

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Bakteremia dan Sepsis

##### 2.1.1. Definisi Bakteremia

Bakteremia adalah adanya bakteri di dalam darah berdasarkan hasil kultur darah positif.<sup>9-10</sup> Didapatkannya bakteri dari kultur darah di laboratorium dapat disebabkan oleh adanya infeksi maupun non-infeksi, seperti kontaminasi. Bakteremia yang merefleksikan infeksi (*true infection*) akan menyebabkan respon fisiologis yang mengindikasikan adanya infeksi berat, seperti sepsis, sepsis berat, dan syok septik.<sup>9</sup>

Walaupun bakteremia dapat menyebabkan sepsis, sepsis berat, dan syok septik, kondisi tersebut tidak selalu berkaitan dengan bakteremia.<sup>9</sup> Kultur darah negatif didapatkan pada lebih dari 70% pasien sepsis, meskipun terdapat gejala klinis yang jelas akan adanya infeksi.<sup>9</sup>

##### 2.1.2. Definisi Sepsis

Sepsis adalah adanya SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) ditambah dengan adanya infeksi pada organ tertentu berdasarkan hasil biakan positif di tempat tersebut.<sup>1,11</sup> Definisi lain menyebutkan bahwa sepsis merupakan respon sistemik terhadap infeksi, berdasarkan adanya SIRS ditambah dengan infeksi yang dibuktikan (*proven*) atau dengan suspek infeksi secara klinis.<sup>9</sup>

Berdasarkan *Bone et al*, SIRS adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria.<sup>9-11</sup>

1. Suhu  $>38^{\circ}$  atau  $<36^{\circ}$
2. Denyut jantung  $> 90$  kali/menit
3. Laju Respirasi  $>20$  kali/menit atau  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
4. Hitung leukosit  $>12.000/\text{mm}^3$  atau  $>10\%$  sel imatur/*band*.

29 Penyebab respon sistemik dihipotesiskan sebagai infeksi lokal yang tidak terkontrol, sehingga menyebabkan bakteremia atau toksemia (endotoksin atau eksotoksin) yang menstimulasi reaksi inflamasi di dalam pembuluh darah dan organ lain.<sup>10</sup>

Sepsis secara klinis dibagi berdasarkan beratnya kondisi, yaitu sepsis, sepsis berat, dan syok septik. Sepsis berat adalah infeksi dengan adanya bukti kegagalan organ akibat hipoperfusi.<sup>1,11-11</sup> Syok septik adalah sepsis berat dengan hipotensi yang persisten setelah diberikan resusitasi cairan dan menyebabkan hipoperfusi jaringan.<sup>1,11-10</sup> Pada 10-30% kasus syok septik didapatkan bakteremia kultur positif dengan mortalitas mencapai 40-50%.<sup>11</sup>

### **2.1.3. Etiologi Sepsis: Bakteri**

#### **2.1.3.1. Definisi<sup>4,14</sup>**

Bakteri adalah salah satu golongan organisme prokariotik (tidak mempunyai selubung inti). Bakteri sebagai makhluk hidup tentu memiliki informasi genetik berupa DNA, tapi tidak terlokalisasi dalam tempat khusus (nukleus) dan tidak ada membran inti. DNA pada bakteri berbentuk sirkuler, panjang dan biasa disebut nukleoid. DNA bakteri tidak mempunyai intron dan hanya tersusun atas ekson saja. Bakteri juga memiliki DNA ekstrakromosomal yang tergabung menjadi plasmid yang berbentuk kecil dan sirkuler.

#### **2.1.3.2. Klasifikasi<sup>4,12</sup>**

Bakteri dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara. Salah satu klasifikasi yang paling sering digunakan adalah dengan menggunakan pewarnaan Gram. Pewarnaan Gram adalah prosedur mikrobiologi dasar untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri. Prosedur pewarnaan Gram dimulai dengan pemberian pewarna basa, kristal violet. Larutan iodine kemudian ditambahkan; semua bakteri akan terwarnai biru pada fase ini. Sediaan kemudian diberi alkohol. Sel Gram positif akan tetap mengikat senyawa kristal violet-iodine sehingga bewarna biru, 58 sedangkan Gram negatif akan hilang warnanya oleh alkohol. Sebagai langkah terakhir, *counterstain* (misalnya safranin yang berwarna merah) ditambahkan

sehingga sel Gram negatif yang tidak berwarna akan mengambil warna kontras; sedangkan sel Gram positif terlihat dalam warna biru keunguan (violet).

### 2.1.3.3. Pertumbuhan dan Reproduksi<sup>4,12</sup>

Semua bakteri berkembang biak melalui pembelahan biner (aseksual) dimana dari satu sel membelah menjadi dua sel yang identik. Beberapa bakteri dapat membentuk struktur reproduktif yang lebih kompleks yang memfasilitasi penguraian dua sel yang baru terbentuk. Contoh bakteri yang seperti itu antara lain *fruiting body formation* oleh *Myxococcus* dan *erial hyphae formation* oleh *Streptomyces*.

Dalam laboratorium, bakteri dibiakkan melalui dua metode, yaitu dengan menggunakan medium padat dan cair. Media pertumbuhan padat seperti plat agar digunakan untuk mengisolasi kultur murni dari bakteri yang diinginkan. Jika kita menginginkan biakan dalam jumlah yang besar, maka kita bisa menggunakan media cair. Dalam media pertumbuhan ini, sel biakan dapat dengan mudah berkembang biak (membelah diri) dibandingkan dengan media padat.

Pertumbuhan bakteri yang terkontrol akan melewati tiga fase yang berbeda. Kultur bakteri dimulai dengan pembuatan suspensi bakteri pada medium cair. Pada awal pertumbuhan ini, bakteri berada pada fase pertama pertumbuhannya, yaitu *lag phase* atau fase pertumbuhan lambat. Pada fase tersebut, bakteri beradaptasi dengan lingkungannya untuk mencapai fase pertumbuhan cepat. *Lag phase* memiliki tingkat biosintetik tinggi. Bakteri menghasilkan enzim dalam jumlah banyak untuk dapat mencerna berbagai macam substrat. Fase selanjutnya adalah *log phase* atau fase logaritmik atau fase eksponensial, yang ditandai dengan pertumbuhan yang sangat cepat secara eksponensial. Tingkat dimana sel berkembang biak pada fase ini disebut sebagai *growth rate (k)*. Waktu yang dibutuhkan sel untuk membelah diri menjadi dua bagian dalam fase ini disebut sebagai *generation time (g)*. Selama *log phase*, nutrisi dicerna pada kecepatan maksimal sampai semuanya habis. Selanjutnya, koloni tersebut masuk ke dalam fase ketiga, fase stasioner. Fase ini ditandai dengan habisnya nutrisi yang tersedia. Sel mulai menghentikan aktivitas

metaboliknya serta menghancurkan protein nonesensial yang mereka miliki. Fase stasioner merupakan masa transisi dari perkembangan yang sangat cepat menuju masa dorman. Fase terakhir yang dilewati bakteri adalah fase penurunan. Setelah periode waktu pada fase stasioner yang bervariasi pada tiap organisme dan kondisi kultur, kecepatan kematian meningkat sampai mencapai tingkat yang tetap. Sering kali setelah mayoritas sel mati, kecepatan kematian menurun drastis, sehingga sejumlah kecil sel yang hidup akan bertahan selama beberapa bulan atau tahun.

