

**GAMBARAN ISOLAT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)*  
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

**PROFILE OF *EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)* PRODUCING  
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATES IN DR WAHIDIN SUDIROHUSODO  
GENERAL HOSPITAL MAKASSAR**

**OLIVIA AMELIA WAWORUNTU  
C 195172002**



**PROGRAM PENDIDIKAN  
DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**GAMBARAN ISOLAT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)*  
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

**Tesis**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar  
Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik**

**Program Studi  
Mikrobiologi Klinik**

**Disusun dan diajukan oleh**

**OLIVIA AMELIA WAWORUNTU**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

TESIS

**GAMBARAN ISOLAT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)*  
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

**OLIVIA AMELIA WAWORUNTU**  
**Nomor Pokok C195172002**

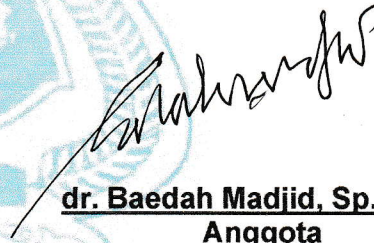
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 13 Agustus 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Komisi Penasihat,



Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK(K)  
Ketua



dr. Baedah Madjid, Sp.MK(K)  
Anggota

Ketua Program Studi,



Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK(K)  
NIP. 195704161985031001



Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K),  
M.MedEd.

NIP. 196612311995031009

# DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	i
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b>	iii
<b>PRAKATA</b>	iv
<b>ABSTRAK</b>	vi
<b>ABSTRACT</b>	vii
<b>DAFTAR TABEL</b>	viii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	ix
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	x
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	xi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	5
A. Landasan Teori	5
1. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
a. Karakteristik Bakteriologi <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
b. Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)	9
c. Epidemiologi <i>Klebsiella pneumoniae</i> penghasil ESBL	12
d. Tinjauan klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> penghasil ESBL	16
e. Identifikasi <i>Klebsiella pneumoniae</i> penghasil ESBL	18
B. Kerangka Teori	25
C. Kerangka Konseptual	26
D. Definisi Operasional	27
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b>	28
A. Rancangan Penelitian	28
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	28

## **Lanjutan Daftar Isi**

	<b>Halaman</b>
1. Lokasi Penelitian	28
2. Waktu Penelitian	28
C. Populasi dan Sampel Penelitian	28
1. Populasi Penelitian	28
2. Sampel Penelitian	28
D. Kriteria Subyek Penelitian	29
1. Kriteria Inklusi Subyek Penelitian	29
2. Kriteria Eksklusi Subyek Penelitian	29
E. Alat dan Bahan	29
1. Alat – alat yang digunakan dalam penelitian ini	29
2. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini	30
F. Alur Penelitian	31
G. Prosedur Kerja	32
H. Pengamatan Hasil	36
I. Analisis Hasil	37
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>38</b>
A. Hasil	38
B. Pembahasan	47
<b>BAB V. PENUTUP</b>	<b>50</b>
A. Kesimpulan	50
B. Saran	51
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>52</b>

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Olivia Amelia Waworuntu

Nomor Pokok : C195172002

Program Studi : Mikrobiologi Klinik

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya tulis saya sendiri, dan bukan merupakan pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2021

Yang menyatakan,



Olivia Amelia Waworuntu

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas bimbingan dan anugerahNya maka karya ilmiah ini dapat diselesaikan seturut kehendakNya.

Adanya kasus – kasus infeksi dengan bakteri patogen yang resisten terhadap beberapa golongan antibiotik banyak menimbulkan permasalahan dalam penanganan dan proses penyembuhan pasien. Masalah ini dapat diatasi dengan pemberian antibiotik yang tepat dan rasional berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi berupa kultur dan uji kepekaan antibiotik. Berdasarkan pengamatan penulis data tentang bakteri yang resisten terhadap beberapa golongan antibiotik contohnya penghasil enzim ESBL masih kurang terutama di pusat pelayanan kesehatan yaitu rumah sakit rujukan. Hal inilah yang mendorong penulis untuk meneliti.

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. dr. Mochammad Hatta, PhD, SpMK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat dan dr. Baedah Madjid, SpMK(K) selaku Anggota Komisi Penasihat bersama dengan dr.Rizalinda Sjahril,MSc,PhD,SpMK, Dr.dr.Ilhamjaya Patellongi,MKes dan Dr.dr.Risna Halim,SpPD-KPTI yang sudah banyak memberikan bimbingan dan arahan dalam karya ilmiah ini. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik FK UNHAS Prof.dr.Mochammad Hatta,PhD,SpMK(K), Sekretaris Program Studi dr.Yoeke Dewi Rasita,MMedKlin,SpMK, Ketua Departemen Mikrobiologi Klinik dr.Rizalinda Sjahril,MSc,PhD,SpMK, Direktur RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Kepala Laboratorium Mikrobiologi RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih sedalam-dalamnya kepada kedua orang tua khususnya mama tercinta di surga, kedua oma, suami, anak, kedua adik saya dan seluruh keluarga atas dukungannya kepada saya. Terimakasih juga kepada teman – teman PPDS Mikrobiologi Klinik, staf administrasi dan semua staf laboratorium. Terimakasih untuk dukungan teman – teman sepelayanan di Manado dan Makassar. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Makassar, Agustus 2021

Olivia Amelia Waworuntu



## ABSTRAK

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional telah menyebabkan munculnya Multi Drug Resistance di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menempatkan *Klebsiella pneumoniae* penghasil Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) dalam Daftar Patogen Prioritas yang menimbulkan ancaman besar bagi kesehatan manusia. Sedikit yang diketahui tentang *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL di Indonesia. Oleh karena itu kami bermaksud untuk meneliti tentang gambaran *K.pneumoniae* penghasil ESBL di Makassar.

Kami mengumpulkan spesimen klinis dari pasien yang dirawat di Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Januari hingga Juni 2019. Kami melakukan identifikasi mikroba rutin untuk mendapatkan isolat *K.pneumoniae*. Fenotipe ESBL diuji menggunakan sistem otomatis VITEK 2 (Biomeriux) dan karakteristik molekuler diuji dengan metode PCR multiplex menggunakan *bla*TEM, *bla*SHV dan *bla*CTX-M.

Proporsi fenotip yang tinggi dari *K.pneumoniae* penghasil ESBL didokumentasikan dalam penelitian ini (46 dari 56). Hasil uji molekuler pada TEM sebagai gen ESBL yang dominan (46 dari 46), diikuti oleh CTX-M (44 dari 56) dan SHV (26 dari 56).

Isolat *K.pneumoniae* terutama yang menghasilkan ESBL dibandingkan dengan Non ESBL proporsinya tinggi di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo. Hasil ini dapat mengingatkan kita pentingnya pengetahuan tentang kepekaan suatu bakteri patogen terhadap antibiotik untuk pengobatan pasien yang tepat. Upaya Pencegahan dan Pengendalian Infeksi bersama dengan Pengendalian Resistensi Antibiotik di Rumah Sakit untuk menghentikan penyebaran gen resistensi sangat penting.

**Kata kunci: *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL, *bla*TEM, *bla*CTX-M, *bla*SHV**

## ABSTRACT

World Health Organization (WHO) placed Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae* in the Priority Pathogen List as one of the first priority that pose great threat to human health. Little were known about the local epidemiology of ESBL producing *K.pneumoniae* in Indonesia . Therefore we intend to study about the profile of ESBL producing *K.pneumoniae* in Makassar.

