

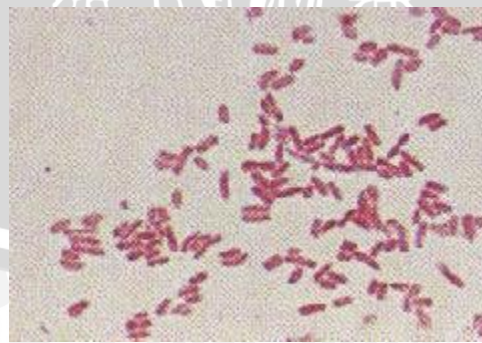
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Klebsiella pneumoniae*

2.1.1 Morfologi dan Taksonomi

Klebsiella sp. pertama kali diteliti dan diberi nama oleh ahli bakteriologi Jerman yang bernama Edwin Jklebs (1834 – 1913) (CDC, 2011). *Klebsiella sp.* merupakan bakteri Gram negatif dari famili *Enterobactericeae* yang dapat ditemukan di traktus gastrointestinal dan traktus respiratorik (Brooks *et al.*, 2001). Bakteri ini non – motil (tidak dapat bergerak), dapat membentuk kapsul baik dalam keadaan *in vitro* maupun *in vivo*, dan mampu memfermentasikan laktosa. Jika diwarnai dengan pewarna Gram, bakteri ini nampak berbentuk batang berwarna merah bata seperti pada Gambar 2.1 (Brooks *et al.*, 2001).



Gambar 2.1 Pewarnaan gram *K. pneumoniae* . Pada pewarnaan gram terlihat bakteri *K. pneumoniae* berwarna merah bata (Irawan, 2009)

Beberapa spesies *Klebsiella sp.* yang sering menimbulkan manifestasi klinis antara lain adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae* dan *Klebsiella rhinoscleromatis*. *Klebsiella pneumoniae* dapat hidup sebagai bakteri komensal pada saluran cerna manusia atau sebagai saprofit dalam sistem pernafasan. Sebanyak 5% feses manusia normal memiliki *K. pneumoniae*. Berdasarkan kebutuhannya akan oksigen, *Klebsiella sp.* merupakan bakteri fakultatif anaerob (Brooks *et al.*, 2001).

Klasifikasi secara ilmiah (CDC, 2011) :

Kingdom : *Bacteria*
Phylum : *Proteobacteria*
Class : *Gamma Proteobacteria*
Order : *Enterobacteriales*
Family : *Enterobacteriaceae*
Genus : *Klebsiella*
Spesies : *Klebsiella pneumoniae*



Gambar 2.2 Koloni *K. pneumoniae* pada agar McConKey bewarna merah muda karena bakteri *K. pneumoniae* dapat memfermentasi laktosa (Sutawijaya , 2010)

2.1.2 Antigen, Enzim, dan Toksin

Anggota *Klebsiella sp.* mengekspresikan 2 tipe antigen pada permukaan sel, yaitu antigen O dan antigen K. Antigen O yang merupakan lipopolisakarida (LPS) terdiri dari 9 subtipe. Antigen O tahan terhadap panas dan alkohol, antigen ini juga dapat dideteksi dengan pemeriksaan aglutinasi bakteri (Brooks *et al.*, 2001).

Antigen K merupakan suatu *capsular polysaccharida* (polisakarida yang menyusun kapsul bakteri) dan terletak di luar antigen O. Antigen ini memiliki 80 sub tipe. Kapsul pada bakteri *Klebsiella sp.* berfungsi untuk melindungi bakteri dari pengeringan dan fagositosis (Allen, 2006). Kedua antigen ini meningkatkan kemampuan *Klebsiella sp.* dalam menginvasi sel tubuh (Brooks *et al.*, 2001).

2.2 *Klebsiella pneumoniae* strain ESBL

2.2.1 *Extended Spektrum Beta-laktamase (ESBL)*

Extended Spektrum Beta-laktamase atau *ESBL* adalah suatu enzim beta-laktamase yang dapat menghidrolisis antibiotik beta-laktam diantaranya *penicillin*, *cephalosporin* generasi ketiga dan *monobactam*, akan tetapi dapat dihambat oleh inhibitor beta-laktamase yaitu asam klavulanat (Paterson, 2005).

Penggunaan antibiotik *cephalosporin* yang tidak bijaksana diduga menjadi dasar awal kemunculan *Klebsiella pneumoniae* strain ESBL pada tahun 1980. Plasmid yang mengalami mutasi pada gen pengkode enzim beta-laktamase ditemukan pada tahun 1983. Plasmid ini mengalami mutasi pada salah satu gen SHV-1 dan hal inilah yang menyebabkan bakteri tersebut dapat memproduksi enzim beta-laktamase (Knothe, 1983). Tidak lama kemudian, Brun pada tahun 1987 menemukan jenis ESBL lainnya, dan jenis ini mengalami mutasi pada gen TEM – 1 dan gen TEM – 2 (Brun *et al.*, 1987).

Ketika satu *strain* bakteri mengalami reproduksi secara seksual melalui pertukaran materi genetik dengan bakteri lainnya lewat jalur

konjugasi, maka bakteri tersebut akan memindahkan materi genetik berupa plasmid secara langsung melalui kontak sel dengan membentuk struktur jembatan villi diantara dua sel bakteri yang berdekatan. Umumnya reproduksi seksual secara konjugasi ini terjadi pada bakteri Gram negatif. Ketika konjugasi, bakteri yang masih rentan terhadap antibiotik beta-laktam bisa mendapatkan plasmid yang mengekspresikan sifat beta-laktamase seperti TEM – 1 atau SHV -1 dari bakteri pasangannya, sehingga bakteri ini akan mengekspresikan resistensi terhadap antibiotik beta-laktam. (Sanders *et al.*, 2001).

2.2.2 Mekanisme Resistensi ESBL

Beta-laktam adalah kelompok antibiotik yang bekerja pada dinding sel bakteri. Antibiotik yang tergolong dalam kelompok beta-laktam diantaranya *penicillin*, *cephalosporin*, dan *monobactam*. Beta-laktam bekerja sebagai antimikroba dengan menghambat kerja dari enzim karboksipeptidase dan transpeptidase yang mengkatalisasi ikatan silang antara D-ala dan D-ala. Hambatan ikatan silang ini melemahkan struktur dinding sel bakteri. Karboksipeptidase dan transpeptidase juga dikenal sebagai PBP atau *penicillin-binding proteins* (Rawat *et al.*, 2009).

Mekanisme resistansi terhadap beta-laktam terjadi terutama karena bakteri memproduksi enzim beta-laktamase yang dapat menghidrolisis gugus tertentu pada antibiotik beta-laktam (Livermoore *et al.*, 2006). Jika bakteri mengalami mutasi pada gen TEM-3, SHV-2 atau jika gen yang mengkode TEM-1 dan SHV-1 pada *acquired penicillinase* (jenis bakteri yang resisten terhadap penicillin tapi masih rentan terhadap

antibiotik cephalosporin) bermutasi maka bakteri ini akan memiliki kemampuan untuk menghidrolisis hampir seluruh golongan beta-laktam, yaitu *penicillin*, seluruh generasi *cephalosporin* dan juga *monobactam* (Sanders *et al.*, 2001). Jika bakteri mendapatkan plasmid yang mengandung AmpC beta-laktamase atau jika terjadi mutasi pada promoter gen *ampC* bakteri tersebut, maka akan terjadi peningkatan produksi AmpC beta-laktamase. Hasil dari proses ini adalah dihasilkannya *cephalosporinase* (Sanders *et al.*, 2001).

Tabel 2.1 Hubungan fenotip *K. pneumoniae* dengan antibiotik (Sanders, 2000)

Fenotip	Contoh beta-laktamase	Obat yang dipengaruhi
<i>Wild type</i>	-	Rentan terhadap semua antibiotik beta-laktam
<i>Acquired penicillinase</i>	TEM-1, SHV-1, OXA-1	Resisten terhadap penicillin dan <i>cephalosporin</i> golongan lama seperti <i>cephalothin</i>
ESBL	TEM-3, SHV-2	Sama seperti <i>acquired penicillinase</i> ditambah dengan resisten terhadap <i>cephalosporin</i> golongan ketiga dan <i>aztreonam</i>
<i>Cephalosporinase</i>	Gen <i>ampC</i> yang dimediasi plasma, hiperproduksi kromosom AmpC	Sama seperti bakteri ESBL lainnya, dan <i>cephamycin</i>

2.2.3 Perkembangan ESBL

Plasmid yang mengkode TEM 1 beta-laktamase pada bakteri gram negatif pertama kali ditemukan pada tahun 1960 yang diambil pada kultur darah seorang pasien bernama Temoniera dari Yunani (Bradford, 2001). Enzim TEM 1 beta-laktamase sendiri seringkali ditemukan di dalam plasmid atau transposon bakteri keluarga *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* dan *Neisseria gonorrhoea*. Sementara pada *Klebsiella sp.* dan *Escherichia coli* lebih banyak ditemukan SHV-1 beta-laktamase dibandingkan dengan TEM-1 beta-laktamase (Rawat *et al.*, 2009).

Pada awal 1980, *cephalosporin* generasi ketiga ditemukan sebagai terapi pengganti antibiotik beta-laktam pada penderita bakteri penghasil beta-laktamase. Tiga tahun kemudian yaitu pada tahun 1983 ditemukan bakteri yang menghasilkan enzim SHV – 2 beta-laktamase yang dapat menghidrolisis bukan hanya antibiotik beta-laktam, tapi juga antibiotik golongan *cephalosporin* generasi ketiga dan *aztreonam*. Enzim ini kemudian disebut sebagai *extended-spectrum beta-lactamase* atau ESBL karena kemampuan enzim ini dalam menghidrolisis lebih banyak antibiotik terutama golongan *cephalosporins* (Rawat *et al.*, 2009).

2.2.4 Klasifikasi ESBL

Banyak klasifikasi yang digunakan dalam pengelompokkan ESBL, tetapi yang paling sering digunakan adalah klasifikasi Ambler yang berdasarkan sifat genotip dan klasifikasi Bush-Jacoby-Medeiros yang berdasarkan sifat fenotip.

Kelompok terbesar pada ESBL adalah kelompok TEM beta-laktamase dan kelompok SHV beta-laktamase, dengan lebih dari 150 anggota. Sedikit perubahan atau mutasi dari beberapa asam amino dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan terutama kemampuan menguraikan gugus oksimino beta-laktam yang normalnya tidak dapat diuraikan oleh bakteri TEM dan SHV biasa. Hal ini menyebabkan bakteri mutan dapat menghidrolisis oksimino cephalosporin sehingga dapat meningkatkan spektrum kerja enzim beta-laktamase yang awalnya masih rentan terhadap cephalosporin (Livermoore *et al.*, 2006).

Kelompok kedua terbesar ESBL adalah CTX – M beta-laktamase. Berdasarkan kesamaan homologi sekuens, grup ini dibagi lagi menjadi 5 subgrup dengan 40 anggota. Hampir semua subgrup ini mendapatkan gen beta-laktamase dari bakteri enterokokus, *Kluvera spp* (Rawat *et al.*, 2009).

Bakteri *Enterobacteriaceae* (terutama *Escherichia coli*) yang menghasilkan enzim CTX – M beta-laktamase telah diidentifikasi, sebagian berasal ditemukan pada komunitas sebagai penyebab utama dari infeksi saluran kemih (Pitout, 2005). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa akhir – akhir ini, ESBL jenis CTX – M merupakan ESBL terbanyak yang ditemukan di dunia (Livermoore *et al.*, 2006).

Jenis OXA beta-laktamase (grup 2d) memiliki kemampuan dalam menghidrolisis gugus oxacillin beta-laktam. OXA beta-laktamase pertama kali ditemukan pada *Pseudomonas aeruginosa* yang berasal dari Turki. OXA beta-laktamase tidak hanya ditemukan pada *Pseudomonas aeruginosa* (Weldhagen, 2004).

Seiring berjalannya waktu, terjadi mutasi pada ESBL tipe OXA beta-laktamase jika dibandingkan dengan enzim OXA beta-laktamase sebelumnya. OXA-10 memiliki kemampuan yang lemah dalam menghidrolisis antibiotik *cefotaxime*, *ceftriaxone* dan *aztreonam*, sehingga bakteri yang mengalami mutasi pada OXA-10 tergolong masih rentan terhadap antibiotik jenis ini; akan tetapi OXA-11, -14, -16, -17, -19, -15, -18, -28, -31, -32, -35 dan -45 memiliki kemampuan yang kuat dalam menghidrolisis antibiotik tersebut, sehingga bakteri golongan ini sangat resisten terhadap *cefotaxime* dan kadang *ceftazidime* dan *aztreonam* (Danel *et al.*, 1999 ; Danel *et al.*, 1995 ; Danel *et al.*, 1997 ; Danel *et al.*, 1998 ; Hall *et al.*, 1993 ; Toleman *et al.*, 2003).

Beberapa bakteri mampu menghasilkan *metalloenzym* yang mampu menghidrolisis carbapenem yang diiringi dengan produksi enzim OXA yang mampu menghidrolisis *aztreonam* dapat menyebabkan suatu bakteri resisten terhadap semua golongan antibiotik beta-laktam (Toleman *et al.*, 2003).

Tabel 2.2 Klasifikasi ESBL secara fungsional (Bush *et al.*, 1995)

Bush-Jacoby-Medeiros group	1989 Bush group (44)	Richmond-Sykes class (253)	Mitsuhashi-Inoue type (194) ^a	Molecular class (2, 121, 132)	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
						CA ^b	EDTA	
1	1	Ia, Ib, Id	CSase	C	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes from gram-negative bacteria; MIR-1
2a	2a	Not included	PCase V	A	Penicillins	+	-	Penicillinases from gram-positive bacteria
2b	2b	III	PCase I	A	Penicillins, cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2b'	Not included except K1 in class IV	CXase	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monobactams	+	-	TEM-3 to TEM-26, SHV-2 to SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	Not included	Not included	Not included	A	Penicillins	±	-	TEM-30 to TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	V	PCase II, PCase III	D	Penicillins, cloxacillin	±	-	OXA-1 to OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	2e	Ic	CXase	A	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	Not included	Not included	Not included	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	+	-	NMC-A from <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 from <i>Serratia marcescens</i>
3	3	Not included	Not included	B	Most β -lactams, including carbapenems	-	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA from <i>Bacteroides fragilis</i>
4	4	Not included	Not included	ND ^c	Penicillins	-	?	Penicillinase from <i>Pseudomonas cepacia</i>

2.2.5 Manifestasi klinis ESBL

Klebsiella pneumoniae menduduki ranking kedua setelah *Escherichia coli* sebagai penyebab infeksi saluran kemih terutama pada orang lanjut usia. *Klebsiella pneumoniae* juga merupakan patogen oportunistik untuk pasien dengan penyakit paru – paru kronis dan *rhinoscleroma*. Penyakit yang ditimbulkan oleh bakteri ini terutama adalah pneumonia (Carpenter, 1990).

Klebsiella pneumoniae merupakan jenis bakteri penghasil ESBL terbanyak penyebab sepsis di RSUD Dr Soetomo yaitu sebanyak 25 penderita (52,08%), diikuti oleh *E. coli* sebanyak 23 penderita (47,92%), *Klebsiella oxytosa* sebanyak 2 penderita (4,2%), *Enterobacter aerogenes* sebanyak 1 penderita (2,1%) dan *Enterobacter cloaca* sebanyak 1 penderita (2,1%) seperti yang terlihat pada tabel 2.3. (Irawan *et al.*, 2011).

Tabel 2.3. Distribusi jenis bakteri ESBL berdasarkan bahan kultur penderita sepsis di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Soetomo tahun 2011 (Irawan *et al.*, 2011)

Kuman ESBL	Bahan Kultur			
	Darah	Urine	Sputum	Pus
<i>E. coli</i>	3	11	4	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7	9	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	1

Irawan melaporkan bahwa dari empat puluh delapan penderita sepsis, tujuh diantaranya atau 14,58 % berlanjut menjadi *septic shock* yaitu sepsis yang ditandai dengan adanya hipotensi atau hipoperfusi yang menetap meskipun telah dilakukan resusitasi cairan (Irawan *et al.*, 2011)

Tabel 2.4 Derajat keparahan penderita sepsis dengan bakteri ESBL positif di IRNA Medik Penyakit Dalam RSUD Soetomo tahun 2011 (Irawan *et al.*, 2011)

Derajat Sepsis	Frekuensi	Persentase
Sepsis	28	58,33 %
Sepsis Berat	13	27,08 %
Syok septik	7	14,58 %
Total	48	100 %

2.3 Uji Biokimia untuk Deteksi ESBL

Berdasarkan uji manual, *Klebsiella pneumoniae* dinyatakan positif ESBL jika pada *plate* dengan asam klavulanat (inhibitor beta-laktamase) terjadi penurunan Kadar Hambat Minimum (KHM) antibiotik *ceftazidime* dan *cefotaxime* berdasarkan CLSI. (CLSI, 2006). Prinsip ini merupakan dasar dari berbagai pemeriksaan fenotip lainnya diantaranya seperti tes *Etest* ESBL, tes *double – disc*, dsb (Carter, 2000).

Uji biokimia otomatis dapat menjadi alternatif konfirmasi ESBL. Prinsip kerja uji biokimia otomatis sama dengan uji manual, yaitu menguji sensitivitas dan resistensi bakteri terhadap berbagai jenis antimikroba uji. Interpretasi ESBL pada uji biokimia otomatis juga dilakukan berdasarkan CLSI menggunakan beberapa indikator antibiotik, diantaranya adalah *cefotaxime*, *ceftriaxone*,

ceftazidime, cefpodoxime, dan aztreonam (Sanders, 2000). Konfirmasi *Klebsiella pneumoniae strain* ESBL dan *strain* non-ESBL dilakukan berdasar hasil uji biokimia otomatis dengan mesin Vitek2 (bioMerieux).

2.4 Lama Rawat Inap

Lama rawat inap menunjukkan berapa hari lamanya seorang pasien dirawat inap pada satu episode perawatan. Satuan untuk lama rawat inap adalah "hari". Cara menghitung lama rawat inap yaitu dengan menghitung selisih antara tanggal pulang (keluar dari rumah sakit, hidup maupun meninggal) dengan tanggal masuk rumah sakit. Dalam hal ini, untuk pasien yang masuk dan keluar pada hari yang sama, lama rawat inapnya dihitung satu hari (Indradi, 2007).