#### **2.1.4. Diagnosis Sepsis**

##### **2.1.4.1. Pemeriksaan Klinis<sup>1</sup>**

Tidak ada tes diagnostik yang spesifik terhadap sepsis. Temuan yang cukup sensitif untuk mendiagnosis pasien suspek atau terbukti sepsis antara lain demam atau hipotermia, takipnea, takikardi, dan leukositosis atau leukopenia, perubahan status mental akut, trombositopenia, atau hipotensi. Gejala sepsis dapat bervariasi. Pada satu studi, 36% dari pasien sepsis berat memiliki suhu yang normal, 40% dengan laju respirasi normal, 10% memiliki nadi yang normal, dan 33% didapatkan nilai hitung leukosit normal. Selain itu, terdapat pula kondisi-kondisi noninfeksi yang memiliki gejala seperti sepsis. Penyebab SIRS noninfeksi antara lain pankreatitis, trauma, emboli paru, overdosis obat, dan lain-lain.

##### **2.1.4.2. Pemeriksaan Laboratorium**

###### **2.1.4.2.1. Kultur Darah**

###### **2.1.4.2.1.1. Pengambilan Spesimen**

116 Untuk mendapatkan diagnosis definitif, dibutuhkan isolasi mikroorganisme dari darah atau situs lokal infeksi. Langkah-langkah pengambilan spesimen darah :<sup>4,13</sup>

1. Digunakannya teknik aseptik yang ketat, seperti dengan mengenakan sarung tangan (tidak harus steril).
2. Digunakannya *tourniquet* dan fiksasi vena. Lepas *tourniquet* ketika kulit sedang dipersiapkan
3. Setelah lokasi pungsi ditetapkan, bersihkan kulit dengan 70-95% *isopropyl alcohol* atau 70% etanol. Gunakan 2% *tinctur iodine* atau preparat *iodophor*,

mulai pada daerah untuk pungsi vena dan bersihkan kulit dengan lingkaran konsentrik dari dalam ke luar. Biarkan preparat iodine basah di kulit paling tidak 1 menit. Jangan sentuh kulit setelah dipersiapkan, kecuali dengan sarung tangan steril.

4. Pakai kembali tourniquet, lakukan pungsi vena. Untuk dewasa, ambil kurang lebih 20-30 ml darah per kultur. Untuk anak-anak, jumlah darah yang diambil tidak boleh lebih dari 1% dari total volume darah individu.
5. Dikumpulkannya 2-3 set per kultur darah.
6. Dimasukkannya darah ke botol kultur darah aerobik dan anaerobik yang berlabel.
7. Dinkubasinya botol kultur dalam suhu 35-37 derajat *Celsius*.
8. Dikirimnya botol kultur darah harus ke Laboratorium dalam waktu dua jam atau kurang, sebab menunda untuk memasukkan botol kultur ke instrumen kultur darah monitoring yang berkelanjutan dapat menghambat deteksi pertumbuhan.

Rekomendasi Koleksi Spesimen dan Transportasi:<sup>4,13</sup>

- **Waktu pengambilan darah**

Tidak begitu banyak studi yang menjelaskan waktu yang optimal untuk melakukan pengambilan spesimen kultur darah agar dapat memaksimalkan keberadaan bakteri dalam darah. Beberapa data eksperimental menunjukkan bahwa masuknya bakteri ke aliran darah adalah sekitar 1 jam sebelum terjadi menggigil dan demam.

145 Akan tetapi, penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam kepositifan kultur darah yang didapat terhadap puncak demam dari pasien.

Pada praktiknya, kultur darah harus diambil secara serempak (atau dengan jarak waktu yang dekat). Interval pengambilan darah hanya diindikasikan bila dibutuhkan untuk mendata bakteremia berkelanjutan pada pasien suspek endokarditis infektif atau infeksi endovaskular lainnya (misal: infeksi terkait kateter).

- **Jumlah spesimen untuk kultur darah**

Penelitian tahun 2004 oleh Cockerill pada 163 pasien, kultur darah dilakukan dengan menggunakan sistem kultur darah dengan monitoring berkelanjutan (CMBCS). Pada studi ini, dihasilkan patogen kumulatif dari tiga kultur darah, dengan masing-masing volume darah sebanyak 20 ml, dengan hasil 65% pada kultur pertama, 80% pada dua kultur darah, dan 96% pada tiga kultur darah.

Kultur spesimen tunggal tidak boleh dilakukan pada pasien dewasa, karena dapat volume darah yang kurang dan spesimen tunggal sulit untuk diinterpretasi. *Guideline* yang berlaku saat ini adalah untuk mengumpulkan dua hingga tiga set per episode kultur.

- **Volume kultur darah**

Volume darah yang akan dikultur merupakan variabel paling penting dalam mendeteksi bakteremia atau fungemia. Pada dewasa direkomendasikan untuk mengambil volume untuk kultur darah sebanyak 20-30ml per kultur. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa makin besar volume darah, makin besar kemungkinan untuk mendeteksi bakteri/fungi dalam darah. Pada anak-anak, volume darah yang diambil tidak melebihi 1% dari total volume darah.

174 • **Distribusi darah antara botol darah aerobik dan anaerobik**

Masih terdapat kontroversi mengenai penggunaan botol aerobik dan anaerobik dalam kultur darah. Beberapa penulis merekomendasikan untuk hanya menggunakan botol aerobik saja pada kultur rutin. Akan tetapi, studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan satu pasang botol kultur darah aerobik dan anaerobik memberikan hasil kultur stafilokokus, *Enterobacteriaceae*, dan anaerob yang lebih tinggi dibandingkan dengan satu pasang kultur aerob saja. Pada saat ini, direkomendasikan untuk menggunakan satu pasang botol kultur darah aerobik dan anaerobik pada kultur darah rutin.

- **Disinfeksi kulit dan pencegahan kontaminasi kultur darah**

Untuk meminimalisasi kontaminasi flora kulit, tempat dilakukannya pungsi vena harus di disinfeksi. Beberapa jenis disinfektan yang selama ini digunakan antara lain: *rubbing alcohol* (70% isopropyl), iodin tinktur, povidin-iodin, iodofor, klorin peroksida, dan klorheksidin glukonat. Beberapa studi yang membandingkan disinfektan-disinfektan tersebut menghasilkan beberapa kesimpulan, yaitu:

- Iodin tinktur, klorin peroksida, dan klorheksidin glukonat superior dibandingkan dengan preparat povidin iodin.
- Iodin tinktur dan klorheksidin glukonat memiliki kekuatan disinfeksi yang sama.

