

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Resistensi bakteri terhadap antibiotic masih menjadi masalah kesehatan dan ancaman bagi kesehatan baik di dunia maupun di Indonesia khususnya. Penggunaan antibiotik yang cukup tinggi dan tidak rasional menjadi salah satu penyebabnya. Hal ini berdampak pada morbiditas dan mortalitas dan juga dampak negative terhadap ekonomi dan sosial yang sangat tinggi. Resistensi umumnya dapat terjadi di tingkat rumah sakit, namun lambat laun dapat terjadi dan berkembang di lingkungan masyarakat. (Kemenkes, 2011)

Saat ini telah banyak ditemukan beberapa bakteri resistensi antibiotic sudah diseluruh dunia, yaitu *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), *Penicillin Resistant Pneumococci*, *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dan *Multi resistant mycobacterium Tuberculosis*. Hasil penelitian *Antimicrobial Resistance in Indonesia, Prevalence and Prevention (AMRIN Study)* di RSUD dr. Soetomo Surabaya dan RSUP Kariadi Semarang pada Tahun 2001-2005 telah menunjukkan terdapatnya bakteri multi resisten, seperti MRSA dan bakteri penghasil ESBL (Severin et al, 2010).

Klebsiella pneumoniae merupakan salah satu bakteri patogen penting penyebab berbagai infeksi baik pada manusia di komunitas maupun di ruang perawatan seperti

di Rumah Sakit (RS). *Klebsiella pneumoniae* juga merupakan penyebab utama infeksi nosokomial selain *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* dan *Serratia marcescens*. Angka kejadian infeksi nosokomial oleh *Klebsiella pneumoniae* di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, yaitu sebesar 28,3% diikuti *Staphylococcus aureus* (18,35%) dan *Staphylococcus epidermidis* (16,6%). (Adysaputra SA *et al.*,2009; Tennant *et al.*,2005). Data pola kuman di RSUD Dr. Hi.AbdulMoeloek Lampung menunjukkan bahwa *Klebsiella pneumoniae* adalah penyebab infeksi terbanyak dari seluruh pasien yang di rawat di RS (23,20%) dan sebagian besar adalah terdapat di ruang intensif care unit (ICU) (24,1%). (Hidayat *et al.*,2014).

Infeksi oleh *Klebsiella pneumoniae* masih merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia terutama di negara-negara sedang berkembang seperti Indonesia. *Klebsiella pneumoniae* umumnya sudah diketahui sebagai penyebab pneumonia yaitu *hospital acquired pneumoniae* (HAP) yang menyerang penderita dengan *immunocompromised* dan dihubungkan dengan lamanya perawatan selama di RS khususnya di ruang perawatan intensif (ICU). (Podschun R., 1998).

Pneumonia merupakan infeksi yang sering ditemukan pada anak-anak dan masih menjadi penyebab kematian utama di beberapa negara. Penelitian Denny and Clyde di Amerika mendapatkan rata-rata kematian akibat pneumonia mencapai 450 ribu orang pertahun. (Loureiro *et al.*,1998). Di Indonesia, jumlah penderita pneumonia mencapai 21,52% dari seluruh anak di Indonesia dengan proporsi 35,02% pada anak usia kurang dari 1 tahun dan 64,97% pada usia 1-4 tahun. Diperkirakan sekitar 2 juta

anak di Indonesia meninggal dunia setiap tahunnya akibat menderita pneumonia. (Weber M *et al.*,2010).

Selain pneumonia, *Klebsiella pneumoniae* merupakan penyebab utama infeksi nosokomial saluran kemih (6-17%), infeksi nosokomial di ruang ICU (4-17%), sepsis (4-15%), dan infeksi luka (2-4%). Pada pasien pediatri, bakteri ini juga menjadi masalah utama penyebab sepsis neonatus terutama pada bayi prematur di ruang perinatologi yaitu sebesar 3-20%. (Podschun R.,1998). Penelitian Tambunan Tahun 2011 di ruang Perinatologi RS Harapan Kita mendapatkan jenis infeksi nosokomial terbanyak adalah sepsis (52,9%), bakteremia (35,4%), dan pneumonia (11,6%) dengan jenis kuman terbanyak penyebab infeksi adalah *Serratia sp* (2,3-38,1%), *Klebsiella pneumoniae* (3,2-6,8%) dan *Candida sp* (1-4,2%). (Tambunan *et al.*,2011). Meningkatnya infeksi oleh *Klebsiella pneumoniae* saat ini dikaitkan dengan meningkatnya angka kejadian resistensi pada bakteri tersebut. *Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu kelompok *Enterobacteriaceae* penghasil enzim betalactamase, yaitu enzim yang dapat menghidrolisis cincin betalaktam pada antibiotika grup betalaktam sehingga antibiotika menjadi tidak aktif. Enzim ini paling banyak diproduksi oleh bakteri terutama dari famili *Enterobacteriaceae* seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*. (Nathisuwan *et al.*,2001).