We collected clinical specimens from patients admitted at Dr.Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar within January to June 2019. We conducted routine microbial identification to get the *K.pneumoniae* isolates. The ESBL phenotypes were tested using VITEK 2 automated system (Biomeriuex) and the molecular characteristic were tested with multiplex PCR method using *bla*TEM, *bla*SHV and *bla*CTX-M.

High proportion of ESBL producing *K.pneumoniae* were documented in this study (46 out of 56) phenotypically. Molecular test results on TEM as the predominant ESBL gene (46 out of 46), followed by CTX-M (44 out of 56) and SHV (26 out of 56).

We proposed an insight that MDR *K.pneumoniae* especially ones producing ESBL compare to Non ESBL was high in proportion at Dr.Wahidin Sudirohusodo Hospital. It should alarmed us the importance of this knowledge in order to execute proper treatment for the patients. Nevertheless, the need to emphasize on Infection Prevention and Control to stop the spread of resistance genes together with Antimicrobial Stewardship in Hospital based is prominent.

**Keywords: ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*, *bla*TEM, *bla*CTX-M, *bla*SHV**

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Metode Skrining ESBL	20
Tabel 2. Metode Uji Cakram Kombinasi	21

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Pohon Filogenetik Genus <i>Klebsiella</i>	6
Gambar 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> Pada Pewarnaan Gram	6
Gambar 3. Koloni <i>Klebsiella pneumoniae</i> Pada Agar MacConkey	7
Gambar 4. Faktor Virulensi <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
Gambar 5. Mekanisme Kerja Enzim Beta Laktamase	8
Gambar 6. Klasifikasi Beta Laktamase	10
Gambar 7. Peta Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	12
Gambar 8. Alur Pemeriksaan ESBL	15
Gambar 9. Bagan Kerangka Teori	19
Gambar 10. Bagan Kerangka Konsep	25
Gambar 11. Alur penelitian	31
Gambar 12. <i>Klebsiella pneumoniae</i> Penghasil ESBL dan yang Bukan Penghasil ESBL	38
Gambar 13. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Berdasar Usia Penderita dan Dihasilkannya ESBL	39
Gambar 14. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Berdasar Jenis Kelamin Penderita dan Dihasilkannya ESBL	40
Gambar 15. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Berdasar Jenis Perawatan Penderita dan Dihasilkannya ESBL	41
Gambar 16. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Berdasar Lama Perawatan Penderita dan Dihasilkannya ESBL	41
Gambar 17. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Berdasar Jenis Spesimen dan Dihasilkannya ESBL	42
Gambar 18. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Berdasar Manifestasi Klinis Penderita dan Dihasilkannya ESBL	43
Gambar 19. Distribusi Kepekaan Antibiotik dari <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Bukan Penghasil ESBL	44
Gambar 20. Distribusi Kepekaan Antibiotik dari <i>Klebsiella pneumoniae</i> Penghasil ESBL	45
Gambar 21. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Penghasil ESBL Berdasar Ditemukannya Gen CTX-M, TEM dan SHV	46
Gambar 22. Distribusi <i>Klebsiella pneumoniae</i> Penghasil ESBL Berdasar Kombinasi Antara CTX-M, TEM dan SHV	46

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil PCR

**Halaman**

62

## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Keterangan</b>
WHO	World Health Organisation
ESBL	Extended Spectrum Beta Lactamase
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
MRSA	<i>Methicilin Resistant Staphylococcus aureus</i>
VRE	<i>Vancomycin Resistant Enterococci</i>
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
PHAC	Public Health Agency of Canada
LPS	Lipopolisakarida
TEM	Temoniera
SHV	Sulfhydril
CTX-M	Cefotaximase – Munich
MGE	Mobile Genetic Element
AFRO	African Region
SEARO	South East Asian Region
WPRO	Western Pacific Region
EMRO	Eastern Mediterranean Region
AMR	Antimicrobial Resistance
EARS – Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
AMRIN	Antimicrobial Resistance in Indonesia

MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MDR	Multi Drugs Resistance
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CLSI	Clinical Laboratory Standard Institute
CDT	Combination Disc Test
DDST	Double Disc Synergy Test
BSC	Biosafety Cabinet
PCR	Polymerase Chain Reaction
TSI	Triple Sugar Iron
TSB	Tryptic Soy Broth
IMVIC	Indole, Methyl Red, Voges Proskauer, Citrate

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

World Health Organisation (WHO) mengemukakan bahwa *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Laktamase* (ESBL) adalah salah satu dari tiga fokus patogen yang menjadi prioritas kritis untuk ditangani<sup>(1)</sup>. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Amerika memasukkan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL ke dalam daftar ancaman serius bersama dengan *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE)<sup>(2)</sup>. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dan Public Health Agency of Canada (PHAC) juga mengelompokkan bakteri ini ke dalam kelompok dengan prioritas tinggi<sup>(3)</sup>. Ini membuktikan pentingnya memperhatikan keberadaan dari *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Laktamase* (ESBL).

Penanganan infeksi *Klebsiella pneumoniae* adalah kompleks karena selain virulensi yang tinggi, bakteri ini memiliki kemampuan untuk menjadi resisten terhadap beberapa golongan antibiotik, salah satunya adalah dengan cara memproduksi ESBL. Pilihan obat yang terbatas, keharusan untuk admisi dan perpanjangan waktu rawat di rumah sakit serta angka mortalitas tinggi merupakan masalah yang sering ditemukan dari infeksi



*Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL<sup>(4,5)</sup>. Peningkatan penggunaan antibiotik golongan Carbapenem sebagai pilihan utama untuk penanganan infeksi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL dapat meningkatkan peluang untuk timbul resistensi terhadap Carbapenem<sup>(6)</sup>.

Deteksi dan karakterisasi ESBL pada *Klebsiella pneumoniae* telah direkomendasikan untuk tujuan epidemiologi dan pengendalian infeksi baik di fasilitas kesehatan maupun di komunitas karena gen penentu resistensi (blaTEM, blaSHV, blaCTX-M) dapat dengan mudah disebarkan lewat plasmid dari bakteri satu ke bakteri lainnya<sup>(7)</sup>. Kemampuan deteksi ESBL berbeda di setiap rumah sakit sesuai dengan fasilitas pemeriksaan yang dimiliki di laboratorium. Strategi yang direkomendasikan adalah gambaran kepekaan terhadap cephalosporin generasi ketiga, diikuti oleh tes konfirmasi baik fenotipik maupun genotipik<sup>(8)</sup>. Pengetahuan ini mendukung perlunya studi epidemiologi terhadap infeksi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL. Dari berbagai studi yang dilaporkan pola resistensi dan deteksi gen ESBL berbeda berdasarkan letak geografis, data demografis dan klinis pasien. Publikasi studi epidemiologi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL di Indonesia khususnya Makassar perlu dilakukan secara periodik dan berkelanjutan. Berdasarkan uraian diatas penulis ingin melakukan penelitian tentang “Gambaran Isolat *Klebsiella pneumoniae* Penghasil Extended Spectrum Beta Laktamase (ESBL) di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar”.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan maka dapat dirumuskan permasalahannya yaitu bagaimana gambaran dari isolat *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase* di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran dari isolat *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase* di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **2. Tujuan khusus**

- a. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar dihasilkannya ESBL.
- b. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar usia penderita dan dihasilkannya ESBL.
- c. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar jenis kelamin penderita dan dihasilkannya ESBL.
- d. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar jenis perawatan penderita dan dihasilkannya ESBL.
- e. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumioniae* berdasar lama perawatan penderita dan dihasilkannya ESBL.
- f. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar jenis spesimen dan dihasilkannya ESBL.