Antiseptik membutuhkan waktu untuk dapat bekerja dengan baik. Iodin tinktur membutuhkan waktu 30 detik dan iodofor membutuhkan 1,5-2 menit untuk dapat bekerja. Klorheksidin glukonat membutuhkan waktu yang kurang lebih sama dengan iodin tinktur, tanpa menyebabkan reaksi alergi dan tidak perlu dibersihkan dari kulit setelah pungsi vena selesai dilakukan. Kerugian utama dari klorheksidin glukonat adalah tidak boleh digunakan pada anak usia kurang dari 2 tahun.

203

- **Pengumpulan kultur darah**

Pengumpulan spesimen kultur darah harus sesuai dengan metode standar, yaitu dengan pengambilan darah harus dari vena. Kultur darah yang diambil dari alat kateter intravena tidak dianjurkan karena kemungkinan kontaminasi yang lebih besar. Pada keadaan tertentu apabila pengambilan spesimen harus dilakukan melalui kateter intravena, maka tetap harus berpasangan dengan kultur lain yang didapatkan dari pungsi vena untuk membantu interpretasi hasil positif yang didapatkan.

- **Transportasi spesimen ke laboratorium**

Botol kultur darah harus dikirim ke laboratorium dalam waktu dua jam atau kurang pada suhu kamar, sebab menunda untuk memasukkan botol kultur ke inkubator yang terlalu lama dapat menghambat deteksi pertumbuhan.

- **Kriteria penolakan spesimen untuk kultur darah**

Spesimen kultur darah yang memenuhi kriteria berikut ini seharusnya ditolak dan dilakukan pengumpulan spesimen lainnya:

- Label salah atau tidak berlabel
- Botol rusak atau bocor
- Terdapat bekuan darah (*clotting*)
- Medium mengandung antikoagulan lain selain SPS (*sodium polyathenolsulfonate*).

#### 2.1.4.2.1.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen dari darah

Faktor-faktor yang mempengaruhi didapatkannya patogen dari spesimen darah antara lain:

232 • **Volume darah**

Terdapat korelasi langsung antara volume darah yang dikultur dengan hasil yang terkait dengan jumlah *Coloni Forming Unit* (CFU) per mililiter pada darah dewasa. Makin besar volume darah, makin besar kemungkinan untuk mendeteksi bakteri/fungi dalam darah. Pasien anak seringkali memiliki jumlah mikroorganisme yang lebih banyak di dalam darah, dan hasil yang cukup memuaskan dapat dihasilkan dengan volume kultur darah yang lebih sedikit.

- **Rasio darah -medium**

Darah manusia normal mengandung substansi yang menghambat pertumbuhan mikroba seperti lisozim, fagosit, antibodi, dan agen antimikroba (bila pasien menggunakan antimikroba sebelum pengambilan kultur darah). Untuk mereduksi konsentrasi faktor inhibitor dan menghambat aktivitasnya, darah harus didilusi pada media cair dengan rasio darah-medium 1:5 sampai 1:10. Kegagalan untuk mempertahankan rasio ini dapat mengakibatkan hasil kultur yang negatif palsu. Spesimen darah anak dapat di inokulasi pada botol pediatrik yang didesain unruk mempertahankan rasio darah-medium dengan volume darah yang lebih sedikit.

- **Media (Tipe, Indikasi/Formulasi)**

Berbagai formulasi medium cair tersedia untuk metode kultur darah konvensional dan otomatis. Medium basal yang luas digunakan antara lain *soybean-casein digest broth*. Sedangkan untuk menumbuhkan mikroorganisme aerobik dan anaerobik digunakan *brain heart infusion (BHI)*, *Columbia*, *Brucella*, *thiol*, *thioglycolate*, dan *supplemented peptone broth*.

- **Zat Tambahan ( Antikoagulan, Resin, Charcoal)**

261 Semua medium cair untuk kultur darah mengandung antikoagulan untuk menghambat pembentukan bekuan darah. Antikoagulan yang paling efektif, SPS, dapat menetralkan lisozim, menghambat fagositosis, menginaktivasi beberapa jenis aminoglikosida, dan menghambat beberapa bagian kaskade komplemen.<sup>11-14</sup> Konsentrasi SPS berkisar 0,025-0,05%, walaupun beberapa sistem komersial menggunakan konsentrasi 0,006%. SPS juga dapat menghambat pertumbuhan beberapa bakteri, seperti spesies *Neisseria*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Moxarella catarrhalis*, dan *Garnerella vaginalis*. Walaupun demikian, SPS masih menjadi antikoagulan yang paling sering digunakan dan dapat meningkatkan laju dan kecepatan didapatkannya bakteri gram positif dan negatif dari darah.

Heparin, *Ethylenediamine Tetraacetic Acid (EDTA)*, dan *citrate* bersifat toksik terhadap mikroorganisme, sehingga darah tidak boleh diinokulasi pada medium yang mengandung antikoagulan tersebut.

- **Kondisi Inkubasi**

- Temperatur

Kultur darah harus diinkubasi pada suhu 35°C setelah pengambilan dan dikirim ke laboratorium. Walaupun penundaan inkubasi kultur setelah pengambilan spesimen tidak mempengaruhi hasil, penundaan harus diminimalisasi untuk mencegah pemanjangan waktu deteksi mikroba.

- Lama Inkubasi

Untuk metode konvensional manual, inkubasi yang direkomendasikan adalah selama 7 hari (*Bartonella*, *Legionella*, *Brucella*, *Nocardia*) dan fungi dimporfik membutuhkan waktu yang lebih lama. Periode inkubasi

standar untuk kultur darah rutin yang dikerjakan dengan sistem otomatis adalah 5 hari.

- **Agitasi**

Studi-studi mengindikasikan bahwa melakukan agitasi pada botol, terutama pada 24 jam pertama inkubasi, meningkatkan hasil dan kecepatan deteksi mikroorganisme pada botol aerobik yang mungkin disebabkan karena meningkatnya oksidasi. Agitasi dari botol anaerobik tidak mempengaruhi pertumbuhan bakteri.

- **Frekuensi Monitoring/subkultur**

Metode kultur konvensional membutuhkan pemeriksaan visual yang lebih sering untuk membuktikan adanya pertumbuhan makroskopik. Pada metode kultur darah manual, terutama yang menggunakan media agar dan medium cair, membutuhkan pemantauan setiap hari untuk mendeteksi adanya pertumbuhan bakteri.

#### **2.1.4.2.1.3. Kemaknaan Kultur Darah Positif**

Penting untuk menentukan kemaknaan dari kultur darah yang positif. Kriteria-kriteria ini berguna untuk membedakan “*true positive*” dari spesimen yang terkontaminasi.<sup>4</sup>

1. Pertumbuhan organisme yang sama pada kultur ulangan yang diambil pada waktu yang berbeda pada tempat anatomis yang berbeda menunjukkan “*true bacteremia*”
2. Pertumbuhan organisme yang berbeda pada botol kultur yang berbeda dapat merupakan kontaminasi tapi terkadang dapat mengikuti masalah klinis, seperti fistula enterovaskuler.
3. Pertumbuhan flora normal kulit, seperti *Staphylococcus epidermidis*, difteroid (*Corynebacteria* dan *Propionibacteria*), atau kokus gram positif anaerob, hanya pada satu dari beberapa kultur merupakan kontaminasi. Pertumbuhan dari bakteri-bakteri tersebut pada lebih dari satu kultur atau spesimen dari pasien dengan penggunaan protesis vaskular meningkatkan kemungkinan bakteremia bermakna secara klinis.

