

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Enterobacteriaceae merupakan kelompok bakteri Gram negatif berbentuk batang. Habitat alami bakteri ini berada pada sistem usus manusia dan binatang. Enterobacteriaceae bersifat anaerob fakultatif, memiliki struktur antigenik yang kompleks, dan menghasilkan berbagai toksin yang mematikan. Salah satu anggota famili Enterobacteriaceae yaitu *Klebsiella pneumoniae*. Bakteri ini berada dalam sistem pernafasan dan pencernaan kurang lebih 5% pada individu normal dan merupakan patogen oportunistik karena hanya mempengaruhi individu dengan daya tahan tubuh yang lemah. *Klebsiella pneumoniae* juga merupakan patogen nosokomial yang dapat menimbulkan konsolidasi *hemorrhagic* intensif pada paru-paru. Kadang-kadang bakteri ini menyebabkan infeksi saluran kemih dan sepsis pada penderita dengan daya tahan tubuh yang lemah (Brooks *et al.*, 2005).

Sebagai langkah penanganan infeksi *Klebsiella pneumoniae*, antibiotik golongan betalaktam merupakan antibiotik yang paling sering digunakan. Dengan berjalannya waktu, antibiotik ini mengalami resistensi akibat dihasilkannya enzim betalaktamase oleh bakteri. Produksi enzim

betalaktamase ini merupakan mekanisme utama terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik betalaktam dengan cara menghidrolisis cincin betalaktam pada antibiotik (Al-Jasser, 2006).

Untuk menangani masalah tersebut, maka pada tahun 1980-an sefalosporin generasi ketiga dengan spektrum luas dipasarkan untuk mengatasi bakteri resisten penghasil enzim betalaktamase. Antibiotik ini lebih disukai dan lebih banyak digunakan karena absorpsinya tidak dipengaruhi makanan, bersifat bakterisidal, mempunyai efek nefrotoksik yang lebih kecil dibanding polimiksin dan aminoglikosida. Namun, seiring penggunaan antibiotik yang meluas, timbul permasalahan baru dengan munculnya bakteri resisten yang telah bermutasi menghasilkan enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL). Enzim ESBL ini dapat menghidrolisis penisilin, sefalosporin generasi pertama, kedua, ketiga, dan aztreonam (kecuali sefamisin dan karbapenem). Aktivitas enzim ESBL dapat dihambat oleh inhibitor betalaktamase seperti asam klavulanat. Gen pengkode enzim ESBL berada di plasmid yang mudah dipindahkan ke bakteri lain sehingga terjadi penyebaran resistensi (Winarto, 2009). Bakteri yang paling banyak memproduksi enzim ESBL adalah bakteri famili Enterobacteriaceae, terutama *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia coli* (Afunwa *et al.*, 2011).

Bakteri penghasil enzim ESBL telah banyak dideteksi secara global dan didapatkan suatu peningkatan dengan prevalensi yang berbeda dari suatu negara ke negara lain dan dari suatu institusi ke institusi lainnya (Al-Jasser,

2006). Jenis enzim ESBL sekarang diperkirakan lebih dari 500 enzim yang berbeda dengan berbagai tingkat resistensi terhadap penisilin, sefalosporin, inhibitor betalaktamase, dan monobaktam (Shanti and Sekar, 2010).

Studi yang dilakukan oleh PEARLS (*The Pan European Antimicrobial Resistance using Local Surveillance*) tahun 2001-2002 didapatkan persentase bakteri *Klebsiella pneumonia* penghasil enzim ESBL sebesar 18,2 %. Hasil tertinggi didapatkan di Mesir sebesar 38,5 % dan tingkat terendah didapatkan di Belanda yang hanya 2 % (Al-Jasser, 2006). Di Indonesia hanya ada sedikit laporan tentang bakteri penghasil enzim ESBL, sehingga menyulitkan terapi antibiotik, terutama pada pasien dengan infeksi yang disebabkan oleh anggota Enterobacteriaceae, khususnya *Klebsiella pneumonia* (Herwana *et al.*, 2008).