- g. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar manifestasi klinik penderita dan dihasilkannya ESBL.
- h. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* berdasar sensitifitasnya terhadap antibiotik dan dihasilkannya ESBL.
- i. Untuk mengetahui distribusi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL berdasar ditemukannya gen CTX-M, TEM dan SHV dan berdasarkan kombinasi antara CTX-M, TEM dan SHV.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Akademik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian mengenai *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase*.

### **2. Manfaat untuk Instansi Kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi instansi penyedia layanan kesehatan dalam upaya penanganan pasien terkait dengan *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase* serta membuat kebijakan yang terkait.

### **3. Manfaat untuk Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengalaman peneliti dalam mengaplikasikan ilmu pengetahuan tentang *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase*.

## BAB II

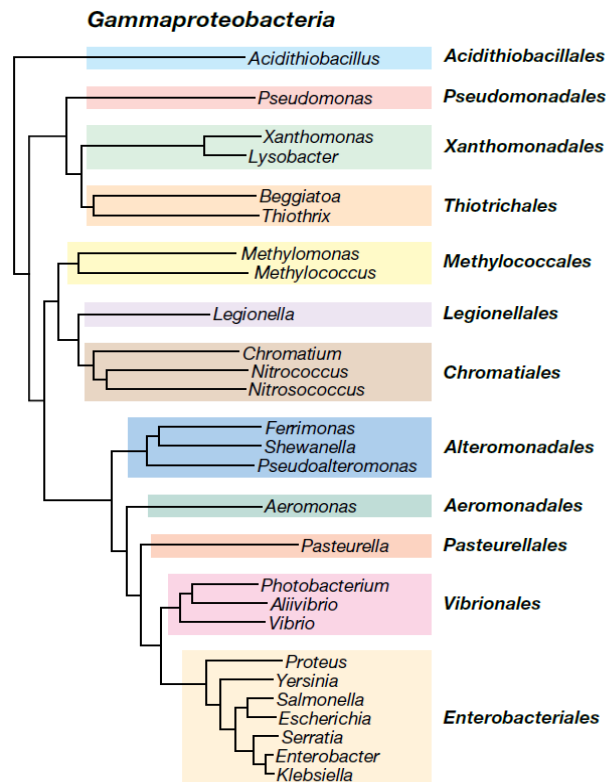
### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. LANDASAN TEORI

##### 1. *Klebsiella pneumoniae*

###### a. Karakteristik Bakteriologi *Klebsiella pneumoniae*

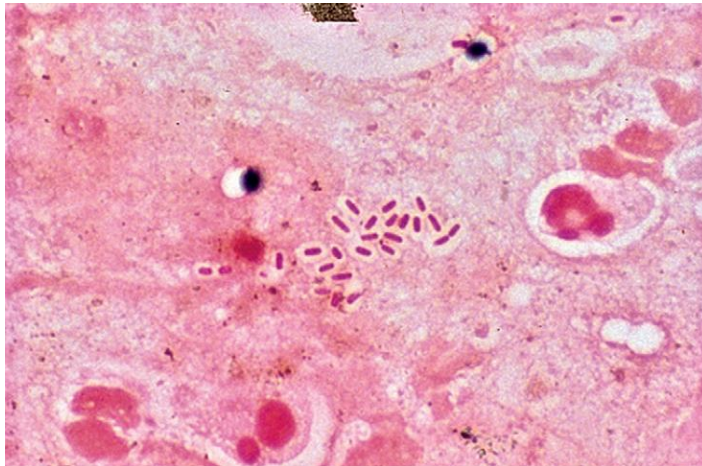
Bakteri *Klebsiella pneumoniae* adalah salah satu Basil Gram Negatif Enterik yang termasuk dalam Famili Enterobacteriaceae bersama dengan *Eschericia coli* dan *Enterobacter sp.* Beberapa species yang termasuk dalam *Klebsiella sp.* selain *Klebsiella pneumoniae* adalah *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae* dan *Klebsiella rhinoscleromatis*. Pertama kali ditemukan oleh Carl Friedlander tahun 1882 sehingga pada waktu itu dikenal dengan nama *Friedlander Bacilli*. Pada tahun 1886 seorang ahli bakteriologi Jerman bernama Edwin Klebs kemudian memberikan nama *Klebsiella pneumoniae* yang digunakan sampai sekarang<sup>(9)</sup>.



**Gambar 1. Pohon Filogenetik Genus Klebsiella**

Sumber: Madigan M, 2019

Karakteristik yang khas pada pengamatan mikroskopik dari *Klebsiella pneumoniae* yaitu bersifat Gram negatif, berbentuk batang, ukuran 2,0 – 3,0 x 0,6  $\mu\text{m}$  dan memiliki kapsul polisakarida besar. Pada pengamatan makroskopik, tampak adanya pertumbuhan mukoid cenderung menyatu pada agar MacConkey. Bakteri ini bersifat non-motil. Uji biokimia pada *Klebsiella pneumoniae* menunjukkan kemampuan untuk memfermentasi beberapa jenis karbohidrat seperti glukosa dan laktosa. Bakteri ini juga memberikan hasil positif untuk uji sitrat dan urease<sup>(10)</sup>.



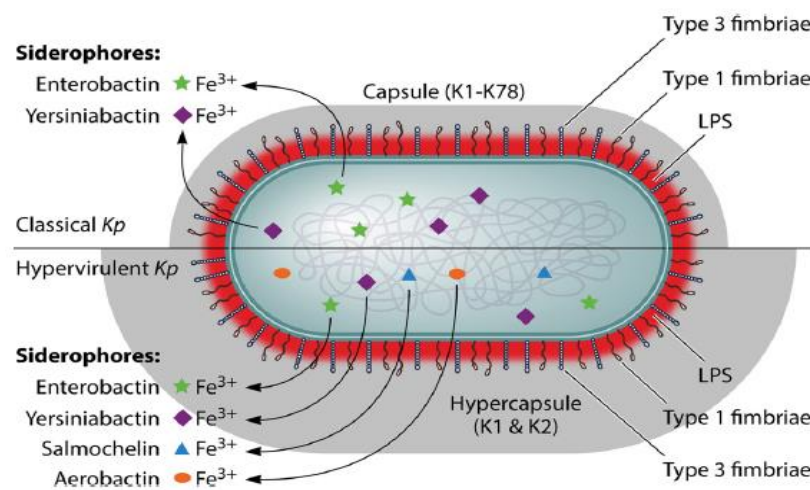
Gambar 2. *Klebsiella pneumoniae* pada pewarnaan Gram  
Sumber: Mahon CR, 2015



Gambar 3. Koloni *Klebsiella pneumoniae* pada agar MacConkey  
Sumber: Mahon CR, 2015

Beberapa strategi dari *Klebsiella pneumoniae* untuk dapat menyebabkan infeksi pada manusia dan melindungi dirinya dari respon imun host berkaitan dengan faktor virulensi yaitu adanya kapsul besar, lipopolisakarida (LPS), siderophores, endotoksin dan fimbriae. *Klebsiella* sp. memiliki kapsul besar yang terdiri dari polisakarida K yang menutupi

antigen somatik dan dapat diidentifikasi menggunakan tes quellung dengan antiserum khusus. Struktur kapsul tersebut berfungsi melindungi bakteri dari fagositosis oleh granulosit polimorfonuklear, dan mencegah kematian bakteri oleh serum bakterisidal. Adanya antigen pada kapsul yang dimiliki *Klebsiella sp.* meningkatkan patogenitas bakteri. Reseptor dinding sel yang dimiliki memungkinkan untuk melekat pada sel host, mengubah permukaan bakteri sehingga fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear dan makrofag terganggu, dan invasi sel host non-fagositik terfasilitasi. Endotoksin merupakan liposakarida kompleks yang terdapat pada dinding sel yang dapat menyebabkan demam, leukopenia, pendarahan kapiler, hipotensi hingga kolaps sirkulasi di tubuh host<sup>(11)</sup>.