4. Organisme seperti *Streptokokus viridians* atau enterokokus lebih sering tumbuh pada kultur darah dari pasien suspek endokarditis, dan batang gram negatif seperti *E.coli* pada kultur darah dari pasien dengan klinis sepsis gram negatif. Oleh sebab itu, jika organisme yang “diharapkan” ditemukan, maka hal itu lebih bermakna secara etiologis.

Terlihat bahwa spesies bakteri tumbuh pada kultur darah dalam beberapa waktu. Yang paling sering ditemukan: *Staphylococcus*, termasuk *S.aureus*, *S.viridans*, Enterokokus, termasuk *E. faecalis*, bakteri enterik gram negatif, termasuk *E.coli* dan *K. pneumonia*, *P. aeroginosa*, pneumokokus, dan *H.influenza*. Spesies Kandida, beberapa ragi, dan beberapa fungi bifasik seperti *Histoplasma capsulatum* tumbuh juga dalam kultur darah. Selain itu, fungi sangat jarang dapat diisolasi dari darah. Sitomegalovirus dan herpes simpleks virus terkadang dapat dikultur dari darah

#### **2.1.4.2.2. Pemeriksaan Laboratorium Lainnya**

Deteksi endotoksin dalam darah dengan tes *limulus lysate* menunjukkan adanya outcome yang buruk, tetapi pemeriksaan ini tidak berguna untuk mendiagnosis infeksi bakteri gram negatif, termasuk bakteremia akibat bakteri gram negatif. Pemeriksaan assay sitokin untuk mendeteksi kadar IL-6 juga masih kurang terstandardisasi dan hingga saat ini masih memiliki nilai klinis yang terbatas.

#### **2.1.5. Penatalaksanaan Sepsis<sup>1</sup>**

Penatalaksanaan pasien dengan suspek sepsis harus disertai dengan pemantauan. Tatalaksana yang baik antara lain dengan pengobatan yang tepat pada sumber infeksi dan mengeliminasi mikroorganisme penyebab, disertai dengan tatalaksana suportif.

##### **2.1.5.1. Tatalaksana Antibiotika pada Sepsis<sup>1,15</sup>**

Pemberian kemoterapi antimikroba harus dimulai secepatnya setelah darah dan spesimen lainnya dikultur. Apabila hasil pemeriksaan kultur belum didapatkan, maka dapat dilakukan terapi empirik yang efektif melawan bakteri gram positif dan negatif (**Tabel 2.1**). Pemilihan antimikroba dapat merupakan hal yang

348 kompleks dan harus memperhatikan riwayat pasien, komorbiditas, sindroma klinis, data pewarnaan gram, dan pola resistensi lokal. Dosis maksimal antimikroba yang direkomendasikan dapat diberikan secara intravena, dengan penyesuaian pada gangguan renal jika dibutuhkan. Apabila hasil kultur telah didapat, maka regimen dapat lebih disederhanakan, karena seringkali antimikroba tunggal dapat adekuat untuk pengobatan patogen yang diketahui.

**Tabel 2.1. Antimikroba Empirik untuk Sepsis<sup>15</sup>**

Indikasi	Terapi Empirik
<p>Tidak cenderung pada sepsis akibat Pseudomonas</p> <p>Apabila Pseudomonas merupakan patogen yang mungkin menjadi penyebab sepsis</p>	<p>Vankomisin di tambah dengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sefalosporin generasi 3 atau 4 (misalnya: seftriakson atau sefotaksim)</li> <li>- Beta laktam/betalaktamase inhibitor (misal: piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam)</li> <li>- Karbapenem (misal: imipenem atau meropenem)</li> </ul> <p>Vankomisin ditambah dengan 2 dari:*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sefalosporin dengan antipseudomonas (seftazidim atau sefoperazon)</li> <li>- Karbapenem dengan antipseudomonas (misal: imipenem atau meropenem)</li> <li>- Bata-laktam/beta-laktamase inhibitor (misal: piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat)</li> <li>- Fluorokuinolon dengan aktivitas anti-pseudomonas yang baik (misal: siprofloksasin)</li> <li>- Aminoglikosida (misal: gentamisin atau amikasin)</li> </ul>

<p>Pasien dengan sakit berat (<i>severely ill patient</i>) dengan manifestasi sepsis dengan etiologi yang belum jelas</p>	<p>- Monobaktam (misal: aztreonam)</p> <p>Vankomisin (d disesuaikan dengan dfungsi renal) hingga kemungkinan sepsis akibat MRSA (<i>methicillin-resistant S. aureus</i>) disingkirkan.</p>
---	--

\* Pemilihan 2 agen dari satu kelas yang sama, misalnya 2 beta-laktam, tidak dianjurkan.

#### 2.1.5.2. Uji Kepekaan terhadap Antibiotika<sup>4</sup>

Keberadaan bakteri, terutama di dalam darah yang disertai dengan gejala lain, menunjukkan adanya infeksi serius, seperti sepsis atau syok septik, yang dapat mengancam jiwa.<sup>1-4</sup> Oleh karena itu, penggunaan terapi dengan obat-obatan antimikroba yang tepat sangat menentukan keberhasilan pengobatan. Dewasa ini berbagai jenis antimikroba telah tersedia untuk mengobati penyakit infeksi. Zat antimikroba yang digunakan dalam pengobatan bertujuan untuk meleminasi mikroorganisme infeksi atau mencegah terjadinya infeksi. Antibiotika mewakili kelompok terbesar dari zat antimikroba. Antibiotika adalah zat biokimia yang diproduksi oleh mikroorganisme ataupun sintetik yang dalam jumlah kecil dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain.

Pemilihan antimikroba yang tepat untuk mengobati suatu penyakit tergantung pada beberapa faktor antara lain :

- Sensitivitas mikroba penyebab terhadap zat antimikroba tertentu.
- Efek samping dari zat antimikroba, tergantung dari toksisitas langsung terhadap sel mamalia dan mikrobiodata normal yang terdapat pada jaringan tubuh manusia.
- Biotransformasi zat antimikroba secara *invivo*, tergantung apakah zat anti mikroba akan tetap pada bentuk aktifnya pada jangka waktu yang cukup untuk mempunyai efek toksik pada patogen infeksi.
- Bahan kimia pada zat antimikroba yang menetapkan distribusinya dalam tubuh, tergantung pada konsentrasi bahan kimia aktif antimikroba yang bermakna yang dapat mencapai tempat infeksi untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme patogen penyebab infeksi.