Munculnya isolat penghasil enzim ESBL memiliki keterlibatan klinis dan terapeutik yang penting. Pertama, pada kebanyakan isolat bakteri, penentu resistensi untuk produksi enzim ESBL terdapat pada plasmid yang dapat dengan mudah dipindahkan ke bakteri lain. Kedua, penyebaran resistensi terhadap sefalosporin spektrum luas semakin membatasi kegunaan antibiotik kelas betalaktam dan dapat menyebabkan peningkatan persepsian yang lebih banyak dari antibiotik spektrum luas dan obat-obatan mahal seperti imipenem. Selain itu, isolat resisten mungkin luput dari deteksi dengan uji kepekaan rutin yang dilakukan oleh laboratorium mikrobiologi klinis yang dapat mengakibatkan hasil terapi yang merugikan. Yang lebih penting lagi, seleksi antibiotik untuk pengobatan infeksi serius bakteri penghasil enzim ESBL

merupakan suatu tantangan klinis karena sifat kompleks dalam korelasi pengujian kepekaan secara *in vitro* dan *in vivo*. Mungkin tantangan terbesar terletak dalam mengatasi penyebaran yang luas yang tidak disadari oleh kalangan dokter terhadap organisme resisten karena pelaporan yang kurang oleh pihak laboratorium mikrobiologi (Paterson and Bonomo, 2005). Selain itu, dari berbagai penelitian dilaporkan bahwa bakteri penghasil enzim ESBL menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan bakteri non-ESBL (Winarto, 2009).

Di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung sendiri belum dilakukan pengujian untuk mengetahui keberadaan enzim ESBL dari isolat klinik. Pengujian ini perlu dilakukan mengingat dampak klinis yang ditimbulkan oleh infeksi bakteri penghasil enzim ESBL menimbulkan tantangan yang besar dalam penanganan terhadap pasien.

## **B. Rumusan Masalah**

Permasalahan pada penelitian ini adalah :

Apakah isolat *Klebsiella pneumonia* yang berhasil diisolasi dari isolat klinik selama tiga bulan ( Oktober – Desember 2011) di Bandar Lampung memproduksi enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) sebagai penyebab resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga (seftazidim dan sefotaksim) ?

### C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

#### 1. Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui keberadaan enzim ESBL pada *Klebsiella pneumonia* dari isolat klinik Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung sebagai penyebab resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga (seftazidim dan sefotaksim).

#### 2. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui prevalensi infeksi *Klebsiella pneumonia* dari isolat klinik di Bandar Lampung selama tiga bulan (Oktober – Desember 2011).
- b) Mengetahui hasil pemeriksaan uji saring terhadap sefotaksim dan seftazidim.
- c) Mengetahui hasil pemeriksaan uji konfirmasi terhadap keberadaan enzim ESBL pada *Klebsiella pneumonia*.

### D. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Bagi peneliti, menambah ilmu pengetahuan dan pengalaman di bidang penelitian mikrobiologi mengenai *Klebsiella pneumonia*

yang resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga sebagai akibat dihasilkannya enzim ESBL.

2. Bagi instansi terkait, hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan masukan untuk penatalaksanaan infeksi oleh *Klebsiella pneumoniae*.
3. Bagi peneliti selanjutnya, sebagai acuan atau bahan pustaka untuk penelitian lebih lanjut.

### E. Kerangka Teori

*Klebsiella pneumoniae* merupakan flora normal yang berada pada sistem pernafasan dan pencernaan kurang lebih pada 5% individu normal dan merupakan patogen oportunistik karena hanya mempengaruhi individu dengan daya tahan tubuh yang lemah dan menderita penyakit dasar seperti diabetes melitus dan penyakit paru obstruktif kronis. Sebagai patogen oportunistik, *Klebsiella pneumoniae* dapat menyebabkan pneumonia, infeksi saluran kemih, dan sepsis. Infeksi *Klebsiella pneumoniae* di rumah sakit dapat menyebar dari pasien ke pasien, personel dan peralatan medis yang tidak steril, dan pengobatan secara parenteral. Prevalensi infeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae* tentu akan tinggi jika kontrol terhadap hal-hal di atas tidak dilakukan dengan ketat (Brooks *et al.*, 2005).

