

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. *Klebsiella pneumonia*

Taksonomi dari *Klebsiella pneumonia* :

Domain : *Bacteria*

Phylum : *Proteobacteria*

Class : *Gamma Proteobacteria*

Ordo : *Enterobacteriales*

Family : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Klebsiella*

Species : *Klebsiella pneumoniae* (Ramsey, 2011)

Klebsiella pneumonia merupakan bakteri Gram negatif berukuran 2,0 – 3,0 x 0,6 µm, merupakan flora normal pada saluran usus dan pernafasan, hidup fakultatif anaerob. *Klebsiella pneumonia* mempunyai kapsul yang besar sehingga pada kultur koloninya terlihat sangat mukoid. *Klebsiella pneumonia* menyebabkan infeksi pada paru-paru misalnya pneumonia, infeksi saluran kemih, dan sepsis pada penderita dengan daya tahan tubuh yang lemah (Brooks *et al.*, 2005).

Isolat dari rumah sakit sering menampilkan fenotipe resisten antibiotik, sementara isolat resisten dan unsur-unsur genetik juga bisa menyebar ke komunitas. Infeksi nosokomial disebabkan oleh sangat beragamnya strain *Klebsiella pneumonia* yang merupakan patogen oportunistis, bukan patogen sebenarnya, karena kebanyakan mempengaruhi pasien dengan sistem imun yang lemah. Sebaliknya, infeksi komunitas serius karena *Klebsiella pneumonia* dapat mempengaruhi orang-orang sehat. Secara historis, *Klebsiella pneumonia* digambarkan sebagai agen *Friedlander's pneumoniae*, yaitu radang paru-paru berat dari pneumonia lobar dengan angka kematian yang tinggi. *Klebsiella pneumonia* masih salah satu penyebab utama pneumonia komunitas di beberapa negara (Brisse *et al.*, 2009).

Faktor-faktor yang terlibat dalam virulensi dari strain *Klebsiella pneumonia* termasuk serotipe kapsuler, lipopolisakarida, sistem *ironscavenging*, adhesin fimbrial dan non-fimbrial. Kapsul polisakarida yang mengelilingi *Klebsiella pneumonia* melindungi terhadap aksi fagositosis dan bakterisidal serum dan dapat dianggap sebagai penentu virulensi yang paling penting dari *Klebsiella pneumonia* (Brisse *et al.*, 2009).

B. Sefalosporin Generasi Ketiga: seftazidim dan sefotaksim

Cephalosporium acremonium, sumber awal senyawa sefalosporin diisolasi tahun 1948 oleh Brotzu dari laut di dekat saluran pembuangan air di pesisir Sardinia. Filtrat kasar kultur jamur ini diketahui dapat menghambat

pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara in vitro dan menyembuhkan infeksi stafilokokus dan demam tifoid pada manusia (Goodman and Gilman, 2008).

Cara kerja sefalosporin analog dengan penisilin yaitu: (1) pengikatan pada protein pengikat penisilin yang spesifik (PBPs) yang bertindak sebagai reseptor obat pada bakteri; (2) menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan menghambat transpeptidasi peptidoglikan; (3) mengaktifkan enzim autolitik dalam dinding sel yang menyebabkan rudapaksa sehingga bakteri mati (Goodman and Gilman, 2008).

Sefotaksim sangat sensitif terhadap banyak bakteri betalaktamase (tetapi bukan spektrum yang diperluas) dan memiliki aktivitas yang baik terhadap banyak bakteri aerob Gram positif dan negatif. Sefotaksim memiliki waktu paruh dalam plasma sekitar 1 jam, dan obat hendaknya diberikan setiap 4 hingga 8 jam untuk infeksi yang serius. Obat ini dimetabolisme secara in vivo menjadi desasetil-sefotaksim yang tidak begitu aktif terhadap sebagian besar mikroorganisme dibandingkan senyawa induknya (Goodman and Gilman, 2008).

Seftazidim memiliki aktivitas terhadap mikroorganisme Gram positif sebesar seperempat hingga setengah aktivitas sefotaksim berdasarkan bobot.

Aktivitasnya terhadap Enterobacteriaceae sangat mirip dengan sefotaksim.

Namun, ciri pembeda utamanya adalah aktivitas terhadap *Pseudomonas* dan

bakteri Gram negatif lainnya yang sangat baik. Waktu paruhnya dalam plasma sekitar 1,5 jam dan obat ini tidak dimetabolisme (Goodman and Gilman, 2008).

Resistensi terhadap sefalosporin dapat terjadi karena: (1) penetrasi kurang pada bakteri; (2) kurangnya PBPs terhadap obat spesifik; (3) penghancuran obat oleh betalaktamase; (4) timbulnya betalaktamase khusus selama pengobatan pada batang Gram negatif tertentu (strain *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*); (5) gagalnya aktivasi enzim autolitik dalam dinding sel (Katzung, 2004).

C. *Extended Spectrum Beta Laktamase (ESBL)*

1. Defenisi

Enzim ESBL dikenal sebagai *extended-spectrum* karena mampu menghidrolisis spektrum yang lebih luas dari antibiotik betalaktam. Enzim ini merupakan betalaktamase yang diperantarai plasmid yang memiliki kemampuan untuk menonaktifkan antibiotik betalaktam yang mengandung kelompok oxyimino seperti oxyimino-sefalosporin (contoh seftazidim, seftriakson, sefotaksim) serta oxyimino-monobaktam (aztreonam). Tidak aktif terhadap sefamiksin dan karbapenem dan umumnya dihambat oleh inhibitor betalaktamase seperti klavulanat dan tazobaktam (Al-Jasser, 2006).