**Gambar 4. Faktor virulensi *Klebsiella pneumoniae***

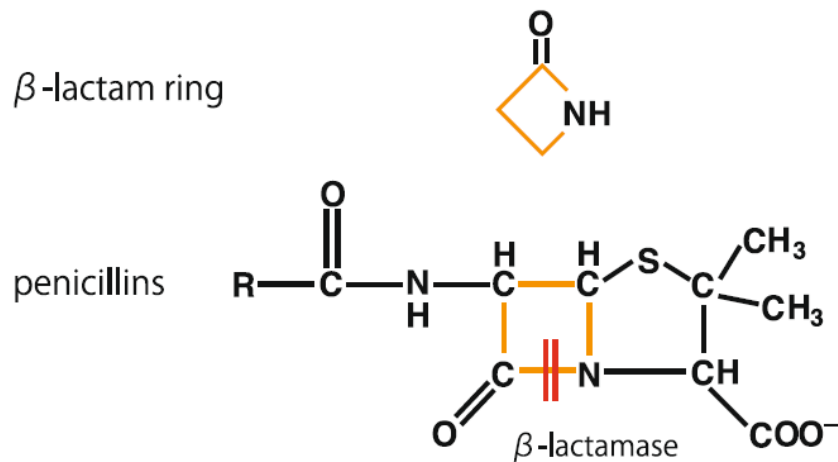
Sumber: Paczosa MK, 2016

## **b. Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)**

Antibiotik beta laktam ditandai dengan adanya struktur empat cincin beta laktam yaitu tiga cincin karbon dan satu nitrogen. Antibiotik beta laktam terdiri dari 4 golongan yaitu: *penisilin*, *cephalosporin*, *monobactam*, *carbapenem*. Antibiotik ini bersifat bakterisidal, bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri dimana cincin beta laktam meniru komponen dinding sel dan secara kompetitif menghambat ikatan dari transpeptidase sehingga struktur mudah hancur dan menimbulkan kematian bakteri. Struktur pada antibiotik beta laktam menyerupai struktur dua residu akhir pada pembentukan peptidoglikan (D-Alanyl-D-alaninepeptidase) tempat dimana enzim transpeptidase berikatan<sup>(12)</sup>.

Kelompok bakteri tertentu dapat menghasilkan enzim beta laktamase yang dapat merusak cincin beta laktam dengan cara hidrolisis. Beta-laktamase adalah enzim yang dapat membuka cincin beta laktam sehingga menginaktivasi antibiotik golongan beta laktam seperti penicillin dan sefalosporin. Enzim beta-laktamase pertama kali dilaporkan di Yunani pada tahun 1960an dan dinamakan TEM-1 yang diambil dari Temoniera sesuai dengan nama pasien asal bakteri diisolasi. Enzim ini ditemukan pada Bakteri golongan *Enterobacteriaceae* dan diperantarai plasmid. Diikuti dengan penemuan TEM-2 yang memiliki struktur biokimia identik dengan TEM- dengan perbedaan satu asam amino yang menyebabkan perbedaan titik isoelektris dari kedua enzim. TEM-1 dan TEM-2 tidak efektif terhadap sefalosporin generasi yang lebih tinggi dengan rantai samping oxyimino.





Gambar 5. Mekanisme kerja enzim beta-laktamase  
 Sumber: Sawa T, 2020

Penggunaan antibiotik beta laktam spektrum luas termasuk sefalosporin generasi ketiga dan monobaktam semakin intensif dalam dua dekade terakhir. Pada tahun 1983, muncul enzim beta laktamase pada suatu strain *Klebsiella pneumonia* dengan mutasi serin menjadi glisin pada satu nucleotide SHV (Sulfhydryl) dengan spectrum antimikroba mencakup penisilin, sefalosporin dan *oxyiminocephalosporins*. Enzim yang menghasilkan aktivitas ini kemudian dinamakan *Extended Spectrum Beta Laktamase* (ESBL).

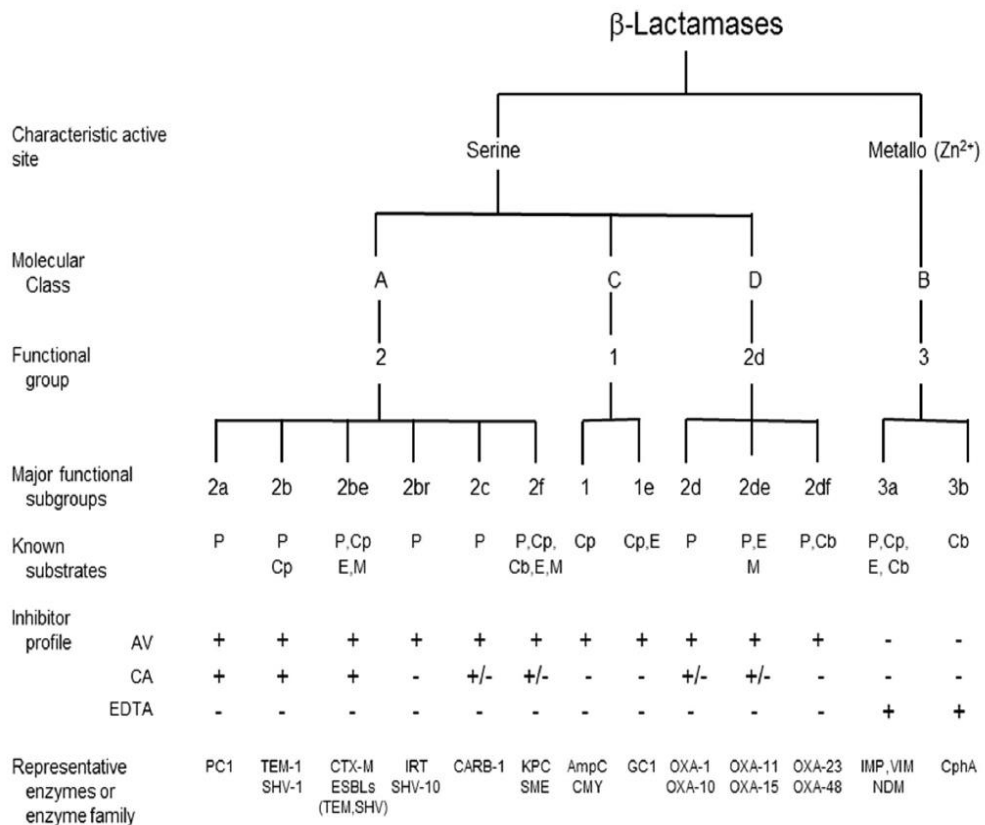
Amerika Serikat dan Perancis kemudian melaporkan kejadian yang sama dalam waktu dekat. Distribusi ini disebabkan oleh ekspansi klonal dari bakteri penghasil ESBL dan transfer plasmid secara horizontal dari gen – gen ESBL baik TEM, SHV maupun CTX-M. CTX-M ESBL pertama kali dilaporkan pada tahun 1989 di Jerman sebagai cefotaximase-Munich atau

disingkat CTX-M-1. Gen bla yang mengkode enzim ini berasal dari *Kluyvera* spp, famili Enterobacteriaceae tetapi jarang menyebabkan infeksi pada manusia. Sesuai dengan namanya CTX-M lebih menghidrolisis cefotaxime daripada ceftazidime. Penyebaran oleh mobile genetic element (MGE) seperti ISEcp1 atau ISCR1 dan dimobilisasi ke plasmid *Eschericia coli* maupun *Klebsiella pneumoniae*(13).