Resistensi bakteri akibat produksi enzim betalactamase berkembang dengan pesat menjadi *Extended-Spectrum betalactamase* (ESBL), yaitu enzim yang mampu menghidrolisis antibiotik Penisilin, Sefalosporin generasi pertama sampai ke-empat serta kelompok aztreonam. (Bradford P.,2001; Paterson *et al.*,2005). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa infeksi oleh bakteri ESBL ini menjadi penyebab

morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan infeksi bakteri bukan ESBL. (Tumbarello *et al.*,2008).

Secara epidemiologi, dari sejak ditemukan pada tahun 1983 hingga sekarang, angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL semakin meningkat di seluruh dunia. Penyebaran ESBL di berbagai negara di dunia berbeda-beda tergantung dari pola pemakaian antibiotika. Prevalensi ESBL di Amerika latin 42,7%, Amerika utara 5,8%, Eropa 2-31% dan di negara-negara Asia prevalensi ESBL yang dihasilkan oleh *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* bervariasi antara 4,8-12%. (Sharma *et al.*,2009; Taslima Y *et al.*,2012; Emery CI *et al.*,1997). Pada tahun 1988 didapatkan prevalensi bakteri ESBL di Asia sebesar 5-8% dan di Indonesia sebesar 12-24%. (Paterson *et al.*,2005).

Penemuan ESBL pada *Klebsiella pneumoniae* pertama kali dilaporkan di Prancis pada Tahun 1984, yaitu jenis TEM-3. (Paterson *et al.*,2005). Penelitian SENTRY tahun 1998 – 1999, melaporkan prevalensi bakteri ESBL di Hongkong pada *Klebsiella pneumoniae* (8%) setelah *Escherichia coli* (13%) ; di Singapura pada *Klebsiella pneumoniae* (18%). (Bell JM *et al.*,2002;Sharma *et al.*,2009; Taslima Y *et al.*,2012). Penelitian *Antimicrobial Resistance in Indonesia* (AMRIN) melaporkan angka prevalensi EBSL pada *Klebsiella pneumoniae* mencapai 36%. (Kuntaman *et al.*,2005). Penelitian lain tahun 1995 melaporkan prevalensi ESBL di Indonesia sebesar 33,3% pada *Klebsiella pneumoniae*. (Bell *et al.*,2002).

Penelitian oleh Juwono di RSUP Moh. Hoesin Palembang tahun 2012 mendapatkan ESBL pada *Klebsiella pneumoniae* sebesar 40,0%. (Juwono.,2012).

Penelitian Irawan Dtahun 2011 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya melaporkan

prevalensi ESBL pada *Klebsiella pneumonia* sebesar 52,08% diikuti oleh *Escherichia coli* sebesar 47,92%. (Irawan D *et al.*, 2011). Tingginya prevalensi ESBL terutama disebabkan karena penggunaan antibiotika yang tidak rasional serta adanya faktor resiko lain yaitu kolonisasi bakteri ESBL akibat lamanya perawatan terutama di ruang intensif care dan penggunaan instrumentasi atau alat bantu yang turut berkontribusi terhadap penyebaran gen ESBL antar strain bahkan antar spesies bakteri. (Al Jaserr Am., 2006).

Kemampuan ESBL menghidrolisis antibiotika betalaktam secara luas disebabkan adanya sejumlah mutasi pada beberapa gen pengkode ESBL seperti SHV, TEM, OXA dan sebagainya. Mutasi umumnya mengenai daerah *active site* dari enzim sehingga aktivitas enzim tersebut meningkat. (Bradford P., 2001). TEM-3 merupakan ESBL yang pertama kali ditemukan pada *Klebsiella pneumoniae* tahun 1994 di Prancis. Selanjutnya pada tahun 1986 dan 1988 ditemukan ESBL yang sama karakteristiknya dengan SHV di Australia.