377

Ada beberapa prosedur yang digunakan oleh ahli mikrobiologi klinik untuk menentukan kepekaan mikroorganisme terhadap antibiotika yaitu:

1. Metode Cakram *Kirby-Bauer*
2. Metode Konsentrasi Hambatan Minimum (KHM)/ *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC)

Prosedur difusi-kertas cakram-agar yang distandardisasikan (metode *Kirby-Bauer*) merupakan cara untuk menentukan sensitivitas antibiotika untuk bakteri. Sensitivitas suatu bakteri terhadap antibiotika ditentukan oleh diameter zona hambat yang terbentuk. Semakin besar diameternya maka semakin terhambat pertumbuhannya, sehingga diperlukan standar acuan untuk menentukan apakah bakteri itu resisten atau peka terhadap suatu antibiotika. Faktor yang mempengaruhi metode *Kirby-Bauer* adalah konsentrasi mikroba uji, konsentrasi antibiotika yang terdapat dalam cakram, jenis antibiotika, dan keasaman (pH) medium. Cara kerja pengujian antibiotika dengan metode *Kirby-Bauer*, yaitu:

- *Cotton bud* (*cotton swab*) dicelupkan dalam biakan bakteri, kemudian tekan kapas ke sisi tabung agar air tiris.
  - *Cotton bud* diulaskan pada seluruh permukaan cawan *Mueller-Hinton Agar* secara merata
  - Biarkan cawan selama 5 menit
  - Kertas cakram dicelupkan ke dalam larutan antibiotika dengan konsentrasi tertentu
  - Diangkat, biarkan sejenak agar tiris, selanjutnya letakkan kertas cakram pada permukaan agar.
  - Kertas cakram ditekan dengan menggunakan pinset agar menempel sempurna dipermukaan agar.
  - Agar diinkubasi pada suhu 37 derajat *Celsius* selama 24-48 jam.
- 406 • Diameter zona hambat diukur dalam milimeter, kemudian bandingkan dengan tabel sensitivitas antibiotika.

Konsentrasi hambatan minimum adalah konsentrasi antibiotika terendah yang masih dapat menghambat pertumbuhan organisme tertentu. KHM dapat ditentukan dengan prosedur tabung dilusi. Prosedur ini digunakan untuk menentukan konsentrasi antibiotika yang masih efektif untuk mencegah

pertumbuhan patogen dan mengindikasikan dosis antibiotika yang efektif dalam mengontrol infeksi pada pasien. KHM dapat juga ditentukan dengan menggunakan konsentrasi tunggal dari suatu antibiotika dengan membandingkan kecepatan pertumbuhan mikroorganisme pada tabung kontrol dan tabung yang diberikan antibiotika.

## 2.2. Sefalosporin

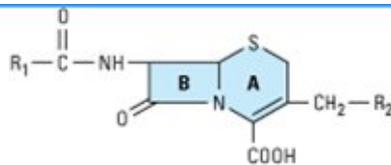
### 2.2.1. Sejarah dan sumber<sup>7,16-17</sup>

Sefalosporin adalah salah satu obat antimikroba golongan  $\beta$ -laktam. (Sefalosporin pertama kali diisolasi dari fungi *Cephalosporium acremonium* pada tahun 1948 oleh Brotzu dari laut dekat pantai Sardinian. Filtrat kasar dari fungi ini dapat menghambat *S.aureus* secara *in vitro* dan menyembuhkan infeksi stafilocokus dan demam tifoid pada manusia. Cairan kultur tempat pembiakan fungi Sardinian ini didapatkan mengandung tiga antibiotika yang berbeda, yang masing-masing dinamakan sefalosporin P, N, dan C. Dengan isolasi inti aktif dari sefalosporin C yaitu asam 7-aminosefalosporanat, dan dengan penambahan rantai samping, dapat dihasilkan senyawa semisintetik dengan aktivitas antibakteri yang lebih besar dibandingkan dengan substansi induknya. Sefalosporin sama dengan penisilin, tetapi lebih stabil terhadap berbagai  $\beta$ -laktamase dan memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas.

### 2.2.2. Struktur kimia<sup>7,16</sup>

435 Sefalosporin C mengandung rantai samping yang berasal dari asam D- $\alpha$ -aminoadipat, yang dikondensasi dengan sistem cincin dihidrotiazin  $\beta$ -laktam, yaitu asam 7-aminosefalosporanat (**Gambar 2.1**). Senyawa yang mengandung asam 7-aminosefalosporanat relatif stabil pada dilusi asam dan memiliki resistensi yang tinggi terhadap penisilinase. Sefalosporin C dapat dihidrolisis oleh asam menjadi asam 7-aminosefalosporanat. Senyawa ini kemudian dimodifikasi dengan penambahan rantai samping yang berbeda untuk membentuk seluruh keluarga antibiotika sefalosporin. Terlihat bahwa modifikasi pada posisi 7 dari  $\beta$ -laktam berkaitan dengan perubahan aktivitas antibakteri dan substitusi posisi 3 pada

cincin didirotiazin berkaitan dengan perubahan pada metabolisme dan farmakokinetik obat ini.



Gambar 2.1. Struktur Sefalosporin : inti asam 7-aminosefalosporanate<sup>7</sup>

### 2.2.3 Klasifikasi Sefalosporin

Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan aktivitas antimikroba yang paling menonjol, dibagi menjadi 4:

1. Sefalosporin generasi pertama
2. Sefalosporin generasi dua
3. Sefalosporin generasi tiga
4. Sefalosporin generasi empat

#### 2.2.3.1. Sefalosporin Generasi Pertama<sup>7,16</sup>

*In vitro*, sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spektrum antimikroba yang terutama aktif terhadap kuman gram positif. Keunggulannya dari penisilin adalah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil penisilinase. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *S.aureus* dan Streptokokus termasuk *S.pyogenes*, 464 *S.viridans* dan *S.pneumonia*. Bakteri gram positif yang juga sensitif ialah *S. Anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphtheriae*. Aktivitas antimikroba sebagian besar jenis sefalosporin generasi pertama sama satu sama lain, kecuali sefalotin yang sedikit lebih aktif terhadap *S.aureus*. Mikroba yang resisten antara lain adalah strain *S.aureus* resisten metisilin, *S.epidermidis*, dan *S.faecalis*. Sefalosporin generasi pertama tidak memiliki aktivitas terhadap *Enterobacter sp* kecuali cafezolin.

### 2.2.3.2. Sefalosporin Generasi Dua<sup>7,16</sup>

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri gram positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap kuman gram negatif, misalnya *H.influenza*, *P.mirabilis*, *E.coli* dan *Klebsiella*. Terhadap *P.aeruginosa* dan *enterobacter* golongan ini tidak efektif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena khawatir enterokokus termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefotaksim aktif terhadap kuman anaerob.