ESBL mempunyai kemampuan yang bervariasi terhadap berbagai substrat beta laktam oxyimino, tetapi tidak dapat menyerang sefamisin (sefoksitin, sefotetan dan sefmetazole) dan karbapenem (imipenem, meropenem, doripenem, dan ertapenem). Enzim-enzim ini juga sensitif terhadap inhibitor beta laktamase, seperti klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam(14).

Enzim beta laktamase diklasifikasikan menurut dua skema umum yaitu Klasifikasi Molekuler Ambler dan Klasifikasi Fungsional Bush-Jacoby-Medeiros. Skema Ambler membagi beta laktamase menjadi empat kelas utama yaitu Kelas A, B, C dan D berdasarkan homologi protein / asam amino yang dimiliki. Enzim-enzim ini menggunakan serin untuk hidrolisis beta laktam kecuali metaloenzim di kelas B yang membutuhkan ion divalent Zinc (ion logam / metal) untuk hidrolisis substrat. Skema Bush-Jacoby-Medeiros mengelompokkan beta laktamase menurut kesamaan fungsional (profil substrat dan inhibitor) menjadi empat kelompok besar dan beberapa subkelompok. Subkelompok 2be mempertahankan aktivitas melawan penisilin dan sefalosporin dengan tambahan menghidrolisis satu atau lebih

banyak oxymino-laktam, seperti cefotaxim, ceftazidime, dan aztreonam. ESBL sendiri dimasukkan dalam Kelas A untuk Ambler dan Grup 2 untuk Bush-Jacoby-Medeiros khususnya Subgrup 2be<sup>(14)(15)</sup>.



**Gambar 6. Klasifikasi Beta Laktamase**

Sumber: Bush K, 2018

### c. Epidemiologi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL

Kasus - kasus infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen penghasil ESBL saat ini telah menjadi masalah di seluruh dunia. Fenomena infeksi bakteri penghasil ESBL pertama kali dilaporkan di Eropa barat pada tahun 1983 yang ditandai dengan adanya infeksi nosokomial yang

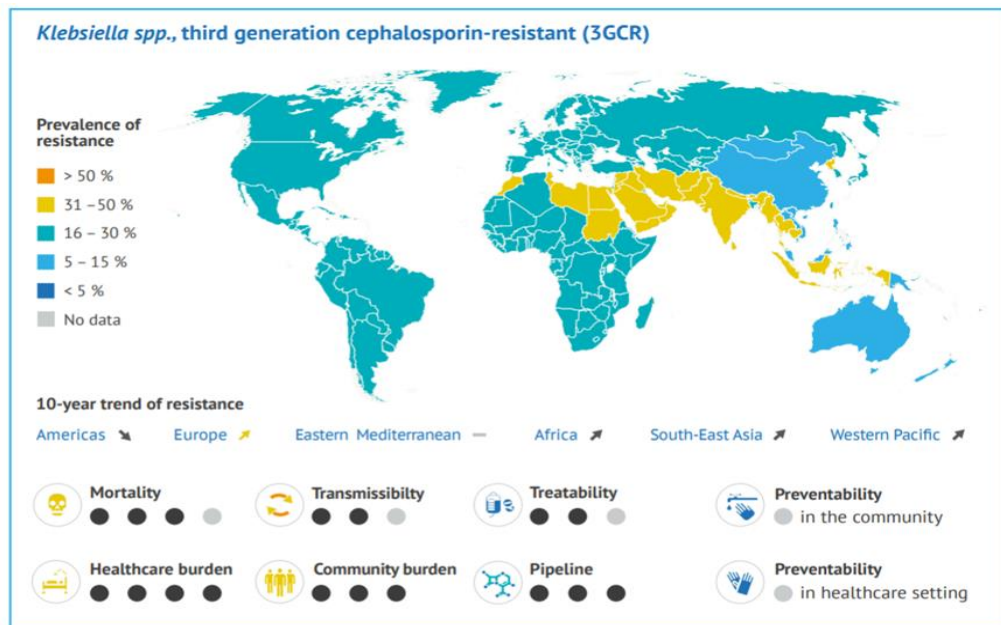
disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* yang bersifat resisten terhadap antibiotik beta-laktam termasuk golongan sefalosporin. Kemungkinan besar diperkirakan karena pemakaian yang berlebihan dari antibiotik tersebut di klinik. Namun, tidak butuh waktu lama sebelum akhirnya ESBL juga mulai terdeteksi di seluruh Eropa, Amerika Serikat dan menyusul hingga ke Asia dan Afrika(16)(17).

Prevalensi mikroorganisme penghasil ESBL di antara isolat klinis dapat bervariasi dari satu negara dibanding dengan negara lainnya bahkan dari satu fasilitas kesehatan dengan lainnya dalam satu negara yang sama. Prevalensi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL menurut regional WHO yaitu berkisar antara 8-77% di Afrika (AFRO), 34-81% di Asia (SEARO), 1-72% di Kawasan Pasifik (WPRO) dan 0-54% di Kawasan Mediterania (EMRO)(1,18).

Berdasarkan laporan studi surveilans nasional (*SENTRY Antimicrobial Surveillance Program and The Surveillance Network*), prevalensi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL di Amerika adalah 8% pada awal tahun 2000 dan meningkat menjadi 15% pada tahun 2015(19). CDC pada akhir tahun 2019 mencatat peningkatan kasus sebanyak 197.400 kasus dan 9100 kematian yang disebabkan oleh Enterobacteriaceae penghasil ESBL termasuk mayoritas disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL<sup>(2)</sup>.

Data resistensi antimikroba (AMR) dari isolat invasif yang dilaporkan ke European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) dalam kurun waktu 2015 – 2018 menunjukkan rata-rata 37,2% isolat *Klebsiella pneumoniae* resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga diikuti oleh fluoroquinolones, aminoglikosida dan karbapenem. Walaupun demikian ada perbedaan cukup besar untuk prevalensi antar negara Eropa seperti Swedia 1%, Inggris 15% dan Italia >25%<sup>(3)</sup>(20). Penelitian multi-center yang dikenal dengan Antimicrobial Resistance in Indonesia (AMRIN Study) menemukan angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL di Indonesia cukup tinggi yakni 29% pada *E. coli* dan 36% pada *K. pneumoniae*(21).