Laporan sebelumnya juga mencatat kejadian infeksi ESBL dari tipe TEM (terutama TEM-10, TEM-12 dan TEM-26) meskipun infeksi dari tipe SHV juga terjadi. (Paterson *et al.*, 2005). Hampir seluruh ESBL merupakan derivat dari enzim TEM atau SHV. Saat ini terdapat lebih dari 90 tipe TEM dan lebih dari 25 tipe SHV. TEM dan SHV hampir selalu ditemukan pada *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* serta bakteri lain yang masuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. (Bermudes HC *et al.*, 1997; Cotton MF *et al.*, 2000).

Resistensi yang terjadi pada *Klebsiella pneumoniae* sekarang dikaitkan dengan munculnya strain baru penghasil ESBL tipe SHV, CTX-M dan PER. (Paterson *et*

al.,2005). Tipe CTX-M saat ini didapatkan meningkat melebihi gen ESBL tipe TEM dan SHV. Penelitian SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) pada 34 buah RS di 11 negara Asia Pasifik tahun 2008-2009 melaporkan peningkatan prevalensi ESBL tipe CTX-M di India (95,4%), China (97%), Philipina (73,1%), Korea selatan (85,4%), Taiwan (68,6%), Malaysia (93,15%) dan Singapura (87,1%). Pada ESBL tipe SHV prevalensi terbanyak ditemukan di Taiwan (29,4%) dan Philipina (25,0%).(Sheng WH *et al.*,2013).

Penelitian AMRIN tahun 2005 di RS Dr.Soetomo Surabaya melaporkan prevalensi tipe CTX-M pada *Klebsiella pneumoniae* sebesar 58,3% dan tipe SHV sebesar 65,3% sedang tipe TEM tidak ditemukan.(Severin JA *et al.*,2005). Penelitian lain Juwono tahun 2012 mendapatkan genotif SHV sebesar 62,5% pada *Klebsiella pneumoniae* dan 21,86% pada *Escherichia coli*. (Juwono.,2012).

Perubahan pada membran bagian luar atau *outer membran proteins* (Omp) merupakan mekanisme lain yang dilakukan oleh bakteri untuk meningkatkan sifat resistensinya terhadap antibiotika. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya keterkaitan antara Omp dengan sifat resistensi pada bakteri penghasil ESBL. (Chen *et al.*,2010; tsai *et al.*,2011; Jiang *et al.*,2012). *Outer membran proteins* adalah lapisan lipid bilayer yang bersifat kurang permeable terhadap zat-zat hidrofilik seperti zat-zat nutrien. Lapisan ini terdiri dari saluran-saluran yang terbentuk dari protein yang berfungsi sebagai tempat masuknya zat-zat makanan dan pembuangan zat-zat sisa yang di sebut sebagai porin. (Sanchez *et al.*, 2003).

Porin merupakan reseptor faga dan bakteriosin yang berhubungan dengan peptidoglikan dan lipopolisakarida yang berperan menjaga integritas dari sel. Pada

Klebsiella pneumoniae, terdapat dua jenis porin yaitu porin non spesifik dan spesifik. Porin non spesifik terdiri dari OmpK35 dan OmpK36 yang homolog dengan porin OmpF dan OmpC pada *Escherichia coli*. (Tsai *et al.*, 2011).

Hasil penelitian Sanchez dan Tsai melaporkan bahwa pada strain *Klebsiella pneumoniae* yang memproduksi ESBL hanya memiliki ekspresi OmpK36 dan terdapat ekspresi keduanya OmpK35 dan OmpK36 pada yang bukan ESBL. (Sanchez *et al.*, 2003; Tsai *et al.*, 2011). Penelitian lain oleh Alles melaporkan bahwa sifat resistensi *Klebsiella pneumoniae* akan terpengaruh jika ekspresi OmpK35 dan OmpK36 tidak ada. (Alles *et al.*, 2000).

Penelitian Yang juga melaporkan berkurangnya ekspresi salah satu jenis porin OmpK35 atau OmpK36 berpengaruh terhadap sifat kepekaan *Klebsiella pneumoniae* terhadap Imipenem. (Yang *et al.*, 2009). Penelitian Landman dan Wang menyokong pendapat bahwa OmpK36 lebih berperan pada sifat kepekaan *Klebsiella pneumoniae* terhadap Karbapenem. (Landman *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009). Hal ini juga didukung oleh penelitian Chen dkk tahun 2010. (Chen *et al.*, 2010).