## 2.3. Sefalosporin generasi tiga

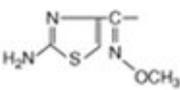
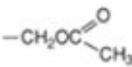
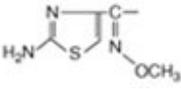
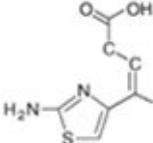
### 2.3.1. Gambaran umum

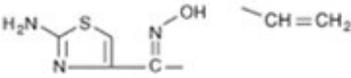
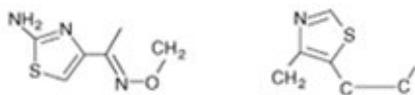
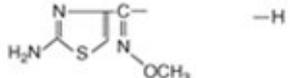
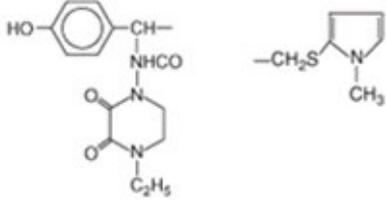
Obat-obatan golongan sefalosporin generasi tiga memiliki aktivitas terhadap organisme gram positif dan lebih aktif terhadap enterobakter, serta terhadap *P. aeruginosa*.<sup>7,14,16</sup> Golongan ini pada umumnya kurang aktif terhadap kokus gram-positif bila dibandingkan generasi pertama, tapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae* (strain penghasil penisilinase).<sup>14</sup> Seftazidim dan sefoperazon juga aktif terhadap *P.aeruginosa* tapi kurang aktif dibandingkan generasi tiga lainnya terhadap kokus gram positif.<sup>7,14,16</sup>

### 493 2.3.2. Jenis-jenis Sefalosporin Generasi Tiga

Yang termasuk sefalosporin generasi ke-3 ada pada **Tabel 2.2.**

Tabel 2.2. Jenis-jenis Sefalosporin Generasi Tiga<sup>7</sup>

Nama jenis Sefalosporin (nama dagang)	R1	R2	Dosis, *,^ Dosis dewasa pada infeksi berat,dan T1/2
Sefotaksim (Claforan)			I: 2g setiap 4-8 jam T1/2: 1,1 jam
Sefpodoksim proksetil (Vantin)			O: 200-400mg setiap 12 jam t1/2: 2,2 jam
Sefibuten (Cedax)			O: 200-400mg setiap 12 jam T1/2: 2,4 jam

Sefdinir (Omnicef)		O: 300mg setiap 12 jam atau 600 mg setiap 24 jam T1/2: 1,7 jam
Cefditoren pivoksil (Spectracef)		O: 400 mg setiap 12 jam T1/2: 1,6 jam
Ceftizoksim (Cefizox)		I: 3-4g setiap 8 jam T1/2: 1,8 jam
Seftriakson (Rochiephin)		I: 2g setiap 12-24 jam T1/2: 8 jam
Sefoperazon (Cefobid)		I: 1,5-4 g setiap 6-8 jam T1/2: 2,1 jam
Seftazidim (Hortaz,dll)		I: 2g setiap 8 jam T1/2: 1,8 jam

\* T, tablet; C, kapsul; O, suspensi oral; I, injeksi

^ T1/2, waktu paruh

**Sefotaksim** merupakan antibiotika dengan spektrum luas yang sangat resisten terhadap banyak  $\beta$ -laktamase (kecuali produk *extended spectrum*). Obat ini sangat aktif terhadap berbagai kuman gram positif maupun gram negatif aerobik.<sup>7,16</sup> Waktu paruh plasma sekitar 1 jam dan diberikan tiap 6 sampai 12 jam.<sup>16</sup> Pada infeksi yang serius, obat ini diberikan tiap 4 sampai 8 jam.<sup>7</sup> Metabolitnya ialah desasetilsefotaksim yang kurang aktif. Sefotaksim tersedia dalam obat suntik 1,2 dan 10g.<sup>14</sup> Sefotaksim efektif untuk mengobati meningitis oleh *H.influenza*, *S.pneumonia* sensitif penisilin, dan *N.meningitides*.<sup>7</sup> Spektrum antimikroba sefotaksim dan seftriakson sangat baik untuk pengobatan pneumonia komunitas.<sup>7</sup>

**Moksalaktam** merupakan oksabetalaktam yang terbentuk dari substitusi oksigen dengan atom sulfur pada neklus sefem.<sup>16</sup> Moksalaktam lebih aktif terhadap *P. aeruginosa* dan *B. fragilis* dan kurang aktif terhadap kuman gram positif, *H.influenza*, dan *Enterobacteriaceae*. Waktu paruh obat ini sekitar 2 jam dan diekskresi melalui urin dalam bentuk asal. Dosis obat ini adalah 2-4 g IM atau IV tiap 8-12 jam. Untuk anak-anak, dosisnya ialah 150-200 mg/kg/BB. Dosis obat harus dikurangi dalam keadaan gagal ginjal. Efek samping penggunaan obat ini

adalah pendarahan akibat hiperprotrombinemia dan disfungsi trombosit.<sup>16,18</sup> Hal ini dapat diatasi dengan pemberian vitamin K sebagai profilaksis 10 mg/minggu pada penggunaan moksalaktam.<sup>16,18</sup>

522 **Seftriakson** aktif terhadap bakteri gram positif, akan tetapi lebih kurang aktif jika dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama.<sup>16</sup> Waktu paruhnya mencapai 8 jam dan biasanya digunakan pada infeksi yang parah. Untuk meningitis obat ini diberikan 2 kali sehari, sedangkan untuk infeksi lain cukup 1 kali sehari.<sup>7,16</sup> Dosis tunggal seftriakson dapat efektif sebagai pengobatan gonorhea uretra, rektal, atau faringeal.<sup>16</sup> Pada kondisi gagal ginjal atau gangguan fungsi hati tidak diperlukan penyesuaian dosis. Seftriakson tersedia dalam bubuk suntuk 0,25; 0,5; dan 1 g. Efek samping dari penggunaan antibiotika ini adalah pusing, kemerahan, gatal-gatal, alergi, sakit dan inflamasi pada wilayah injeksi yang reversibel.<sup>19</sup>

**Sefoperazon** merupakan obat yang lebih aktif terhadap *P. aeruginosa* dibandingkan dengan sefotaksim dan moksalaktam.<sup>16</sup> Waktu paruhnya sekitar 2 jam. Ekskresinya terutama melalui saluran empedu sehingga tidak memerlukan perubahan dosis pada gangguan fungsi ginjal. Dosis obat tidak perlu disesuaikan dengan keadaan gagal ginjal. Sefoperazon dapat mencapai kadar yang tinggi di cairan serebrospinal, sehingga dapat diberikan untuk terapi meningitis, dan dapat melalui sawar uri.<sup>16</sup>

**Seftazidim** memiliki aktivitas terhadap bakteri yang tidak sebaik sefotaksim pada bakteri gram positif. Hal yang menonjol dari seftazidim adalah aktivitasnya terhadap *P. aeruginosa* lebih besar dibandingkan dengan sefotaksim, sefsulodin, dan piperasilin.<sup>16</sup> Waktu paruhnya di plasma adalah 1.5 jam. Obat ini tidak dimetabolisme di dalam tubuh dan terutama diekskresi melalui saluran kemih. Dosis bagi orang dewasa adalah 1-2 gram sehari IM atau IV setiap 8-12 jam. Dosis obat perlu disesuaikan dengan kondisi gagal ginjal.