Studi molekuler di berbagai negara dapat memperlihatkan variasi beberapa jenis gen ESBL yang dilaporkan. Sekitar tahun 1990an banyak ditemukan variasi TEM dan SHV. Studi di Amerika Selatan melaporkan ESBL tipe SHV adalah ESBL yang paling umum (67,1%) sebaliknya ESBL tipe TEM (tipe TEM-10, -12, -26, dan -63) ditemukan hanya 16,4% dari isolat yang diperiksa(22). China juga melaporkan sekitar 74,5% ESBL tipe SHV dan sisanya adalah CTX-M(23). Keadaan ini mengalami perubahan seiring dengan waktu terkait dengan penemuan dan penggunaan antibiotik generasi baru. Pada tahun 2005 dilaporkan ada 138 jenis TEM, 62 jenis SHV, dan 39 CTX-M dan saat ini sudah ada lebih dari 150 jenis dari masing-masing varian tersebut yang dilaporkan(24).



**Gambar 7. Peta distribusi Klebsiella pneumoniae ESBL**

Sumber: WHO; 2017

ESBL kelompok CTX-M sekarang merupakan ESBL yang paling umum ditemukan secara global, baik di negara berkembang maupun negara maju. Pola sebaran gen ESBL yang dilaporkan di RSUD Dr Soetomo Surabaya menunjukkan gen CTX-M yang terbanyak (80%) diikuti oleh TEM 36% dan SHV 12%(25). Namun ada juga yang melaporkan pola kombinasi yaitu ditemukan lebih dari 1 gen ESBL dalam isolat bakteri seperti kombinasi antara CTX-M dan TEM atau CTX-M dan SHV(26)(27)(28).

#### **d. Tinjauan klinis *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL**

Bakteri *Klebsiella pneumoniae* dapat ditemukan di lingkungan maupun makhluk hidup. Pada manusia umumnya ditemukan sebagai flora normal di saluran pencernaan dan dapat berkolonisasi di kulit, hidung dan tenggorokan tanpa menimbulkan manifestasi klinis. Angka karier *Klebsiella pneumoniae* yang ditemukan pada usap nasofaring adalah sebesar 11% dan dewasa (15%) lebih tinggi dibandingkan dengan anak – anak (7%)(29). Severin dkk melaporkan angka karier *Klebsiella pneumoniae* di feses adalah sebesar 9,5% dan 0,6% terdeteksi gen ESBL yaitu blaCTX-M(30). Hamid dkk melaporkan hasil yang berbeda dimana gen ESBL yang terbanyak ditemukan di feses anak usia sekolah adalah TEM sebesar 92.6% dimana hampir 30% adalah kombinasi TEM dan SHV(31).

Dalam kondisi tertentu apabila ditemukan di luar saluran pencernaan manusia seperti saluran kemih, paru-paru, atau tersebar ke organ lain melalui aliran darah dapat menyebabkan infeksi. Manifestasi klinis infeksi *Klebsiella pneumoniae* baik yang didapat di komunitas maupun di fasilitas kesehatan dapat bersifat ringan hingga berat, mulai dari infeksi jaringan lokal hingga ke organ (pneumonia, infeksi saluran kemih, meningitis) bahkan ke seluruh tubuh (sepsis/ bakteremia). Kesanggupan *Klebsiella pneumoniae* untuk hidup dan berkembang biak di berbagai kondisi baik di tubuh manusia, hewan dan lingkungan diperoleh dari faktor – faktor virulensi yang dimilikinya, bahkan dengan kecenderungan membentuk biofilm ia dapat menghindari kerja sistem imunitas tubuh(11,32).

Faktor usia, gangguan imunitas, mendapat terapi immunosupresif, pemakaian antibiotik tertentu dalam waktu lama, penggunaan alat luar seperti ventilator, kateter intravena maupun kateter urine, perawatan di ruang perawatan intensif merupakan faktor – faktor resiko penyebab terjadinya infeksi berat pada pasien dengan kolonisasi *Klebsiella pneumoniae* terutama strain yang resisten(33).

Bakteri ini menjadi penyebab 6-17% kasus infeksi saluran kemih, 7-14% kasus pneumonia, 4-15% kasus septikemia dan 2-4% kasus infeksi luka. Tingkat kematian yang dilaporkan karena infeksi bakteri ini adalah sekitar 24-35%. Angka ini meningkat secara dramatis hingga 72% dalam kasus-kasus infeksi terutama di rumah sakit dengan strain yang resistan seperti *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL(34)(35).

Pengobatan terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil ESBL saat ini direkomendasikan untuk menggunakan antibiotik golongan Carbapenem atau menyesuaikan dengan hasil kultur(18)(36). Setiap bakteri penghasil ESBL dianggap resisten terhadap semua antibiotik spektrum luas terlepas dari hasil MIC secara in vitro karena kebanyakan MIC sefalosporin meningkat secara dramatis ketika inokulum organisme meningkat sekitar 10 sampai 100 kali lipat. Fenomena ini juga telah diamati secara in vivo pada model infeksi pada manusia dimana beban bakteri dapat mencapai tingkat  $10^6$ - $10^7$  cfu/ml(37). Perlu diwaspadai adanya penggunaan antibiotik golongan Carbapenem secara irasional yang akan mengarah kepada munculnya resistensi(38). Resistensi terhadap antibiotik

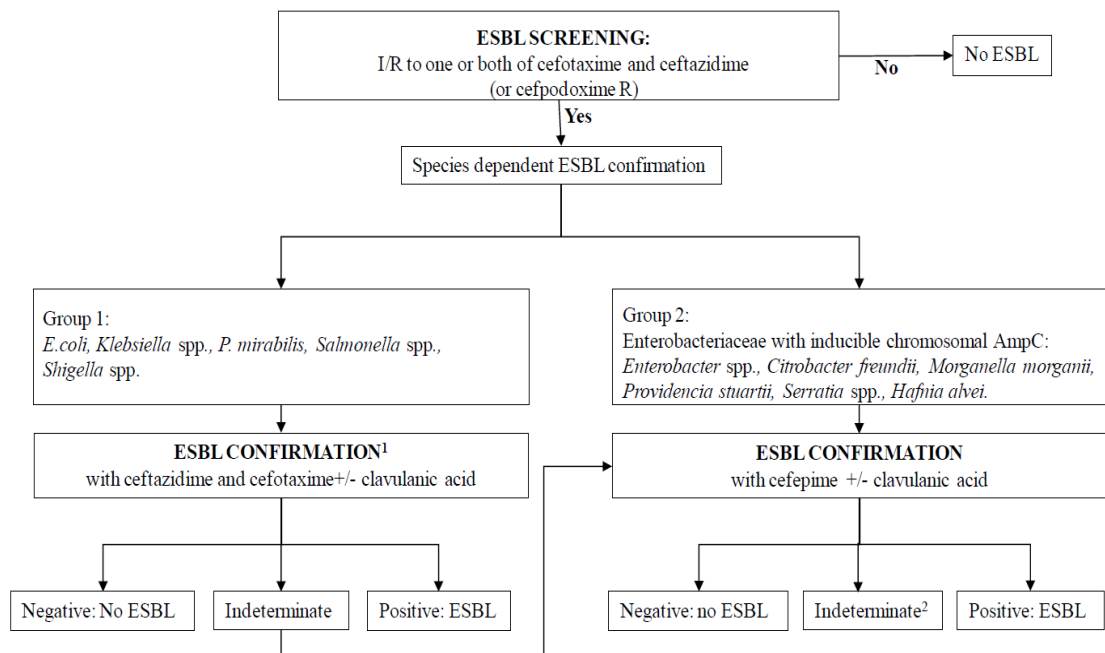


dapat dengan mudah disebarkan oleh *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL melalui plasmid sehingga sering ditemukan menjadi penyebab Infeksi Nosokomial dan penyebab terjadinya wabah / outbreak mikroorganisme MDR(13).