2. Bakteri penghasil enzim ESBL

Enzim ESBL telah 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 produser enzim ESBL utama. Bakteri lain yang sangat penting adalah *Escherichia coli*. Bakteri lain yang memiliki insidensi yang meningkat terhadap enzim ESBL adalah *Salmonella* spp. Produser enzim ESBL non -Enterobacteriaceae relatif jarang dengan *Pseudomonas aeruginosa* sebagai organisme yang paling penting. Enzim ESBL juga telah dilaporkan pada *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia*, dan *Alcaligenes fecalis* (Al-Jasser, 2006).

3. Asal dan penentu genetik enzim ESBL

Jenis enzim ESBL yang paling umum telah berevolusi melalui mutasi titik pada asam amino dalam induk enzim TEM (Temoneira) dan SHV (*Sulphydyl variable*). TEM-1 adalah betalaktamase yang paling umum dihadapi pada bakteri Gram negatif. Hampir 90% dari resistensi ampisilin pada *Escherichia coli* adalah karena produksi TEM-1 yang mampu menghidrolisis penisilin dan sefalosporin generasi awal. Betalaktamase SHV-1 paling sering ditemukan pada *Klebsiella pneumonia* dan bertanggung jawab terhadap 20% resistensi ampisilin yang diperantarai plasmid (Paterson and Bonomo, 2005).

Tekanan seleksi yang mendorong munculnya enzim ESBL biasanya dikaitkan dengan penggunaan intensif betalaktam-oxyimino, terutama sefalosporin generasi ketiga. Tekanan konstan atau fluktuatif dari berbagai antibiotik betalaktam termasuk beragam senyawa oxyimino serta penisilin dan generasi awal sefalosporin dilaporkan mempengaruhi variasi enzim ESBL (Al-Jasser, 2006).

4. Jenis enzim ESBL

TEM β - laktamase:

Isolat *Klebsiella pneumonia* yang terdeteksi di Perancis pada awal 1984 ditemukan mengandung betalaktamase baru yang dimediasi plasmid. Beberapa mutan TEM betalaktamase mempertahankan kemampuan untuk menghidrolisis sefalosporin generasi ketiga tetapi juga menunjukkan resistensi terhadap inhibitor betalaktamase yang disebut sebagai mutan TEM kompleks (CMT-1 sampai 4). Enzim ESBL tipe TEM paling sering ditemukan pada *E.coli* dan *Klebsiella pneumonia* (Al-Jasser, 2006).

SHV β - laktamase:

Enzim ESBL tipe SHV dapat ditemukan dalam isolat klinis lebih sering dari pada jenis enzim ESBL lainnya. Residu serin penting untuk efisiensi hidrolisis seftazidim dan residu lisin sangat penting untuk efisiensi hidrolisis sefotaksim (Paterson and Bonomo, 2005).

CTX - M β - laktamase:

Nama CTX mencerminkan potensi aktivitas hidrolitik betalaktamase ini terhadap sefotaksim (Pitout and Laupland, 2008).

D. Uji Saring (*screening*) Terhadap Enzim *Extended Spectrum* -laktamase (ESBL)

Uji saring (*screening*) terhadap enzim *Extended Spectrum* -laktamase (ESBL) adalah uji awal untuk mengetahui apakah isolat *Klebsiella pneumoniae* yang berhasil diisolasi adalah isolat yang resisten, intermediet, atau sensitif terhadap sefalosporin generasi ketiga. Untuk mengetahui apakah isolat resisten atau sensitif dapat diketahui dengan standar kepekaan yang dikeluarkan oleh CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) (Paterson and Bonomo, 2005).

Metode Kirby-Bauer dan modifikasinya menggunakan tiga kategori kepekaan, seperti yang akan dijelaskan di bawah ini.

Sensitif.

Suatu organisme disebut "sensitif" terhadap suatu antimikroba bila infeksi yang disebabkan cenderung merespon pengobatan dengan antimikroba ini pada dosis yang dianjurkan.

Intermediet.

Kepekaan intermediet diterapkan pada galur-galur yang "peka sedang" terhadap suatu antimikroba dengan dosis yang lebih tinggi (misalnya, betalaktam) karena toksisitasnya yang rendah atau karena zat antimikroba

tersebut terkonsentrasi pada fokus infeksi. Pada keadaan ini, kategori intermediet berperan sebagai zona penyangga (buffer zone) antara sensitif dan resisten.

Resisten.

Istilah ini menunjukkan bahwa organisme diperkirakan tidak berespon terhadap antimikroba tersebut, tanpa memandang dosis dan lokasi infeksi (Vandepitte *et al.*, 2010).

Tabel 1. Interpretasi ukuran zona untuk bakteri yang cepat tumbuh menggunakan teknik Kirby-Bauer yang dimodifikasi.

Agen antimikroba	Diameter zona inhibisi (mm)			
	Potensi cakram	Resisten	Intermedie	Sensitif
Sefotaksim	30 µg	14 mm	15-22 mm	23mm
Seftazidim	30 µg	14 mm	15-17 mm	18 mm

Sumber: Vandepitte *et al.* Prosedur Laboratorium Dasar Untuk Bakteriologi Klinis. (2010).

E. Uji Konfirmasi Terhadap ESBL Dengan Metode *Double Disk Synergy Test*

Uji konfirmasi ini menggunakan disk antibiotika seftazidim 30 µg, sefotaksim 30 µg, dan amoksisilin klavulanat 20/10 µg. Disk amoksisilin klavulanat 20/10 µg diletakkan di tengah dan sefotaksim dan seftazidim di kiri kanan dengan jarak 15-20 mm dari disk amoksiklav 20/10 µg. Peningkatan zona hambat ke arah disk yang mengandung amoksiklav merupakan hasil test yang positif terhadap enzim ESBL (Ahmed *et al.*, 2010).