**Sefiksim** merupakan sefalosporin generasi ketiga yang dapat diberikan secara oral.<sup>16</sup> Sefiksim tidak aktif terhadap *S. aureus*, enterokokus (misalnya *E. faecalis*), pneumokokus yang resisten terhadap penisilin, *Pseudomonas*, *L. monocytogenes*, *Acinetobacter* dan *B. Fragilis*.<sup>16</sup> Obat ini terutama diekskresi

melalui ginjal dan sekitar 10% diekskresi melalui empedu. Waktu paruhnya adalah 3-4 jam. Efek samping dari obat ini reaksi hipersensitivitas.<sup>19</sup>

551

### 2.3.3. Penggunaan Terapi<sup>6</sup>

Sefalosporin saat ini digunakan secara luas dan merupakan antibiotika terapi yang penting.<sup>7</sup> Sefalosporin generasi tiga, dengan atau tanpa aminoglikosida, merupakan obat pilihan untuk infeksi serius akibat *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, dan *Haemophilus spp.*<sup>16</sup> Seftriakson merupakan terapi pilihan untuk semua bentuk gonore dan penyakit Lyme yang parah.<sup>16</sup>

Sefotaksim atau seftriakson digunakan untuk terapi awal pada orang dewasa dan anak lebih dari 3 tahun yang immunokompromis dengan meningitis (dikombinasikan dengan vankomisin dan ampisilin ketika menunggu identifikasi agen kausal) karena aktivitas antimikrobanya, penetrasi yang bagus ke Cairan Serebrospinal (CSF), dan riwayat kesuksesan terapi.<sup>16</sup> Obat-obat tersebut merupakan terapi pilihan untuk mengobati meningitis akibat *H.influenza*, *S.pneumonia* yang sensitif, *N. meningitidis*, dan bakteri enterik gram negatif. Seftazidim dan aminoglikosida merupakan terapi pilihan untuk meningitis akibat *Pseudomonas*.<sup>7,16</sup> Selain itu, spektrum antimikroba sefotaksim dan ceftriaxone sangat baik untuk pengobatan pneumonia yang didapat dari komunitas, seperti akibat beberapa pneumokokus, *H.influenza*, dan *S.aureus*.<sup>7, 16</sup>

### 2.4. Resistensi terhadap Sefalosporin<sup>6</sup>

Resistensi terhadap sefalosporin dapat berkaitan dengan ketidakmampuan antibiotika untuk mencapai tempat target aksi atau akibat perubahan *penicillin-binding protein* (PBP) yang menjadi target sefalosporin, seperti ikatan yang terjadi antara sefalosporin dengan enzim bakteri ( $\beta$ -laktamase) dapat menghidrolisis cincin  $\beta$ -laktam dan menginaktifkan sefalosporin.<sup>7</sup>  $\beta$ -laktamase diklasifikasikan berdasarkan spektrum hidrolitik, kepekaan terhadap inhibitor, dan apakah dikode oleh kromosom atau plasmid.<sup>20</sup> Saat ini, klasifikasi  $\beta$ -laktamase terdiri dari kelas A, B, C, dan D. Kelas A, C, dan D terdiri dari beberapa jenis enzim serin, dan kelas B mengandung tipe *zinc* berdasarkan klasifikasi Ambles

580 dan Bush (**Tabel 2.3.**)

Tabel 2.3. Klasifikasi  $\beta$ -laktamase Menurut Ambler dan Bush<sup>a,20</sup>

Kelas Struktural (Ambler)	Kelompok Fungsional (Bush)	Aktivitas <sup>b</sup>							Inhibisi oleh klavulanat
		Penisilin	Karbenisilin	Oksasilin	Sefaloridin	Sefotaksim	Aztreonam	Imipenem	
$\beta$ -laktamase serin									
A	2a	+++	+	-	±	-	-	-	++
	2b	+++	+	+	++	-	-	-	++
	2be	+++	+	+	++	++	++	-	++
	2br	+++	+	+	+	-	-	-	-
	2c	++	+++	+	+	-	-	-	+
	2e	++	++	-	++	++	++	-	++
	2f	++	+	?	+	+	++	++	+
C	1	++	±	inhibitor	+++	+	inhibitor	-	-
D	2d	++	+	+++	+	-	-	-	±
Undeterminan <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	++	++	++	V	V	-	-	-
$\beta$ -laktamase zink									
B	3	++	++	++	++	++	-	++	-

<sup>a</sup>Data dari klasifikasi Ambler dan Bush et al. Tabel diatas mengandung beberapa penyederhanaan. Misalnya: (i) grup 2d termasuk oksasilinase kelas molekular A dari *Actinomadura* dan *Streptomyces*, spp., serta enzim-enzim kelas D dari batang gram negatif. (ii) Aktivitas hidrolisis bervariasi dalam tiap grup, dan (iii) Sekuense masih dapat dibedakan untuk berbagai enzim dari skema Bush.

<sup>b</sup> +++, substrat yang disarankan untuk dipilih (Vmax terbesar); ++, substrat yang baik; +, dihidrolisis; ±, dihidrolisis sebagian; -, stabil; V, bervariasi dalam kelompok; ?, belum dipastikan.

<sup>c</sup>Belum ada dari keempat enzim pada kelompok Bush di sekuensi, enzim-enzim tersebut di asumsikan sebagai tipe serin karena kurangnya aktivitas karbapenemase.

## 2.4.1. Jenis-jenis Resistensi terhadap Sefalosporin

### 2.4.1.1. Enzim Kromosomal<sup>20</sup>

Salah satu contoh dari enzim kromosomal adalah AmpC sefalosporinase yang dihasilkan oleh enterobakter. Beberapa spesies memproduksi betalaktamase secara konstitutif maupun terinduksi, seperti *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella* yang merupakan enzim kelas A yang konstitutif. Sedangkan *Citrobacter diversus*, *Proteus vulgaris*, and *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, memiliki enzim kelas A yang *inducible*. *Enterobacter cloacea*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* dan pseudomonas lain memiliki enzim kelas C yang *inducible*. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*, memiliki betalaktamase yang mampu menghidrolisis karbapenem yang inducibel dan sefalosporinase grup 2e berdasarkan kriteria Bush.