Infeksi yang disebabkan *Klebsiella pneumoniae* paling sering ditangani menggunakan antibiotik betalaktam. Namun, dengan meningkatnya pemakaian antibiotik tersebut menyebabkan munculnya bakteri yang resisten

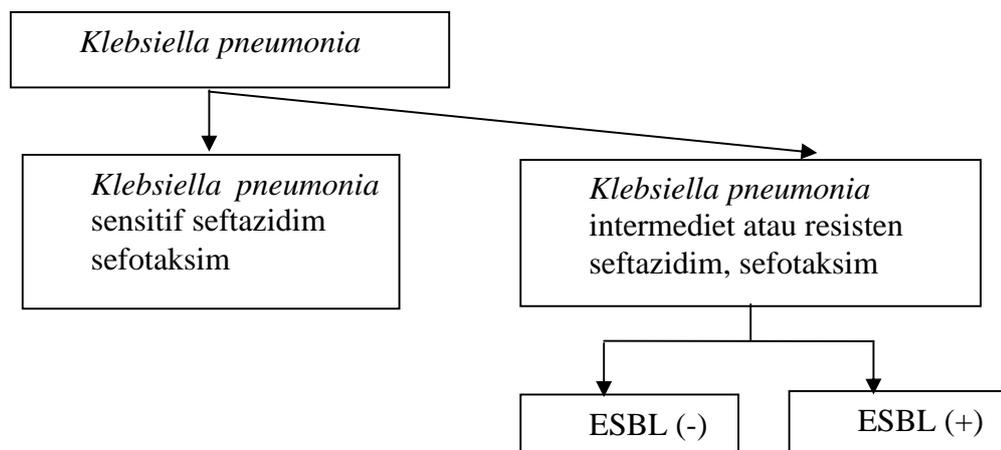
akibat mekanisme selektif yang membunuh bakteri yang peka dan membiarkan tumbuh bakteri yang mampu bertahan (Urba'nek *et al.*, 2007). Mekanisme utama dari resistensi antibiotik adalah dengan dihasilkannya enzim betalaktamase yang mampu menghidrolisis cincin betalaktam (Goodman and Gilman, 2008).

Untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik terhadap bakteri yang dimediasi enzim betalaktamase, maka pada awal tahun 1980-an sefalosporin generasi ketiga diperkenalkan ke dalam praktek klinis. Saat pertama kali diperkenalkan, sefalosporin generasi ketiga seperti seftriakson, seftazidim, dan sefotaksim stabil terhadap enzim betalaktamase. Namun, mekanisme selektif yang dikaitkan dengan penggunaan intensif betalaktam-oxymino terutama sefalosporin generasi ketiga telah mendorong munculnya jenis enzim betalaktamase baru. Dalam beberapa tahun bakteri Gram negatif yang diperoleh dari rumah sakit seperti *Klebsiella pneumonia* mulai memproduksi jenis betalaktamase yang telah bermutasi yaitu enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) yang menyebabkan terjadinya resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga, monobaktam misalnya aztreonam. Produksi enzim ESBL ini diatur oleh gen yang berada pada plasmid yang dapat dengan mudah ditransfer ke bakteri lain (Paterson, 2006).

Metode yang dapat digunakan untuk mengetahui keberadaan enzim ESBL yaitu dengan metode fenotipik yang mendeteksi kemampuan enzim ESBL menghidrolisis berbagai sefalosporin. Langkah pertama dengan terlebih

dahulu melakukan uji saring dengan metode Kirby Bauer menggunakan antibiotik seftaksim dan seftazidim untuk mengetahui tingkat kepekaannya sesuai dengan standard yang ditetapkan oleh CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) (Severin *et al*, 2010). *Klebsiella pneumonia* yang memberikan hasil intermediet atau resisten terhadap salah satu antibiotik seftaksim atau seftazidim, selanjutnya dilakukan uji konfirmasi menggunakan metode *Double Disk Synergy Test* (Paterson and Bonomo, 2005).

#### F. Kerangka Konsep



**Gambar 1.** Kerangka Konsep

## G. Hipotesis

Terdapat isolat *Klebsiella pneumonia* yang memproduksi enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) sebagai penyebab resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga (seftazidim dan sefotaksim) pada isolat klinik Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung.