

SKRIPSI

2018

**KARAKTERISTIK PENDERITA DENGAN ISOLAT KLINIS
KLEBSIELLA PNEUMONIAE YANG MENGHASILKAN GEN TEM
ESBL DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**



Oleh :

Orin Widiarti

C111 15 701

Pembimbing :

Dr. dr. Dianawaty Amiruddin, M.Si., Sp.KK

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2018



**KARAKTERISTIK PENDERITA DENGAN ISOLAT KLINIS
KLEBSIELLA PNEUMONIAE YANG MENGHASILKAN GEN TEM
ESBL DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Orin Widiarti

C111 15 701

Pembimbing:

Dr. dr. Dianawaty Amiruddin, M.Si., Sp.KK

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2018



HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Parasitologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“KARAKTERISTIK PENDERITA DENGAN ISOLAT KLINIS
KLEBSIELLA PNEUMONIAE YANG MENGHASILAN GEN TEM ESBL
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

Hari, Tanggal : Jumat, 14 Desember 2018
Waktu : 09.00 WITA
**Tempat : Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin**

Makassar, 3 Desember 2018

(Dr. dr. Dianawaty Amiruddin, M.Si, Sp.KK)

NIP. 197505182002122002



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Orin Widiarti
NIM : C111 15 701
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Karakteristik Penderita Dengan Isolat Klinis *Klebsiella Pneumoniae* Yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Telah Berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dewan Penguji

Pembimbing : Dr. dr. Dianawaty Amiruddin, M.Si, Sp.KK

(.....)

Penguji 1 : Dr. dr. Risna H. Mubin, Sp.PD, KPTI

(.....)

Penguji 2 : dr. Firdaus Hamid, Ph.D

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 21 Desember 2018



DEPARTEMEN PARASITOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2018

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Judul Skripsi :

**"KARAKTERISTIK PENDERITA DENGAN ISOLAT KLINIS
KLEBSIELLA PNEUMONIAE YANG MENGHASILKAN GEN TEM ESBL
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO"**

Makassar, 14 Desember 2018

(Dr. dr. Dianawaty A. Amiruddin, M.Si, Sp.KK)
NIP. 197505182002122002



LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Orin Widiarti
NIM : C111 15 701
Tempat & Tanggal Lahir : Punday, 29 November 1997
Alamat Tempat Tinggal : Asrama Unhas Unit III
Alamat email : orinwidiarti@gmail.com
HP : 0822 9226 4470

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul **“Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESB� di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo”** adalah hasil pekerjaan saya dan seluruh ide, pendapat atau materi dari sumber lain dikutip dengan cara penulisan referensi yang sesuai.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan mendapatkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenr-benarnya.

Makassar, 14 Desember 2018

Yang Menyatakan,

Orin Widiarti



KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas berkah, rahmat, dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan tujuan menyelesaikan pendidikan Sarjana (S1) Kedokteran Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul “**Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella Pneumonia* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo**”.

Penulis menyadari bahwa selama proses penyusunan skripsi ini bukan hanya karena upaya sendiri melainkan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungannya untuk menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Dianawaty A. Amiruddin, M.Si, Sp.KK selaku Penasihat Akademik dan dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu, memberikan bimbingan, mengarahkan serta mendukung penulis dalam penyusunan skripsi



4. Dr. dr. Risna H. Mubin, Sp.PD, KPTI dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran bagi penyusunan skripsi ini.
5. Semua teman-teman “Brainstam” Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin angkatan 2015 atas dukungannya dalam penyusunan skripsi ini.
6. Keluarga besar TBM Calcaneus Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan dukungan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
7. Sahabat Penulis yang selalu memberikan bantuan, dukungan, doa dan menemani penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
8. Teman satu pembimbing skripsi yaitu Nanda Akaseh dan Bella Aprilini Kriwangko atas bantuan dan kerjasamanya dalam penyusunan skripsi ini.
9. Kedua orang tua penulis, Drs. Jalaludin dan Aslidar S.Pd.,M.Pd yang senantiasa mendukung dengan sepenuh hati selama proses penyusunan skripsi ini.
10. Saudara penulis Rahman Hidayat dan Osin Masita yang selalu memberikan dukungan dan motivasi selama proses penyusunan skripsi ini.
11. Paman penulis Feib Akram Rasidin yang selalu memberikan dukungan dan semangat selama proses penyusunan skripsi ini.



Hanya Allah SWT. yang mampu memberikan balasan kepada orang-orang yang telah bersedia membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang telah disusun ini masih jauh dari sempurna baik itu dalam segi penulisan maupun penyajian materi. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk lebih menyempurnakan penulisan proposal skripsi ini.

Makassar, 14 Desember 2018

Penulis



Orin Widiarti, C111 15 701

Dr.dr. Dianawaty Amiruddin, M.Si.,Sp.KK

Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

ABSTRAK

Latar Belakang : Perkembangan resistensi antibiotik telah meluas diseluruh dunia, salah satu contoh dari MDRO adalah Extended Spectrum b-Lactamase (ESBL) yang umumnya ditemukan pada bakteri gram negatif. *Klebsiella Pneumonia* merupakan salah satu bakteri yang tercatat memiliki aktifitas ESBL paling tinggi dibandingkan bakteri lainnya. Kemampuan galur ESBL menghidrolisis antibiotik b-lactam secara luas disebabkan adanya sejumlah mutasi pada beberapa gen dan hampir seluruh ESBLs merupakan derivat dari enzim TEM. pada isolat klinik *K. Pneumoniae* menggunakan Vitek dan PCR didapatkan bahwa 96% sampel terdeteksi memiliki gen Tem.

Metode Penelitian : Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan metode penelitian deskriptif menggunakan data sekunder berupa rekam medik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang dilaksanakan pada bulan November-Desember 2018. Data dianalisis dengan menggunakan program pengolah data komputer.

Hasil : Jumlah penderita dengan isolat klinis *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo berjumlah 38 orang. Kelompok yang paling banyak adalah kelompok usia pemuda (18-65 tahun) sebanyak 63.16%, laki-laki sebanyak 47.37%, , status gizi buruk (13.16%) untuk kelompok usia 0-5 tahun, status gizi normal sebanyak (34.21%) untuk kelompok usia >5 tahun, gejala masuk rumah sakit sesak napas sebanyak 14 orang (36.84%), Jenis Isolat Sputum sebanyak 44.74%, diagnosis penyakit sistem respirasi sebanyak (26.31%), jumlah leukosit >10.000 sel/mm³ dan leukosit 4.000-10.000 sel/mm³ masing-masing sebanyak (47.37%), tempat perawatan Non-ICU sebanyak (94.74%), golongan antibiotic Ceftriaxone sebanyak (28.95%), menerima prosedur invasif 3 kali sebanyak 28.94% dimana paling banyak pemasangan infus sebanyak (94.73%), lama perawatan >3 hari sebanyak (94.73%), dan keadaan saat pulang membaik sebanyak (57.89%)

Kesimpulan : Berdasarkan hasil penelitian tentang Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan Oktober – November 2018 dapat ditarik kesimpulan bahwa jenis spesimen, diagnosis penyakit, jenis antibiotik, prosedur perawatan dapat dijadikan sebagai indikator untuk menilai penderita isolat klinis *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan gen TEM ESBL.

Kata Kunci : *Klebsiella pneumoniae*, TEM ESBL, Karakteristik.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GRAFIK	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Klebsiela Pneumonia</i>	7
2.1.1 Aspek Bologi <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
2.1.2 Karakteristik <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
2.1.3 Patogenitas <i>Klebsiella pneumoniae</i>	8



2.2	Antibiotik	9
2.2.1	Definisi Antibiotik	9
2.2.2	Penggolongan Antibiotik	9
2.2.3	Mekanisme Resistensi Antibiotik	10
2.2.4	Faktor-Faktor yang mempengaruhi Resistensi Antibiotik	15
2.3	<i>Ekstended Spectrum Beta- Lactamase (ESBL)</i>	15
2.3.1	Definisi ESBL	15
4.3.2	ESBL Tipe TEM	17
4.3.3	Deteksi ESBL	18
4.3.3.1	Vitek 2	18
4.3.3.2	PCR	19
BAB III KERANGKA PENELITIAN		25
3.1	Kerangka Teori	25
3.2	Kerangka Konsep	26
3.3	Definisi Operasional	27
BAB IV METODE PENELITIAN		31
4.1	Desain Penelitian	31
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian	31
4.2.1	Waktu Penelitian	31
4.2.2	Tempat Penelitian	31
3	Populasi dan Sampel	31
4.3.1	Populasi	31



4.3.2	Sampel	31
4.3.3	Cara Pengambilan Sampel	32
4.4	Kriteria Seleksi	32
4.4.1	Kriteria Inklusi	32
4.4.2	Kriteria Ekslusi	32
4.5	Jenis Data dan Instrumen Penelitian	32
4.5.1	Jenis Data	32
4.5.2	Instrumen Penelitian	32
4.6	Alur Penelitian	33
4.7	Etika Penelitian	33
BAB V HASIL		34
5.1.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella Pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Usia	34
5.2.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella Pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Jenis Kelamin	36
5.3.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella Pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Status Gizi	37
5.4.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella Pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Gejala Awal	40
5.5.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella Pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Jenis Isolat	42



5.6.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Diagnosis	44
5.7.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Jumlah Leukosit	46
5.8.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Tempat Perawatan	48
5.9.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Jenis Antibiotik	49
5.10.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Prosedur Invasif	51
5.11.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Lama Perawatan	54
5.12.	Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis Klebsiella Pneumoniae yang Menghasilkan Gen TEM ESBL berdasarkan Keadaan Pulang	55

BAB VI PEMBAHASAN **58**

6.1	Usia	58
6.2	Jenis Kelamin	59
6.3	Status Gizi	60
6.4	Gejala Awal Masuk	61
5	Jenis Isolat	61
6	Diagnosis	62



6.7	Jumlah Leukosit	63
6.8	Tempat Perawatan	63
6.9	Jenis Antibiotik	64
6.10	Prosedur Invasif	65
6.11	Lama Perawatan	66
6.12	Keadaan Pulang	66
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		68
7.1	Kesimpulan	68
7.2	Saran	68
DAFTAR PUSTAKA		70



DAFATR GAMBAR

Gambar 2.1 Resistensi antibiotika – Lactamase	14
Gambar 2.2 Kerja PCR Dalam Satu Siklus	21



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Usia	35
Tabel 5.2. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis Kelamin	36
Tabel 5.3.2 Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Status Gizi Usia 0 – 5 Tahun	38
Tabel 5.3.3 Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Status Gizi Usia >5 Tahun	38
Tabel 5.4. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Gejala Awal Masuk RS	40
Tabel 5.5. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Isolat Klinis	42



Tabel 5.6. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Diagnosis Penyakit	44
Tabel 5.7. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jumlah Leukosit	46
Tabel 5.8. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Tempat Perawatan	48
Tabel 5.9. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis Antibiotik	49
Tabel 5.10.1 Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jumlah Prosedur Invasif	51
Tabel 5.10.2 Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis Prosedur	53



Tabel 5.11. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae*
yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
Berdasarkan Lama Perawatan 54

Tabel 5.12. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae*
yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
Berdasarkan Keadaan Saat Pulang 56



DAFTAR GRAFIK

- Grafik 5.1. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Usia 35
- Grafik 5.2. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis Kelamin 37
- Grafik 5.3. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Status Gizi 39
- Grafik 5.4. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Gejala Awal Masuk RS 41
- Grafik 5.5. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis isolat 43
- Grafik 5.6. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Diagnosis Penyakit 45



- Grafik 5.7. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jumlah Leukosit 47
- Grafik 5.8. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Tempat Perawatan 48
- Grafik 5.9. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis Antibiotik 50
- Grafik 5.10.1 Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jumlah Prosedur Invasif 52
- Grafik 5.10.2 Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Jenis Prosedur Invasif 53
- Grafik 5.11. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Lama Perawatan 55



Grafik 5.12. Distribusi Proporsi Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Berdasarkan Keadaan Saat Pulang 56



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Permohonan Izin Penelitian	75
Lampiran 2. Surat Permohonan Rekomendasi Persetujuan Etik	76
Lampiran 3. Rekomendasi Persetujuan Etik	77
Lampiran 4. Surat Izin pengambilan Data Rekam Medik	78
Lampiran 5. Master Data	79
Lampiran 6. Biodata Penulis	81



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu penyakit yang terus berkembang dari waktu ke waktu dalam bidang kedokteran ialah penyakit infeksi. Kasus infeksi disebabkan oleh bakteri atau mikroorganisme patogen, yang masuk ke dalam jaringan tubuh dan berkembang biak di dalam jaringan (Waluyo, 2004)

Penyakit infeksi sejak dahulu merupakan salah satu permasalahan di seluruh dunia. Di beberapa negara berkembang, trend penyakit infeksi terus menunjukkan angka yang meningkat. Penyakit infeksi dapat disebabkan oleh berbagai jenis bakteri, salah satu nya bakteri gram negatif *Klebsiella pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae* adalah salah satu penyebab utama di Community-Acquired Infections, terutama di populasi lanjut usia. Menurut studi yang dilaksanakan di Malaysia dan Jepang mengestimasi laju insiden infeksi *Klebsiella pneumoniae* di lansia sebesar 15-40% (Qureshi., 2013)

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri patogen yang paling sering menyebabkan infeksi di antara bakteri enterik Gram negatif lainnya, meskipun hal ini bervariasi dari rumah sakit ke rumah sakit. Basilus Gram negatif biasanya dihubungkan dengan mortalitas yang tinggi, kadang-kadang 50%, potensi bakteri ini untuk menghasilkan morbiditas yang signifikan dan

mortalitas juga diperparah dengan terjadinya resistensi terhadap antibiotik di beberapa rumah sakit (Dipiro et al., 2005).



Antibiotik merupakan zat biokimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme dan digunakan untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme lain (Harmita dan Radji, 2008). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat sasaran dapat memicu terjadinya resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik merupakan masalah penting dalam bidang kesehatan. Resistensi antibiotik dapat terjadi melalui banyak mekanisme misalnya mutasi kromosom, plasmid DNA ekstrakromosom, ataupun resistensi dapat melalui mekanisme transformasi (Dwiprahasto, 2005).

Perkembangan resistensi antibiotik telah meluas diseluruh dunia, salah satu contoh dari MDRO adalah *Extended Spectrum b-Lactamase* (ESBL) yang umumnya ditemukan pada bakteri gram negatif. Infeksi oleh bakteri penghasil ESBL merupakan permasalahan yang serius di rumah sakit. Bakteri yang secara alami memiliki gen resisten terhadap antibiotik dapat mentransfer gen tersebut pada bakteri lain.

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).



Berdasarkan hasil dari beberapa penelitian di Amerika dan Eropa menunjukkan bahwa 60% isolat klinis merupakan merupakan bakteri ESBL. *Klebsiella Pneumonia* merupakan salah satu bakteri yang tercatat memiliki aktifitas ESBL paling tinggi dibandingkan bakteri lainnya (Narthisuwan et al, 2001 ; Winokur et al, 2001).

Pada penelitian yang dilakukan di Universitas Sriwijaya tahun 2013, didapatkan hasil biakan kuman infeksi ESBLs paling banyak ditemukan *Klebsiella pneumoniae* yaitu 30 sampel (40,00%), diikuti E. coli sebanyak 17 sampel (22,66%).

Pada periode Januari-September 2017, di Laboratorium Patologi Klinik Subdivisi Infeksi Tropis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Maka ssar terdapat 106 data isolat K. pneumoniae yang dideteksi secara otomatis dengan Vitek2 Compact dan didapatkan 60 (56,6%) K. pneumoniae penghasil ESBL dan 46 (43,4%) K. pneumoniae non-ESBL.

Kemampuan galur ESBL menghidrolisis antibiotik b-lactam secara luas disebabkan adanya sejumlah mutasi pada beberapa gen seperti SHV, TEM, OXA, dan sebagainya (Bradfort, 20010). Gen Tem merupakan Gen betalaktamase yang paling banyak ditemukan pada bakteri golongan Enterobacteriaceae, khususnya *E. Coli* dan *Klebsiella pneumoniae* (Bermudes et al, 1997). Gen TEM adalah salah satu gen penyandi ESBL yang menyebabkan resistensi terhadap ampicilin, penisilin dan cefalosporin generasi pertama seperti cephalotin. Gen ini merupakan gen yang paling banyak digunakan dalam mendeteksi ESBL (Rupp dan Paul., 2003).



Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Universitas Sriwijaya tahun 2013 didapatkan bahwa hampir seluruh ESBLs merupakan derivat dari enzim TEM atau SHV. Saat ini terdapat lebih dari 90 tipe TEM dan lebih dari 25 tipe SHV.

Dengan banyaknya gen TEM dalam prevalensi ESBL *Klebsiella pneumoniae*, maka penting untuk dilakukan deteksi gen TEM dalam menentukan pengobatan yang lebih efektif pada kasus resistensi antibiotik. Pendeteksian keberadaan gen bakteri penghasil ESBL dapat dilakukan dengan beberapa metode, termasuk salah satunya adalah Polymerase Chain Reaction (PCR).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Arafah 2018) di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2018 dengan mendeteksi ESBL (Ekstended Spectrum B-Lactamase) pada isolat klinik *K. Pneumoniae* menggunakan Vitek dan PCR didapatkan bahwa 96% sampel terdeteksi memiliki gen Tem.

Maka dari itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul **“Karakteristik Penderita dengan Isolat Klinis *Klebsiella pneumoniae* yang Menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Wahidin Sudirohusodo”**

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah karakteristik penderita dengan isolat klinis *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Wahidin Sudirohusodo.



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui karakteristik penderita dengan isolat klinis *Klebsiella pneumonia* yang menghasilkan Gen TEM ESBL di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui distribusi penderita dengan isolat klinis *Klebsiella pneumonia* yang menghasilkan Gen Tem ESBL di RSUP Wahidin Sudirohusodo 2018 berdasarkan usia, jenis kelamin, status gizi, gejala awal masuk rumah sakit, Jenis isolat, diagnostik, Jumlah leukosit, tempat perawatan, lama rawat inap, jenis antibiotik, tindakan invasif, keadaan pulang.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Rumah Sakit

Memberikan informasi mengenai karakteristik penderita dengan isolat klinis *Klebsiella pneumonia* yang menghasilkan Gen Tem ESBL di RSUP Wahidin Sudirohusodo dalam upaya peningkatan mutu pelayanan.

2. Bagi Instansi Pendidikan

Sebagai bahan bacaan dan menambah wawasan bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin mengenai infeksi *Klebsiella pneumoniae*.



3. Bagi Peneleiti

Sebagai aplikasi ilmu yang telah didapatkan selama perkuliahan serta menambah pengetahuan dan pengalaman bagi penulis dalam melakukan penelitian dan penyusunan laporan karya ilmiah.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Klebsiella Pneumoniae*

2.1.1 Aspek Biologis *Klebsiella Pneumoniae*

Taksonomi dari *Klebsiella pneumoniae* :

Domain : Bacteria
Phylum : Proteobacteria
Class : Gamma Proteobacteria
Ordo : Enterobacteriales
Family : Enterobacteriaceae
Genus : *Klebsiella*
Species : *Klebsiella pneumoniae* (Ramsey, 2011)

2.1.2 Karakteristik *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae merupakan suatu bakteri gram negatif yang tidak bergerak (non motil), tidak berselubung, melakukan fermentasi laktosa, fakultatif anaerob, ditemukan sebagai flora normal di mulut, kulit dan usus.

Spesies *Klebsiella* menunjukkan pertumbuhan mukoid, sampai polisakarida yang besar, tidak ada pergerakan dan biasanya memberikan hasil positif untuk tes dekarboksilase lisin dan sitrat. Morfologi khas dari *Klebsiella* dapat dilihat dalam pertumbuhan padat in vitro tetapi morfologinya sangat bervariasi dalam bahan klinik (Podscun, 1998).



Klebsiella pneumoniae bisa didapatkan dari darah, urin, cairan pleura, dan luka untuk pewarnaan Gram. *Klebsiella pneumoniae* biasanya dikelilingi oleh kapsul yang muncul sebagai ruang yang jelas. Pewarnaan Gram dan kultur dari dahak yang dibatukkan, induksi sputum atau aspirasi sekret dari selang endotrakeal atau trakeostomi. (Qureshi, 2012).

2.1.3 Patogenitas *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae memiliki 2 jenis antigen pada permukaan sel mereka yakni antigen O yang merupakan bagian terluar dinding sel lipopolisakarida, dan kedua antigen K yang merupakan bagian terluar dari antigen O pada beberapa spesies, kecuali pada Enterobacteriaceae. Selain itu *Klebsiella pneumoniae* juga memiliki enzim urease dan enzim sitrat permiase serta enzim ESBL(Extended Spektrum Beta Lactamase) yang dapat melumpuhkan kerja berbagai jenis antibiotik (Yinnon, 1996).

Klebsiella pneumoniae dapat menyebabkan pneumonia, yang menyerang jaringan paru-paru (alveoli). *Klebsiella pneumoniae* yang menyebabkan penyakit paru-paru memberikan penampakan berupa pembengkakan paru-paru sehingga lobus kiri dan kanan paru-paru menjadi tidak sama, demam (panas-dingin), batuk-batuk (bronkhitis), penebalan dinding mukosa dan dahak berdarah (Feldman, 1990) .



2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik disebut juga sebagai antimikroba merupakan zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba terutama fungi dan jamur, yang dapat membasmi jenis mikroba lainnya. Zat ini bisa diperoleh secara ilmiah, kecuali ada beberapa jenis yang disebut semi sintetis dan sintetis (Soemarno, 2003).

2.2.2 Penggolongan Antibiotik.

a. Berdasarkan aktivitas.

Berdasarkan aktivitasnya antibiotika dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu antibiotika kerja luas (broad spectrum), dapat menghambat pertumbuhan dan mematikan bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif dan antibiotika kerja sempit (narrow spectrum), hanya aktif terhadap beberapa bakteri saja (Ganiswara, 1995; Lüllmann, et al., 2005).

b. Berdasarkan gugus kimia.

Berdasarkan gugus kimianya, antibiotik dibagi menjadi 5 golongan yaitu

1. Senyawa Beta-laktam antara lain: golongan penisilin, sefalosporin dan sefamisin serta betalaktam lainnya.
2. Kloramfenikol, Tetrasiklin, Makrolida, Clindamisin dan Streptogramin.



3. Golongan Aminoglikosida, antara lain: streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, sisomicin, etilmicin, dan lain-lain.
4. Sulfonamida, Trimethoprim, dan Quinolones. Antibiotika golongan Sulfonamida, antara lain Sulfasitin, sulfisoksazole, sulfamethizole, sulfadiazine, sulfamethoksazole, sulfapiridin, sulfadoxine dan golongan pirimidin adalah trimethoprim. Trimethoprim dan kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol.
5. Fluoroquinolon adalah quinolones, golongan obat ini adalah asam nalidiksat, asam oksolinat, sinoksasin, siprofloksasin, levofloksasin, slinafloksasin, enoksasin, gatifloksasin, lomefloksasin, moxifloksasin, norfloksasin, ofloksasin, sparfloksasin dan trovafloksasin dan lain-lain (Katzung, 2007).

2.2.3 Mekanisme Resistensi Antibiotik

Penggunaan bermacam-macam antibiotika yang tersedia telah mengakibatkan munculnya banyak jenis bakteri yang resisten terhadap lebih dari satu jenis antibiotika (multiple drug resistance). Resistensi bakteri adalah suatu keadaan dimana kehidupan bakteri itu sama sekali tidak terganggu oleh kehadiran antibiotika. Sifat ini merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh dari suatu makhluk hidup. Penggunaan antibiotika secara berlebihan dan tidak selektif



akan meningkatkan kemampuan bakteri untuk bertahan (Stitzel and Craig, 2005).

Mekanisme terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika tergantung pada jenis bakteri, yaitu resistensi antibiotika oleh bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Menurut Peleg and Hooper (2010) terdapat beberapa mekanisme resistensi antibiotika dari bakteri gram negatif yang digunakan sebagai perlawanan terhadap antibiotika. Mekanisme-mekanisme tersebut adalah: resistensi melalui penutupan celah atau pori (loss of porins) pada dinding sel bakteri, sehingga menurunkan jumlah obat yang melintasi membran sel; peningkatan produksi betalaktamase dalam periplasmik, sehingga merusak struktur betalaktam; peningkatan aktivitas pompa keluaran (efflux pump) pada transmembran, sehingga bakteri akan membawa obat keluar sebelum memberikan efek; modifikasi enzim-enzim, sehingga antibiotika tidak dapat berinteraksi dengan tempat target; mutasi tempat target, sehingga menghambat bergabungnya antibiotika dengan tempat aksi; modifikasi atau mutasi ribosomal, sehingga mencegah bergabungnya antibiotika yang menghambat sintesis protein bakteri ; mekanisme langsung terhadap metabolik (metabolic bypass mechanism), yang merupakan enzim alternatif untuk melintasi efek penghambatan antibiotika dan mutasi dalam lipopolisakarida, yang biasanya terjadi pada antibiotika polimiksin, sehingga tidak dapat berikatan dengan targetnya.



Sifat yang dimiliki bakteri untuk resistensi terhadap golongan antibiotik ditentukan oleh elemen yang bersifat genetik maupun yang berada di dalam kromosom maupun diluar kromosom. Elemen genetika yang terpisah dari DNA kromosomnya disebut plasmid, yang merupakan gen pembawa sifat resistensi yang dapat dipindahkan melewati komponen yakni faktor R. Faktor R plasmid terdiri dari 2 unit yaitu segmen RTF (resistensi transfer factor) dan determinan r(unit r). Segmen RTF berperan dalam perpindahan faktor R dan unit -r berperan untuk membawa sifat resistensi terhadap antibiotik tersebut (Royston, 1972).

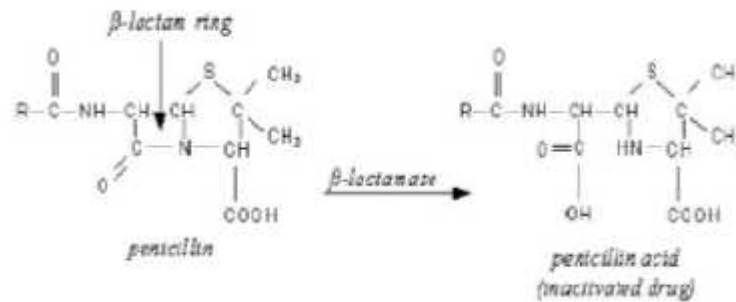
Mekanisme utama dari populasi mikroba untuk bertahan hidup dalam situasi terancam adalah dengan cara mutasi genetik, ekspresi dari suatu gen resistensi yang laten, atau melalui gen yang memiliki determinan resistensi. Ketiga mekanisme ini dapat berada bersama-sama dalam suatu bakterium. Penggunaan antibiotika secara berlebihan dapat menimbulkan tekanan selektif yang mendorong perkembang-biakan mikroorganisme yang mendorong perkembang-biakan mikroorganisme yang resisten (Conly, 2002).

Faktor yang menentukan sifat resistensi mikroba terhadap antimikroba terdapat pada elemen yang bersifat genetik. Beberapa bakteri secara intrinsik resisten terhadap antimikroba tertentu. Contohnya bakteri gram positif, kuman ini tidak memiliki membran sel bagian luar (outer membrane), sehingga secara intrinsik resisten



terhadap polimiksin yang bekerja merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba. Kebanyakan resistensi antibiotika terjadi akibat mutasi atau transfer horizontal gen yang membawa sifat resisten. Mutasi terjadi secara acak, spontan dan tidak tergantung dari adanya antimikroba. Mutasi terjadi bila terdapat kekeliruan dalam proses replikasi DNA yang luput untuk diperbaiki oleh sistem DNA repair. Mutasi terjadi dalam kecepatan bervariasi dan meliputi proses delisi, substitusi atau adisi satu atau lebih pasangan basa nukleotida, sehingga menghasilkan substitusi asam amino. Proses mutasi yang dikenal sebagai single step mutations menyebabkan timbulnya resistensi tingkat tinggi dalam jangka waktu singkat dan cepat. Contohnya, mutasi di dalam sistem yang mengatur kromosom yang mengkode (coded) produksi β -laktamase oleh *Enterobacter* dan *Citrobacter* sp. (Nordmann, 2009). Hal ini mengakibatkan terjadinya produksi β -laktamase dalam jumlah yang sangat besar dalam waktu yang sangat singkat sehingga dapat menghidrolisis antimikroba bahkan yang stabil terhadap β -laktamase seperti seftazidim dan sefotaksim.





Gambar 2.1 Resistensi Antibiotika β -laktam oleh β -laktamase (Kariuki, 2001)

Kebanyakan informasi genetik bakteri dikode oleh kromosom, tapi tidak semuanya. Beberapa kuman memiliki gen ekstrakromosom baik berupa plasmid (untaian DNA ganda berpilin berukuran 2-200 kilobase tiap pasang) atau bakteriofag (virus bakteri yang dapat berintegrasi ke dalam kromosom bakteri). Elemen genetik ekstrakromosom ini dapat ditransmisikan secara vertikal (dari bakteri ke keturunannya melalui pembelahan biner) dan yang lebih penting lagi transmisi secara horizontal yang dapat melintasi spesies dan genus. Faktor resistensi yang dipindahkan dapat berlangsung dari kromosom ke plasmid atau vice versa pada transposon dan integron (Kariuki S, 2001). Ketika antibiotika diberikan, efek yang diharapkan adalah agar antibiotika itu mampu membunuh bakteri patogen yang merugikan dan pasien dapat disembuhkan. Tapi yang jarang menjadi pertimbangan adalah bahwa banyak antibiotika diabsorpsi secara tidak sempurna atau akan diekskresi kembali dalam bentuk utuh atau bentuk yang telah mengalami modifikasi tapi masih mempunyai aktivitas



antimikroba. Dengan demikian setiap kali antibiotika digunakan, flora normal akan terpapar dalam konsentrasi dan lama pemberian obat yang bervariasi. Pemakaian antibiotika, khususnya bila digunakan tanpa aturan yang jelas seperti yang banyak terjadi di negara berkembang akan menyebabkan penggunaan antibiotika secara tidak rasional. Adanya penggunaan antibiotika secara berlebihan menyebabkan tingginya prevalensi resistensi pada flora normal. Meskipun resistensi ini bervariasi dari satu daerah dan daerah lainnya serta berbeda dari tahun ke tahun, namun jelaslah bahwa kemungkinan akan bertambah luasnya galur multiresisten ini telah menimbulkan banyak kekhawatiran.

2.2.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Resistensi Antibiotik

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi resistensi bakteri terhadap antibiotik adalah:

1. Penggunaan antibiotik yang terlalu sering
2. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional.
3. Penggunaan antibiotik yang berlebihan.
4. Penggunaan antibiotik untuk jangka waktu lama.

2.3 ESBL (*Ekstended Spectrum -Lactamase*)

2.3.1 Definisi ESBL

Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) dikenal sebagai *extended spectrum* karena dapat menghidrolisis antibiotik β -laktam yang spektrumnya lebih luas dari antibiotik β -laktam generasi sebelumnya.



Enzim β -laktamase merupakan enzim kekebalan yang diperantarai plasmid. Enzim ini memiliki kemampuan menginaktivasi antibiotik golongan β -laktam yang berisi oxymino-group seperti oxymino-cephalosporin (misalnya ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime) juga pada oxymino-monobactam (aztreonam). Resistensi ESBL tidak tampak pada cephamycin dan carbapenem. Biasanya, enzim ESBL dapat dihambat dengan β -laktamase inhibitor seperti clavulanate dan tazobactam (Paterson, 2005).

Sejak bakteri ESBL pertama ditemukan pada tahun 1983 hingga sekarang, angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL semakin meningkat di seluruh dunia. Gen pengkode ESBL pada bakteri paling banyak berada di plasmid. Hal ini mempermudah pemindahan kemampuan menghasilkan ESBL ke bakteri lain, sehingga penyebaran resistensi sangat mudah terjadi antar strain bahkan antarspesies. Bakteri terbanyak yang menghasilkan ESBL adalah *Escherichia coli* dan *Klebsiella* spp. (Paterson, 2005). Strain bakteri ESBL lebih sering didapati pada spesimen yang berasal dari rumah sakit tetapi juga dapat dijumpai di masyarakat. Prevalensi dan fenotipnya berbeda dari satu daerah dengan daerah yang lain (Tumbarello, 2011).

Di Asia sendiri, pertama kali dilaporkan pada tahun 1988 di China ditemukan isolat *Klebsiella pneumoniae* mengandung ESBL. Dalam suatu laporan mengindikasikan didapatinya ESBL pada 5%-8% isolat *Escherichia coli* di Korea, Jepang, Malaysia, dan Singapura. Dan mencapai 12% – 24% di Thailand, Taiwan, Filipina, dan Indonesia (Paterson, 2005). Di



Indonesia sendiri, terutama di RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama kurun waktu 2004-2005 didapatkan proporsi bakteri penghasil ESBL sebesar 50,6% berdasarkan tes skrining awal (Winarto, 2009). Penelitian di Medan, tahun 2012 oleh Mayasari melaporkan dari 282 sampel urin dengan kultur positif, diperoleh kejadian ESBL *Eschericia coli* sebanyak 18,7%. Dari data di Bagian Mikrobiologi RS H. Adam Malik Medan, dijumpai kejadian infeksi ESBL yang cukup tinggi. Pada tahun 2012 kejadian ESBL 16,9% (12% ESBL *Klebsiella pneumoniae* dan 4,9% ESBL *Eschericia coli*) meningkat menjadi 19,51% (12,24% ESBL *Klebsiella pneumoniae* dan 7,17% ESBL *Eschericia coli*) pada tahun 2013 (Mayasari, 2012).

2.3.2 ESBL Tipe TEM

ESBL tipe TEM terdiri dari TEM-1 dan TEM-2. TEM-1 pertama kali ditemukan pada tahun 1966 dari *Eschericia coli* yang diisolasi dari seorang pasien bernama Temoneira di Yunani, hal ini yang menyebabkan enzim ini disebut sebagai TEM) (Paterson, 2005). Primer spesifik yang digunakan adalah TEMF 5'CTTCCTGTTTTTGCTCACCCA3' dan TEMR 5'TACGATACGGGAGGGCTTAC3' (Yuwono, 2011).

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. (Paterson and Bonomo, 2005).

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).

2.3.3 Deteksi ESBL

Kejadian ESBL sangat erat hubungannya dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas pada pasien khususnya pada pasien yang mendapatkan perawatan di ruang *intensif unit*. Sehingga dalam hal ini dibutuhkan pemeriksaan laboratorium secara tepat dan akurat agar kegagalan klinis pada terapi terhadap antimokroba dapat dihindari.

Pada Umumnya uji klinis yang dilakukan di laboratorium pada semua isolate *E. Coli* dan *Klebsiella spp* dengan menggunakan Ceftazidime (merupakan indikator yang paling baik untuk ESBLs tipe TEM dan SHV) dan Cefotaxime (merupakan indikator yang paling baik untuk ESBLs tipe CTM-X). Namun, sebagai alternatif dapat digunakan Cefpodoxime untuk semua tipe ESBLs. (Andrews, 2000)

Deteksi ESBL dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu deteksi fenotip dengan menggunakan Vitek 2 dan deteksi genotip menggunakan PCR.

2.3.3.1 VITEK 2

Deteksi fenotip ESBL biasanya dilakukan dengan metode doubledisk synergy test (DDST), 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 kanandengan jarak 15-20 mm dari disk amoksiklav 20/10 µg. Peningkatan zonahambat ke arah disk yang mengandung amoksiklav merupakan hasil test yang positif terhadap enzim ESBL (Ahmed et al., 2010).

Deteksi fenotip ESBL sering dikerjakan di laboratorium oleh karena murah dan mudah, namun masih memiliki kekurangan, yaitu sering kali memberi hasil positif palsu dan membutuhkan waktu lama karena harus melalui tahapan isolasi bakteri terlebih dahulu (Drieux, 2008).

2.3.3.2 PCR

Tipe ESBL dapat diketahui melalui pemeriksaan genotif (molekuler) dengan PCR. Selain itu, deteksi molekular juga dapat membantu menentukan breakpoint yang tepat (Shaik, S., et al, 2015).

Metode molekuler termudah dan paling umum digunakan untuk mendeteksi keberadaan gen-laktamase yang termasuk dalam famili enzim adalah Polimerase Chain Reaction (PCR) dengan primer oligonukleotida yang spesifik untuk gen-lactamase. Pemeriksaan dengan sekuensing nukleotida merupakan pemeriksaan gold standar untuk dapat mendeteksi



semua varian (Bradford, P. A., 2001; Bezoen A, 2001).

Proses PCR terdiri dari tiga tahap yaitu denaturasi template pada suhu 94-96oC, annealing (penempelan) pasangan primer pada untai tunggal DNA target pada suhu 40-60oC dan extension (pemanjangan atau polimerisasi) pada suhu 72oC.

Berikut adalah tiga tahap utama kerja PCR dalam satu siklus:

a) Tahap denaturasi atau melting.

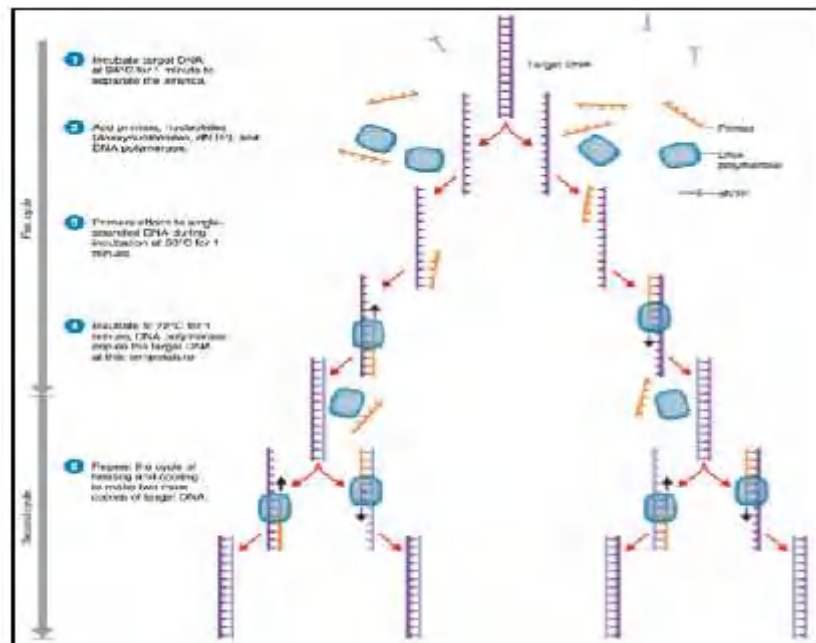
Tahap denaturasi berlangsung pada suhu tinggi 94–96°C, dalam proses ini ikatan hidrogen antara untaian DNA terputus (denaturasi) sehingga DNA utas ganda menjadi utas tunggal. Biasanya pada siklus awal PCR, tahap ini dilakukan kurang lebih (5 menit) untuk memastikan semua untai ganda DNA terpisah. Pemisahan ini menyebabkan DNA siap menjadi template (tempat menempelnya primer) (Handoyo & Rudiretna,2001).

b) Tahap penempelan atau annealing. Primer menempel pada bagian template DNA yang mempunyai urutan basa komplementer. Penempelan ini bersifat spesifik. Tahap ini dilakukan pada suhu antara 40–60°C. Suhu yang tidak tepat menyebabkan tidak terjadinya penempelan atau primer menempel di tempat yang tidak tepat. Umumnya, waktu/durasi yang dibutuhkan untuk tahap ini yaitu selama 1–2 menit (Handoyo & Rudiretna, 2001).



c) Tahap ekstension

Suhu untuk proses ekstension tergantung pada jenis enzim DNA polimerase yang dipakai. Tahap ini berlangsung pada kisaran suhu optimum kerja enzim DNA polimerase yaitu 70°C-76°C. Pada tahap ini DNA polimerase akan memasangkan dNTP yang sesuai pada pasangannya, jika basa pada template adalah A, maka akan dipasang dNTP, begitu seterusnya (pasangan A adalah T, dan C dengan G, begitu pula sebaliknya). Enzim ini akan memperpanjang rantai baru ini hingga ke ujung. Lamanya waktu ekstensi bergantung pada panjang daerah yang akan diamplifikasi (Handoyo & Rudiretna, 2001).



Gambar 2.2 Kerja PCR Dalam Satu Siklus (Tortora, G.J., 2013)



Analisis kualitatif DNA dilakukan dengan teknik elektroforesis. Metode elektroforesis merupakan teknik yang dapat digunakan untuk menggambarkan pergerakan molekul-molekul bermuatan dalam medan listrik ke arah elektroda dengan muatan berlawanan atau teknik yang didasarkan pada pergerakan molekul bermuatan dalam media penyangga di bawah pengaruh medan listrik. Media yang umum digunakan untuk elektroforesis adalah gel agarosa, polisakarida yang diekstraksi dari berbagai jenis ganggang merah, atau poliakrilamid yang mampu melakukan separasi DNA dengan kisaran ukuran yang luas. Elektroforesis gel agarosa digunakan untuk memisahkan fragmen DNA yang berukuran lebih besar dari 100 pasang basa dan dijalankan secara horizontal. Elektroforesis poliakrilamid dapat memisahkan 1 pasang basa dan dijalankan secara vertikal. Elektroforesis poliakrilamid biasanya digunakan untuk menentukan urutan DNA (sekuensing) (Windiastika, 2012).

Cara kerja elektroforesis yaitu larutan DNA yang bermuatan negatif dimasukkan ke dalam sumur-sumur pada gel agarosa dan diletakkan pada kutub negatif. Apabila dialiri arus listrik dengan menggunakan larutan buffer yang sesuai maka DNA yang bermuatan negatif akan bergerak ke kutub positif. Molekul DNA bermuatan negatif karena adanya gugus fosfat, sehingga molekul DNA akan bermigrasi ke elektroda positif. Gel agarosa dengan



tebal 0,5 cm akan memaksa DNA dengan ukuran 5 sampai 60 kb bergerak melewati celah kerangka agarosa yang membentuk pori-pori dengan ukuran tertentu sesuai dengan konsentrasi agarosa. Laju migrasi atau kecepatan pergerakan DNA dalam medan listrik berbanding terbalik dengan massa DNA, tergantung dari muatan dan berat molekul DNA (Windiastika, 2012)

Teknik genetis mempunyai potensi keunggulan dibanding teknik konvensional, yaitu (1) Dapat dilakukan langsung pada bahan pemeriksaan tanpa melalui proses isolasi bakteri sehingga dapat mempercepat hasil pemeriksaan. (2) Penilaian langsung pada potensi bakteri menjadi resisten dan tidak pada fenotipnya. Ini terutama berkaitan dengan kuman yang lambat tumbuhnya sehingga penampilan fenotip lebih sukar diamati. (3) Karena tidak memerlukan pembiakan bakteri, teknik ini jelas lebih aman bagi petugas dari kemungkinan terjadinya infeksi laboratorik (Cockerill, F.1999). Teknik genetis juga mempunyai kekurangan, selain dari keuntungan di atas, yaitu: (1) Untuk tiap antimikroba, diperlukan uji yang spesifik. Hal ini berkaitan dengan perbedaan gen yang akan dideteksi. (2) Dibandingkan dengan cara konvensional, deteksi secara genetis pada dasarnya hanya mendeteksi gen dan kurang komprehensif. Hal ini berkaitan dengan fakta bahwa fenotip resistensi dapat disebabkan oleh banyak gen berbeda atau mutasi yang berbeda. Selain itu, belum semua mekanisme resistensi



diketahui latar belakang genetisnya. Lebih lanjut, cara genetis tidak tepat jika dikerjakan untuk mencari fenomena resistensi yang baru.

(3) Teknik genetis mampu mendeteksi gen penyandi resistensi yang secara klinis belum tentu relevan, misalnya untuk gen yang tingkat ekspresinya rendah. (4) Pengerjaannya harus hati-hati karena kontaminasi yang kecil sekalipun akan teramplifikasi dan dapat menyebabkan timbulnya hasil yang salah (Cockerill, F.1999).