#### **e. Identifikasi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL**

Kultur menjadi standar baku dalam penegakan diagnosis infeksi *K. pneumoniae*. Spesimen dapat diambil melalui darah, urin, cairan pleura, cairan cerebrospinal, sputum dan jaringan luka. *K. pneumoniae* tidak membutuhkan lingkungan khusus untuk tumbuh sehingga dapat dikultur dengan baik di lingkungan aerob. Sputum juga dapat diamati langsung melalui pewarnaan Gram dengan *K. pneumoniae* menunjukkan bentuk batang dikelilingi oleh kapsul dan bersifat Gram negatif. Pengambilan spesimen yang tepat akan membantu proses pemeriksaan dan penegakan diagnosis pasien(39).

Kepentingan epidemiologi, pencegahan dan pengendalian infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil ESBL menjadi pokok pertimbangan pemeriksaan identifikasinya baik secara fenotip maupun genotip. Referensi tentang pedoman pemeriksaan bakteri penghasil ESBL dapat merujuk pada pedoman yang disusun oleh European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)(8)(40) dan Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (41,42).



**Gambar 8. Alur Pemeriksaan ESBL**

Sumber: EUCAST; 2020

Metode – metode yang digunakan untuk identifikasi bakteri penghasil ESBL menurut panduan dari EUCAST dan CLSI

#### Metode Skrining ESBL

Metode yang direkomendasikan untuk skrining ESBL pada *Klebsiella pneumoniae* adalah pengenceran kaldu (broth dilution), pengenceran agar (agar dilution), difusi cakram (disc diffusion) atau sistem otomatis (automated system). Cefotaxime atau ceftriaxone dan ceftazidime digunakan sebagai indikator sefalosporin.

**Tabel 1. Metode Skrining ESBL**

Method	Antibiotic	Conduct ESBL-testing if
Broth or agar dilution <sup>1</sup>	Cefotaxime/ceftriaxone AND Ceftazidime	MIC >1 mg/L for either agent
	Cefpodoxime	MIC >1 mg/L
Disk diffusion <sup>1</sup>	Cefotaxime (5 µg) or	Inhibition zone <21 mm
	Ceftriaxone (30 µg)	Inhibition zone <23 mm
	AND Ceftazidime (10 µg)	Inhibition zone <22 mm
	Cefpodoxime (10 µg)	Inhibition zone <21 mm

Sumber: EUCAST; 2020

#### Metode Konfirmasi fenotip

Empat dari beberapa metode fenotip berdasarkan penghambatan in vitro aktivitas ESBL oleh asam klavulanat direkomendasikan untuk konfirmasi ESBL yaitu uji cakram kombinasi (Combination Disc Test), uji sinergi cakram ganda (Double Disc Synergy Test), ESBL uji gradien, dan uji mikrodilusi kaldu. Dalam satu studi multicenter, CDT menunjukkan spesifisitas yang lebih baik daripada tes gradien ESBL tetapi dengan sensitivitas yang sebanding. Produsen sistem pengujian otomatis (contoh: Vitek2, Phoenix, Microscan) telah menerapkan tes deteksi berdasarkan penghambatan enzim ESBL oleh kombinasi dengan disc asam klavulanat. Kinerja dari masing – masing metode konfirmasi tergantung pada strain yang diuji dan perangkat yang digunakan.

a) Uji cakram kombinasi (Combination Disc Test )

Untuk setiap pengujian digunakan cakram yang mengandung sefalosporin saja (sefotaksim, seftazidim, sefepim) ditambah dengan sefalosporin dalam kombinasi dengan asam klavulanat. Zona hambat di sekitar cakram sefalosporin yang dikombinasikan dengan asam klavulanat dibandingkan dengan zona di sekitar cakram sefalosporin saja. Uji positif jika diameter zona hambat 5 mm lebih besar dengan asam klavulanat daripada tanpa asam klavulanat.

**Tabel 2. Metode Uji Cakram Kombinasi**

Method	Antimicrobial agent (disk content)	ESBL confirmation is positive if
ESBL gradient test	Cefotaxime +/- clavulanic acid	MIC ratio $\geq 8$ or deformed ellipse present
	Ceftazidime +/- clavulanic acid	MIC ratio $\geq 8$ or deformed ellipse present
Combination disk diffusion test (CDT)	Cefotaxime (30 $\mu\text{g}$ ) +/- clavulanic acid (10 $\mu\text{g}$ )	$\geq 5$ mm increase in inhibition zone
	Ceftazidime (30 $\mu\text{g}$ ) +/- clavulanic acid (10 $\mu\text{g}$ )	$\geq 5$ mm increase in inhibition zone
Broth microdilution	Cefotaxime +/- clavulanic acid (4 mg/L)	MIC ratio $\geq 8$
	Ceftazidime +/- clavulanic acid (4 mg/L)	MIC ratio $\geq 8$
	Cefepime +/- clavulanic acid (4 mg/L)	MIC ratio $\geq 8$
Double disk synergy test (DDST)	Cefotaxime, ceftazidime and cefepime	Expansion of indicator cephalosporin inhibition zone towards amoxicillin-clavulanic acid disk

**Sumber: EUCAST; 2020**

b) Uji sinergi cakram ganda (DDST)

Disk yang mengandung sefalosporin (cefotaxime, ceftazidime, cefepime) diterapkan pada pelat di sebelah disk dengan asam klavulanat (asam amoksisilin-klavulanat). Hasil positif ditunjukkan ketika zona penghambatan di sekitar salah satu disk sefalosporin ditambah atau ada 'lubang kunci' di arah disk yang mengandung asam klavulanat. Jarak antara cakram sangat penting dan 20mm pusat-ke-pusat telah ditemukan optimal untuk cakram sefalosporin 30 g.

c) Metode uji gradien

Uji gradien khusus ESNL diatur, dibaca, dan diinterpretasikan sesuai dengan pabrik instruksi. Tes positif jika reduction 8 kali lipat pengurangan diamati di MIC dari sefalosporin dikombinasikan dengan asam klavulanat dibandingkan dengan MIC dari sefalosporin saja. Hasil pengujian tidak dapat ditentukan jika strip tidak dapat dibaca karena pertumbuhan di luar rentang MIC strip. Dalam semua kasus lain, hasil tes negatif. Menurut pabrik, uji gradien ESBL harus digunakan untuk konfirmasi produksi ESBL saja dan tidak dapat diandalkan untuk penentuan MIC.

d) Mikrodilusi kaldu

Mikrodilusi kaldu dilakukan dengan kaldu Mueller-Hinton yang disesuaikan dengan kation yang mengandung dua kali lipat pengenceransefotaksim, seftazidim dan sefepim pada konsentrasi mulai dari 0,25 hingga 512 mg/L, dengan dan tanpa asam klavulanat pada

konsentrasi tetap 4 mg/ L Tes ini positif jika pengurangan 8 kali lipat diamati pada MIC salah satu sefalosporin yang dikombinasikan dengan asam klavulanat dibandingkan dengan MIC sefalosporin itu saja, jika tidak, hasil tes ditafsirkan sebagai negatif.

e) Pengujian biokimia (kolorimetri)

Tes ESBL NDP dijelaskan pertama kali pada tahun 2012, dan menggunakan sefotaksim sebagai indikator antimikroba, dengan tazobactam sebagai inhibitor. Itu dilakukan di pelat 96-sumur atau dalam tabung terpisah. Perubahan warna dari merah menjadi kuning dianggap sebagai tes positif. Tes ini juga telah digunakan secara langsung pada sampel pasien. Sensitivitas dan spesifisitas yang sangat baik telah dijelaskan, tetapi tes ini belum dievaluasi dalam percobaan multisenter.