Penelitian-penelitian tersebut memberikan informasi bahwa adanya mekanisme lain yang dilakukan oleh bakteri penghasil ESBL untuk meningkatkan sifat resistensinya terhadap berbagai antibiotika. Hal ini dapat berakibat makin sulitnya terapi karena pilihan antibiotika menjadi sangat terbatas dan munculnya berbagai mutan baru. Identifikasi bakteri penghasil ESBL ini sangat diperlukan untuk perbaikan manajemen terapi dan untuk pengendalian infeksi.

Adanya peningkatan infeksi oleh *Klebsiella pneumoniae* dan tingginya angka resistensi bakteri tersebut terhadap berbagai anti biotic terutama di RSUD Dr. Hi.

Abdul Moeloek Bandar Lampung menjadi alasan bagi peneliti untuk mengambil *Klebsiella pneumoniae* sebagai objek penelitian dan menganalisis berbagai factor penyebab terjadinya resistensi pada bakteri tersebut. Hal ini dirasa perlu ditentukan untuk pedoman dalam pengobatan infeksi *Klebsiella pneumonia* dan usaha mengurangi penyebaran resistensi.

Berdasarkan latar belakang seperti di atas, maka dirasa penting untuk melakukan penelitian pola resistensi bakteri *Klebsiella pneumonia* dan menganalisis hubungan dengan berbagai factor penyebab resistensi seperti adanya ESBL, adanya var gen ESBL blaTEM, blaCTX dan blaSHV serta gen OmpK35 dan OmpK36. Semoga penelitian ini dapat menjadi pedoman dalam penggunaan antibiotic untuk infeksi *Klebsiella pneumonia* dan menjadi masukkan khususnya di lingkungan RSUD Dr. Hi Abdul Moeloek Lampung dalam usaha meminimalkan penyebaran resistensi bakteri penyebab infeksi di RumahSakit.

1.2. Rumusan Masalah

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara ESBL, gen blaTEM, blaCTX, blaSHV, gen OmpK35 dan OmpK36 dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*, maka dijabarkan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara ESBL dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*?
2. Apakah terdapat hubungan antara var gen blaTEM dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* ?

3. Apakah terdapat hubungan antara var gen blaCTX dengan resistensi bakteri *Klebsiellapneumoniae* ?
4. Apakah terdapat hubungan antara var gen blaSHV dengan resistensi bakteri *Klebsiellapneumoniae* ?
5. Apakah terdapat hubungan antara var gen OmpK35 dengan resistensi bakteri *Klebsiellapneumoniae*?
6. Apakah terdapat hubungan antara var gen OmpK36 dengan resistensi bakteri *Klebsiellapneumoniae* ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan antara ESBL,var gen blaTEM, blaCTX, blaSHV OmpK35danOmpK36 dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan hubungan antara ESBL dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*.
2. Membuktikan hubungan antara var gen blaTEM dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*
3. Membuktikan hubungan antara var gen blaCTX dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*
4. Membuktikan hubungan antara var gen blaSHV dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*.



5. Membuktikan hubungan antara var gen OmpK35 dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*.
6. Membuktikan hubungan antara var gen OmpK36 dengan resistensi bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan mengenai mekanisme terjadinya resistensi *Klebsiellapneumonia* terhadap antibiotic dan dapat menjadi dasar pengembangan penelitian selanjutnya untuk mencari senyawa penghambat aktivitas ESBL pada bakteri.

1.4.2. Manfaat Terapan

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi rekomendasi bagi para klinisi dalam memberikan antibiotik dan menanggulangi infeksi oleh *Klebsiella pneumoniae*.
2. Hasil penelitian ini dapat menjad imasukan dan saran bagi Komite Pencegahan dan penanggulangan Infeksi di RS (PPIRS) dalam mencegah penyebaran infeksinosokomial di RSUD Dr. Hi. Abdul Moeloek Lampung.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi pedoman bagi Komite Farmasi danTerapi (KFT) di RSUD Dr. Hi. Abdul Moeloek Lampung dalam menyusun formularium Rumah Sakit.