

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Resistensi mikroba terhadap antimikroba (disingkat: resistensi antimikroba, *antimicrobial resistance*, AMR)

Resistensi Antimikroba/Antimicrobial Resistance (AMR) terjadi ketika mikroorganisme termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit mampu beradaptasi dan tumbuh di hadapan obat-obatan yang pernah menyerang mereka (Founou et al., 2017). AMR terdiri dari:

- a. MDRO (*multidrug resistant organisms*)

MDRO (*multidrug resistant organisms*) yaitu mikroba yang resisten terhadap tiga atau lebih golongan atau kelas antimikroba. MDRO (*multidrug resistant organisms*) antara lain *Methicilin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE), *Enterobacteriaceae* yang menghasilkan *Extended-Spectrum-Beta Lactamase* (ESBL), *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii*,(CRAB) *Carbapenem-Resistant*

Pseudomonas aeruginosa (CRPA) dan *Multidrug Resistant Pseudomonas aeruginosa* (van Duin & Paterson, 2016)

b. XDRO (*extensively drug resistant organisms*)

XDRO (*extensively drug resistant organisms*) yaitu mikroba yang resisten terhadap semua antibiotik kecuali 1-2 jenis (seperti colistin atau tigecycline) (Kemenkes, 2021).

c. PDR (*pandrug resistant*)

PDR (*pandrug resistant*) yaitu mikroba yang resisten terhadap semua antibiotik yang ada (Kemenkes, 2021).

Dampak infeksi dari MDRO tersebut terhadap pelayanan klinis sangat luas, di antaranya adalah luka pascabedah tidak mudah sembuh, meningkatnya angka kesakitan, meningkatnya angka kematian, terjadi kecacatan, masa perawatan yang lebih panjang, peningkatan biaya perawatan dan menyebabkan produktivitas pasien menurun. Selain itu, MDRO juga bisa menyebar dari satu pasien ke pasien lain, ke petugas kesehatan, ke keluarga dan pengunjung pasien. (Kemenkes, 2021)

2. *Multidrug Resistant Organisms* (MDRO) jenis *Extended-Spectrum-Beta Lactamase* (ESBL)

ESBL adalah resistensi bakteri (MDRO) terhadap antibiotik kelas beta lactam (Castanheira *et al.*, 2021). Antibiotik β -laktam

adalah antibiotik yang memiliki cincin β -laktam (*oxymino beta lactam*) dalam struktur molekulnya (Devansh & Kumar, 2016). Antibiotik beta-laktam bekerja dengan menghambat biosintesis dinding sel bakteri dan yang paling banyak digunakan sebagai anti-bakteri. Golongan antibiotik yang termasuk dalam kelas antibiotik beta lactamase adalah golongan penisilin, sefalosporin, monobactam dan karbapenem (Devansh & Kumar, 2016).

Bakteri ESBL positif menghasilkan enzim yang mampu mendegradasi antibiotika beta lactam dengan spektrum yang luas. Enzim ESBL mempunyai kemampuan menghidrolisis oxyimino-beta-lactam 10% lebih besar dibandingkan benzympenicillin .(Falagas & Karageorgopoulos, 2009). Bakteri penghasil ESBL antara lain adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* dan *Proteus mirabilis* (CLSI, 2021).

ESBL terdeteksi pada pemeriksaan identifikasi dan uji kepekaan terhadap isolate bakteri dari sampel pasien di laboratorium mikrobiologi klinik. Pada uji kepekaan secara difusi menggunakan disk antibiotik, ESBL positif ditandai dengan adanya resistensi bakteri terhadap tiga atau lebih antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga antara lain seftazidim, sefotaksim, seftriakson sefiksim, seftizoxime dan moxalactam (CLSI, 2021). Diameter zona hambat pertumbuhan bakteri dalam mm untuk antibiotik-antibiotik tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Zona Hambat Pertumbuhan Bakteri *Enterobacteriales* pada Uji Kepekaan Secara Difusi terhadap Antibiotik Sefalosporin Generasi Ketiga

Antibiotik	Sensitif	Intermidiet	Resisten
Seftazidim	≥ 21	18-20	≤ 17
Seftriakson	≥ 23	20-22	≤ 19
Sefotaksim	≥ 26	23-25	≤ 22
Seftizoxim	≥ 25	22-24	≤ 21
Sefiksim	≥ 19	16-18	≤ 15
Moxalactam	≥ 23	15-22	≤ 14

(CLSI 2021).