#### 2.4.1.2. B-laktamase Mediasi Plasmid<sup>20</sup>

Secara umum,  $\beta$ -laktamase mediasi plasmid berbeda dari tipe kromosomal, tetapi terdapat beberapa *overlaps*. Misalnya,  $\beta$ -laktamase SVH-1 yang seringkali merupakan tipe plasmid, juga merupakan  $\beta$ -laktamase tipe kromosomal dari *Klebsiella pneumoniae*. Selain itu,  $\beta$ -laktamase tipe plasmid BIL-1, CMY-1, 609 CMY-2, CMY-3, FOX-1, LAT-1, MIR-1, dan MOX-1 merupakan enzim AmpC yang dikode oleh gen yang berasal dari kromosom *Enterobacter* dan *Citrobacter* spp. Distribusi dari enzim yang dimediasi oleh plasmid ini merefleksikan kemampuan transmisi dari elemen gen. Beberapa dari gen enzim-enzim tersebut berada di transposon, yang dapat memfasilitasi penyebaran pada plasmid dan organisme lainnya. Misalnya,  $\beta$ -laktamase TEM yang pertama kali ditemukan dikode oleh plasmid enterobakter pada tahun 1965, telah menyebar ke *P.aeruginosa* pada tahun 1969, ke *Vibrio cholerae* pada tahun 1973, dan *Haemophilus* dan spesies *Neisseria* pada tahun 1974.

#### 2.4.2. Resistensi terhadap Sefalosporin Generasi Tiga: *Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL)

##### 2.4.2.1. Definisi ESBL

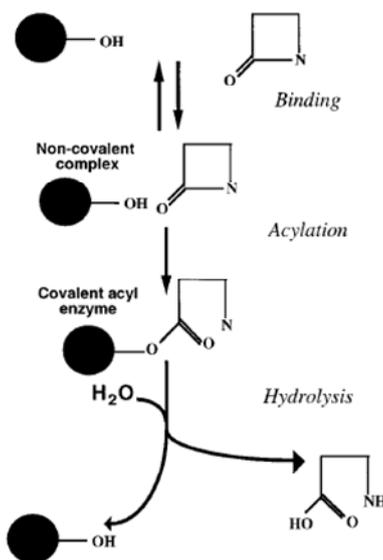
*Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL) adalah  $\beta$ -laktamase yang bersifat *plasmid mediated*, yang terdapat pada basil gram negatif.<sup>21-2</sup> B-laktamase merupakan enzim bakteri yang menginaktivasi antibiotika  $\beta$ -laktam dengan mekanisme hidrolisis dan menyebabkan resistensi terhadap berbagai tipe antibiotika  $\beta$ -laktam baru, termasuk sefalosporin generasi tiga yang berspektrum luas, seperti sefotaksim, seftriakson, seftazidim, dan monobaktam, seperti aztreonam, tetapi tidak pada sefamin dan karbapenem.<sup>21-3</sup>

Penggunaan antibiotika yang makin luas di rumah sakit meningkatkan penyebaran organisme yang resisten terhadap multi obat, seperti *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Escherichia coli* dan *Enterobacter spp*.<sup>24</sup> *Klebsiella pneumoniae* dan *E.Coli* merupakan organisme penghasil ESBL yang paling sering diisolasi, walaupun beberapa anggota enterobakter lain juga seringkali menghasilkan enzim ini.<sup>22</sup> Organisme yang memproduksi ESBL menjadi alasan yang penting terhadap kegagalan terapi dengan sefalosporin dan memberikan

638 konsekuensi yang serius terhadap kontrol infeksi.<sup>21</sup> Sehingga deteksi dan laporan dari laboratorium mikrobiologi klinik akan adanya organisme penghasil ESBL penting untuk menjadi bahan perhatian.

#### 2.4.2.2. Mekanisme terjadinya ESBL

Semua ESBL memiliki serin pada tempat aktifnya kecuali beberapa kelompok metalo-beta-laktamase yang termasuk kelas B.<sup>24</sup> Beta-laktamase menyerang rantai amida pada cincin  $\beta$ -laktam dengan produksi asam penicilinoat dan asam sefalosporat, yang menyebabkan komponen antibakteri menjadi inaktif.<sup>24</sup>



Gambar 2.2. Mekanisme Aksi  $\beta$ -laktamase<sup>20</sup>

Mekanisme aksi dari serin  $\beta$ -laktamase ialah (**Gambar 2.2.**):<sup>20</sup> Pada awalnya, enzim berikatan secara non-kovalen dengan antibiotika yang menghasilkan kompleks *Michaelis* nonkovalen. Cincin beta-laktam kemudian di serang oleh hidrosil bebas pada rantai samping residu serin pada situs aktif enzim, menghasilkan aster asil kovalen. Hidrolisis ester akhirnya membebaskan enzim aktif dan obat terhidrolisis yang inaktif. Mekanisme ini terjadi pada  $\beta$ -laktamase kelas A, C, dan D, sedangkan kelas B menggunakan ion besi (*zinc*) untuk menyerang cincing  $\beta$ -laktam.<sup>20</sup>

### 2.4.2.3. Klasifikasi ESBL

Sebagian besar ESBL dibagi menjadi 3 kelompok: tipe TEM, SHV, dan CTX-M.<sup>22</sup> Beberapa plasmid terkait penyebaran ESBL di negara-negara Eropa (Tabel 2.4).<sup>26</sup>

Tabel 2.4. Beberapa Plasmid pada ESBL di Negara-negara Eropa<sup>a,25</sup>

Negara	Tahun	Sumber	Spesies
Polandia	1996-2005	rumah sakit	<i>K.pneumonia, Serratia marcescens, E.coli</i>
Bulgaria, Polandia,			
Prancis		rumah sakit	<i>Berbagai spesies</i>
Spanyol, UK	1996-2006	rumah sakit	<i>E.coli, Salmonella</i>
Spanyol	1998-2003	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol	1996-2006	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol, Portugis,			
Italia, Turki, Swis,			
Prancis, Norwegia,			
Kanada, Kuwait, India	2000-2007	rumah sakit	<i>E.coli, Klebsiella</i>
Spanyol, Portugis, UK	2000-2006	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol, Portugis,			
Prancis, Belgia		rumah sakit	<i>E.aerogenes, Proteus mirabilis, K.oxytoca</i>
Spanyol, Portugis,			
Prancis, Netherlands,		rumah sakit,	
Belgia	2001-2005	binatang	<i>E.coli, Salmonella</i>
Polandia	1996	rumah sakit	<i>E.coli</i>
Spanyol	2005	manusia	<i>E.coli, Klebsiella</i>

<sup>a</sup> Tabel ini merupakan penyederhanaan dari tabel yang Europe Surveillance 2008

### 2.4.2.4. Makna Klinis ESBL<sup>22</sup>

Keberadaan ESBL menyulitkan pemilihan antibiotika, terutama pada pasien dengan infeksi berat, seperti bakteremia. Hal ini dikarenakan bakteri penghasil ESBL seringkali multiresisten terhadap berbagai antibiotika, dan isolat penghasil CTM-X juga koresisten terhadap fluorokuinolon. Antibiotika yang digunakan secara rutin untuk terapi empirik infeksi komunitas, seperti sefotaksim dan setriakson, seringkali tidak efektif untuk melawan bakteri penghasil ESBL. Sehingga, tantangan utama terapi empirik adalah untuk memilih agen yang memiliki aktivitas yang baik melawan mikroorganisme penyebab infeksi. Antibiotika empirik harus berdasarkan kondisi individual berdasarkan

antibiogram institusi, yang dapat berbeda dari rumah sakit, kota, dan negara yang berbeda.

