secara luas kemungkinan menjadi alasan dari mutasi bakteri menjadi penghasil ESBL. Prevalensi kejadian infeksi bakteri penghasil ESBL menunjukkan angka yang tinggi pada pusat-pusat pelayanan masyarakat tersier, khususnya pada pasien yang sebelumnya telah mendapatkan terapi antibiotik yang banyak dan dirujuk dari pusat kesehatan masyarakat yang lebih kecil (Bhattacharjee.,*et al*, 2008).

## 2. Kerangka Konsep





## **F. Hipotesis**

1. Terdapat isolat *E. coli* yang berhasil diisolasi dari sampel klinik selama 3 bulan di Bandar Lampung resisten terhadap cephalosporin generasi ketiga (*ceftazidime* dan *cefotaxime*).
2. Isolat *E. coli* yang intermediet atau resisten, diantaranya memproduksi enzim *extended spectrum -lactamase* (ESBL).