Selain itu, ESBL positif juga ditandai dengan terbentuknya zona yang berbentuk seperti gentong di antara disk amoxilin-clavulanat dengan salah satu dari disk antibiotik sefalosporin tersebut (CLSI, 2021).



Gambar 1. Zona berbentuk gentong pada uji kepekaan secara difusi. Terbentuk zona gentong antara disk antibiotik amoxi-clav dengan disk seftazidim, sefotaksim dan sefepim pada petridisk sinanjung, K (2020)

Pada uji kepekaan secara dilusi dengan *Minimal inhibitory concentration* (MIC) menggunakan alat VITEK® 2 SYSTEM 9.02 ESBL positif ditandai dengan adanya resistensi bakteri terhadap antibiotik Aztreonam, cefotaxime, ceftazidime dan ceftriaxone

pada 2 mg/L, Cefpodoxime MIC 2 mg/L untuk *P. mirabilis* atau MIC 8 mg/L untuk *E. coli*, *K. pneumoniae* dan *K. oxytoca* (CLSI 2021).

3. Antibiotik Beta Laktam Golongan Sefalosporin

Sefalosporin sebelumnya dikenal sebagai Cephalosporium, ditemukan pada tahun 1945. Sefalosporin termasuk dalam salah satu kelas antibiotik yang paling penting yang dikenal sebagai antibiotik β -laktam, Antibiotik β -laktam adalah antibiotik yang memiliki cincin β -laktam (*oxymino beta lactam*) dalam struktur molekulnya. Antibiotik beta-laktam bekerja dengan menghambat biosintesis dinding sel bakteri dan yang paling banyak digunakan sebagai anti-bakteri. (Devansh & Kumar, 2016).

Antibiotik β -laktam bekerja dengan membatasi pertumbuhan dinding sel bakteri sehingga menghambat pertumbuhan sel bakteri, menghambat penyebaran sel bakteri dan menyebabkan kematian sel bakteri (Devansh & Kumar, 2016). Secara alami dinding sel bakteri terdiri peptidoglikan yang unik dan khas pada tiap bakteri. Dinding sel menyelubungi membran sitoplasma dan memberi bentuk pada struktur sel. Dinding sel terdiri dari polimer ikatan silang polisakarida dan polipeptida. Polisakarida terbentuk melalui gula amino bergantian, N-asetil glukosamin dan Nacetyl asam muramat menjadi struktur D-alanyl-Dalanine. Selama

pertumbuhan, protein pengikat penisilin (*Penicillin Binding Protein*) menghilangkan struktur alanin terminal untuk membentuk ikatan silang dengan peptida terdekat (Garima Kapoor, Saurabh Saigal, 2017). Antibiotik β -laktamase bekerja dengan membatasi tautan silang melalui penghambatan final transpeptidasi membentuk ikatan kovalen dengan ikatan PBP (Arikekpar, 2016). Tindakan bakterisida terakhir adalah inaktivasi inhibitor enzim autolitik di dalam sel dinding, yang menyebabkan bakteri lisis. Mekanisme kerja sefalosporin adalah menghambat enzim yang diperlukan untuk sintesis dinding sel bakteri dengan bergabung dengan protein pengikat penisilin (*Penicillin Binding Protein*) (Devansh & Kumar, 2016).

Sejak penemuannya di tahun 1945 Sefalosporin mengalami perkembangan resistensi. Dengan demikian banyak dilakukan penelitian atas antibiotik ini dari generasi ke generasi seiring dengan perkembangan resistensi yang muncul, mulai dari Sefalosporin generasi pertama, generasi kedua, generasi ketiga, generasi keempat dan yang terbaru adalah generasi kelima. (Devansh & Kumar, 2016)

Generasi pertama sefalosporin mempunyai spektrum sempit meliputi sefazolin, sefatolin, sefapirin, sefadroksil dan sefradin. Generasi kedua sefalosporin mempunyai spektrum menengah meliputi Cefamandol, Cefuroxime, Sefoksitin, Cefotetan,

Sefmetazol, Cefaklor. Cefprozil, Sefpodoksim dan Loracarbef. Generasi ketiga sefalosporin mempunyai spektrum luas meliputi Sefotaksim, Seftriakson, Ceftizoxime, Ceftazidime, Cefoperazone dan Cefixime. Generasi keempat sefalosporin adalah Cefepime. Dan terakhir, generasi kelima dari sefalosporin meliputi Ceftarolin dan Ceftobiprole (Devansh & Kumar, 2016).

Sefalosporin generasi pertama memiliki spektrum yang relatif sempit efektif pada bakteri gram positif kokus seperti Streptokokus, Stafilokokus, Enterokokus (Ibrahim et al., 2019). Karena memiliki spektrum yang sempit, mereka tidak efektif melawan bakteri yang resisten terhadap Methicillin seperti *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Streptococcus pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin (Devansh & Kumar, 2016). Sefalosporin generasi pertama efektif melawan *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* dan *Klebsiella pneumoniae* meskipun sensitivitasnya dapat bervariasi, namun tidak efektif terhadap *Moraxella catarrhalis* dan *Haemophilus influenzae*. Efektif melawan kebanyakan bakteri anaerob yang sensitif terhadap penisilin kecuali kelompok *Bacterioides fragilis*. Sefalosporin generasi pertama dapat digunakan pada infeksi kulit dan jaringan lunak tanpa komplikasi, faringitis yang disebabkan bakteri streptokokus dan profilaksis pada bedah ringan. Sefalosporin generasi pertama merupakan alternatif yang baik untuk mengobati

infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus* kecuali dalam kasus otitis media. Sefalosporin generasi pertama lebih aman karena tidak menembus ke dalam cairan tulang belakang serebral, meskipun mereka tidak direkomendasikan untuk infeksi sistem saraf pusat, karena spektrumnya yang sempit. Cefazolin merupakan antibiotik yang paling baik di antara sefalosporin generasi pertama (Devansh & Kumar, 2016).

Sefalosporin generasi kedua memiliki spektrum yang lebih luas. Selain efektif terhadap bakteri gram positif mereka juga efektif terhadap beberapa bakteri gram negatif kecuali bakteri anaerob. Sefalosporin generasi kedua juga lebih resisten terhadap β -laktamase. Sefalosporin generasi kedua efektif melawan *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*. Cephamycin termasuk golongan sefalosporin generasi kedua yang memiliki 7-alpha-methoxy, yaitu kelompok yang memberikan resistensi terhadap β -laktamase dan membuat mereka berbeda dari sefalosporin lainnya. Sefamisin (cefotetan, cefoxitin dan cefmetazol) memiliki aktivitas melawan bakteri anaerobik. Sefalosporin generasi kedua tidak efektif melawan *Pseudomonas* dan *Enterokokus*. Sefalosporin generasi kedua efektif melawan infeksi saluran pernapasan bagian atas dan bawah, sinusitis akut dan Otitis media. Tidak seperti sefalosporin generasi pertama yang tidak efektif terhadap otitis

media. Di antara kelas Sefalosporin Generasi ke-2, Sefamisin efektif terhadap infeksi campuran aerobik dan anaerobik pada kulit dan infeksi jaringan lunak, intra-abdominal dan Ginekologi. Mereka juga efektif dalam profilaksis bedah, mereka tidak beracun tetapi tidak efektif melawan saraf pusat infeksi sistem karena mereka tidak dapat melintasi darah-otak penghalang. Cyphamycin adalah obat pilihan di antara sefalosporin generasi kedua (Devansh & Kumar, 2016).

Sefalosporin generasi ketiga lebih efektif terhadap sebagian besar bakteri gram negatif (Ibrahim et al., 2019). Sefalosporin generasi ketiga lebih unggul di alam, karena memiliki stabilitas β -laktamase dan dapat menembus dinding sel bakteri gram negatif sehingga membunuh bakteri dan mencegah bakteri dalam menciptakan infeksi yang dapat berbahaya bagi pasien namun sefalosporin generasi ketiga dikenal mampu menginduksi resistensi di antara bakteri batang gram negatif (Devansh & Kumar, 2016). Sefalosporin generasi ketiga mempunyai memiliki efek paling luas terhadap gram negatif dan terendah aktivitas melawan bakteri gram positif (Ibrahim et al., 2019). Di antara sefalosporin generasi ketiga, antibiotik sefotaksim, seftriakson dan seftizoksim memiliki cakupan Gram-positif yang lebih baik. Antibiotik-antibiotik tersebut efektif terhadap strain yang resisten terhadap methicillin tidak seperti generasi pertama dan kelas sefalosporin generasi

kedua. Sefalosporin generasi ketiga efektif dalam menyembuhkan meningitis yang disebabkan bakteri batang gram negatif, infeksi serius *Enterobacteriaceae*, Infeksi saluran pernapasan atas, infeksi telinga bagian tengah (otitis media), infeksi saluran kemih bagian atas (pielonefritis), infeksi kulit, dan infeksi jaringan lunak. Seftriakson, Sefotaksim, ceftazidime, ceftriaxone, sefiksime dan moxalactam adalah obat pilihan di antara sefalosporin generasi ketiga (Devansh & Kumar, 2016).

Sefalosporin generasi keempat memiliki luas spektrum terhadap organisme gram positif yang sama dengan sefalosporin generasi pertama. Mereka juga memiliki resistensi yang lebih besar terhadap β -laktamase daripada sefalosporin generasi ketiga. Cefepime dan cefpirome sangat aktif terhadap banyak organisme resisten tradisional yang sulit untuk diobati. Mereka efektif terhadap bakteri gram positif kokus *Streptococcus pneumoniae*. Efektif melawan *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas strain aeruginosa*. Karena mereka memiliki spektrum aktivitas yang luas untuk menangani infeksi mereka efektif terhadap infeksi susunan saraf pusat (SSP) dan dapat digunakan untuk mengobati meningitis tidak seperti generasi sefalosporin yang lain (Devansh & Kumar, 2016).

Ceftaroline merupakan obat pilihan di generasi kelima terbaru sefalosporin. Ceftaroline merupakan sefalosporin generasi kelima

yang unik dalam melawan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap banyak obat, termasuk *Meticillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA) dan *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA). Cefaroline adalah satu-satunya β -laktam yang mempunyai kativitas terhadap MRSA dan juga efektif terhadap Enterococcus. Antibiotik sefalosporin generasi kelima lainnya adalah Cefotaxime yang merupakan sefalosporin spektrum sangat luas dengan aktivitas melawan bakteri kokus gram positif, termasuk MRSA dan *Methicillin Resisten Staphylococcus epidermidis* (MRSE), penisilin resisten *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* dan banyak baktri batang gram negatif termasuk E.coli penghasil enzim AmpC dan *Pseudomonas aeruginosa* (Devansh & Kumar, 2016).

. 4. ESBL pada penggunaan sefalosporin generasi ketiga

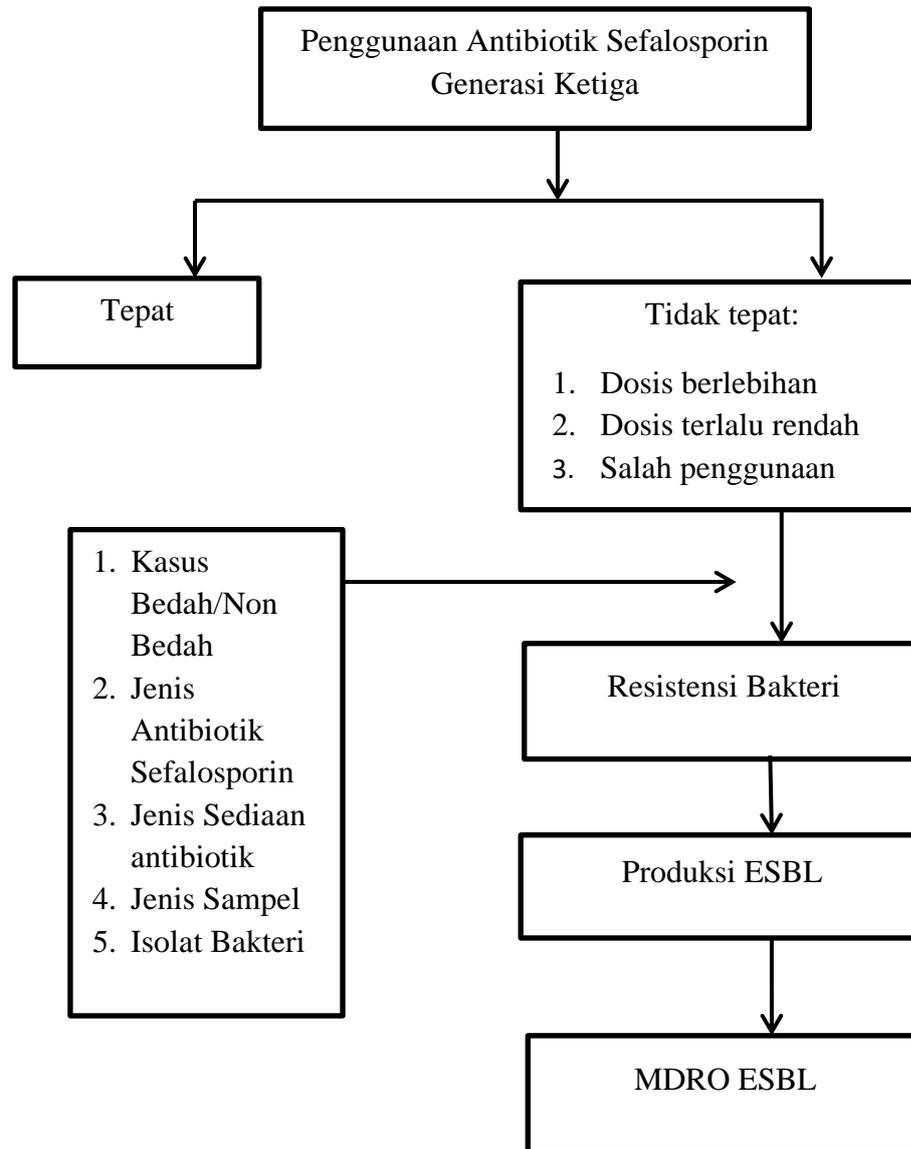
Enzim ESBL pertama kali ditemukan adalah enzim TEM, kemudian ditemukan enzim lain yaitu *variable sulfhidril* (SHV), lalu yang terakhir adalah enzim sefotaksimase (CTX-M) yang membuat bakteri resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga terutama pada cefotaksim (Castanheira *et al.*, 2021). Enzim sefotaksimase (CTX-M) merupakan enzim ESBL yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia (Brolund, 2014).

Enterobacteriales merupakan family bakteri yang paling erat hubungannya dengan kejadian ESBL terutama *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*. *Enterobacteriales* menyebabkan infeksi serius pada sistem saraf pusat, pernapasan bagian bawah saluran, aliran darah, gastrointestinal dan saluran kemih, tapi juga kolonisasi umum dari saluran pencernaan (Brolund, 2014)

Klebsiella pneumoniae bisa menyebabkan pneumonia terutama pada pasien *immunocompromised* dan sepsis. *Klebsiella pneumoniae* juga merupakan penyebab kedua dari infeksi saluran kemih. *Klebsiella pneumoniae* lebih banyak terdapat di lingkungan rumah sakit (Brolund, 2014).

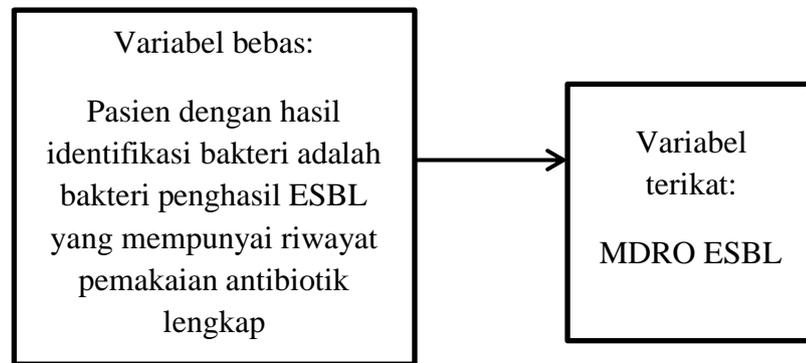
ESBL memberikan beban pada pihak rumah sakit karena masa perawatan yang memanjang. Kraker dan rekan kerja menggambarkan sepsis di Eropa yang disebabkan *Escherichia coli* ESBL. Mereka memperkirakan biaya untuk 2700 kematian yang disebabkan oleh infeksi tersebut menyebabkan kerugian hingga 18,1 juta euro (Brolund, 2014).

B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Ada Hubungan antara Riwayat Pemberian Sefalosporin Generasi Ketiga dengan *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) di RSUD Kota Yogyakarta Tahun 2022