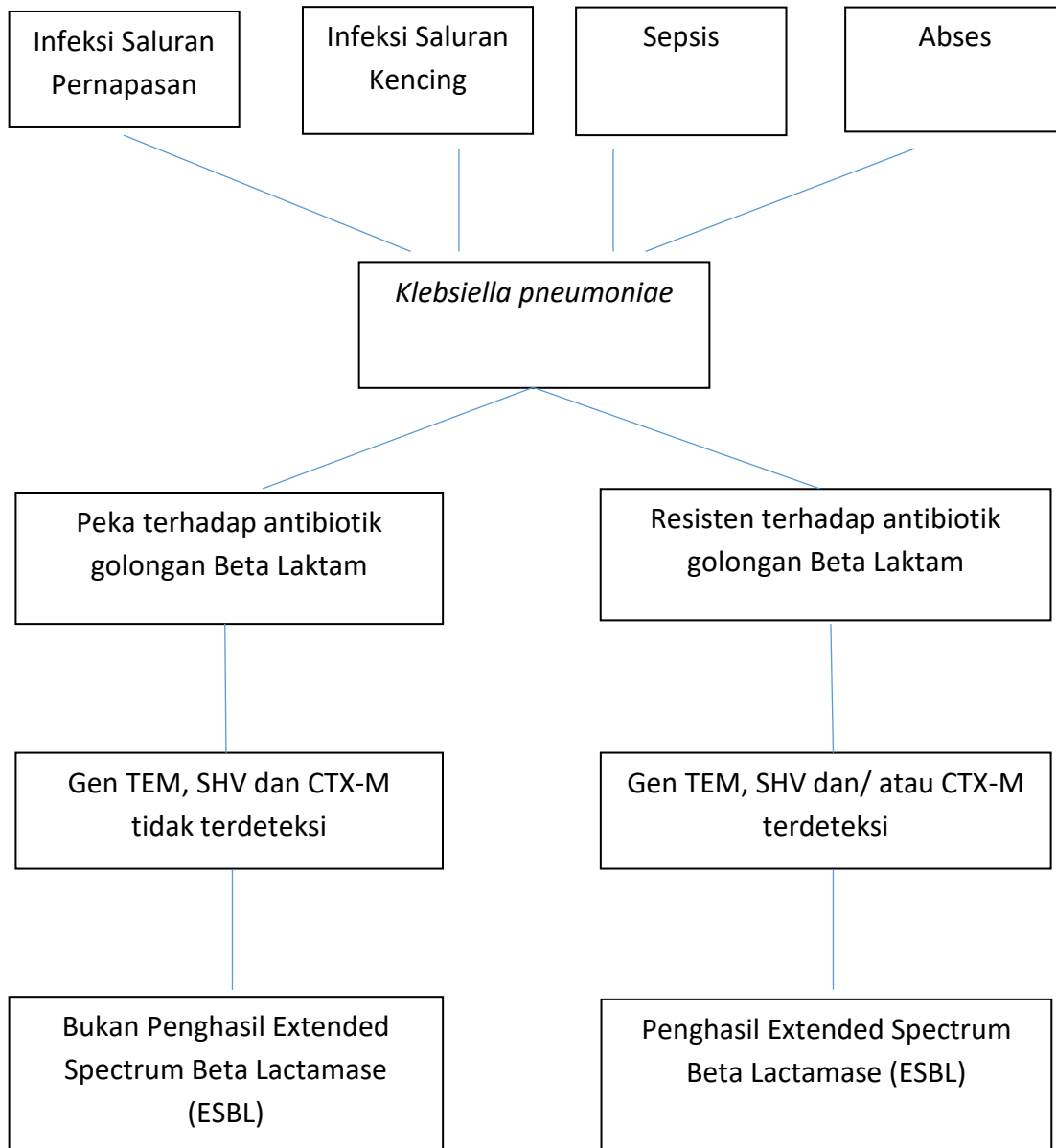
Uji B-LACTA adalah uji kolorimetri menggunakan substrat sefalosporin kromogenik (HMRZ-86) pada isolat dan juga langsung pada sampel klinis. Dalam studi prospektif multisentrik di Belgia dan Prancis, ditemukan menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang sangat baik untuk *E. coli* dan *K. pneumoniae* (masing-masing 96% dan 100%) sementara itu menunjukkan sensitivitas yang lebih rendah (67%) untuk spesies yang memproduksi AmpC -laktamase yang dapat diinduksi. Nilai prediksi negatif yang tinggi untuk *E. coli* dan *K. pneumoniae* (99% di daerah dengan prevalensi resistensi C3G berkisar antara 10-30%) membuat tes sederhana

ini sangat efisien untuk prediksi resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga, terutama di strain penghasil -laktamase spektrum.

#### Metode Konfirmasi genotip

Untuk genotipe keberadaan gen ESBL ada sejumlah kemungkinan yang tersedia mulai dari pemeriksaan PCR, partial sekuensing hingga sekuensing seluruh genom (whole genome sequencing), diikuti oleh pemetaan in silico gen resistensi. Untuk pemeriksaan PCR ada yang memeriksa dengan satu gen target maupun beberapa gen target (Multiplex PCR). Target gen yang digunakan harus disesuaikan dengan maksud pemeriksaan. Ada juga pemeriksaan microarray yang tersedia baik komersial maupun in-house tetapi metode tersebut belum ditinjau secara sistematis.

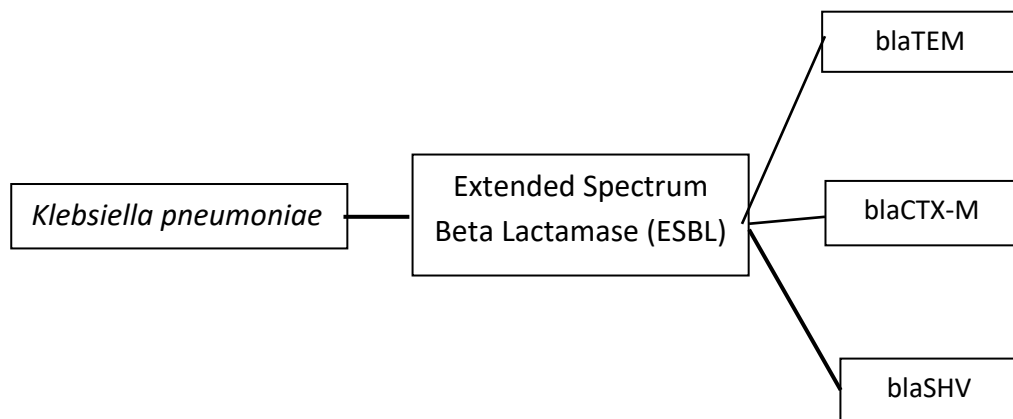
## B. Kerangka Teori



Gambar 9. Bagan Kerangka Teori



### C. Kerangka Konseptual



Gambar 10. Bagan Kerangka Konsep

#### D. Definisi Operasional

1. Isolat bakteri adalah isolat yang setelah dilakukan proses identifikasi mikrobiologi merujuk kepada satu bakteri yaitu *Klebsiella pneumoniae*
2. *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase* adalah *Klebsiella pneumoniae* yang memiliki sifat resisten terhadap antibiotik beta laktam termasuk golongan penisilin, sefalosporin dan aztreonam.