

# RESISTENSI *Klebsiella* sp. TERHADAP MEROPENEM DI RSUD PROF. DR. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO

AFIFAH AFIFAH<sup>1</sup>, TUNGGUL ADI PURWONGROHO<sup>2</sup>, I DEWA SANG AJU PUTU PERAMIARTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Jalan dr. Gumbreg 01, Mersi, Purwokerto Timur 53112

<sup>2</sup> Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jalan dr. Suparno, Karangwangkal, Purwokerto 53122

## ABSTRACT

Resistant Gram-negative bacteria, particularly *Klebsiella* sp., has become a serious problem in hospitals as one of the leading causes of nosocomial infections spread through urine catheterization. Infections of *Klebsiella* sp. producing *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) can lead to significant economic and clinical negative outcome. This study was aimed to determine the sensitivity of ESBL *Klebsiella* sp. against meropenem as a cause of nosocomial infections in Prof. Dr. Margono Soekarjo hospital. This research obtained urine samples from the urinary catheter of patients hospitalized for at least two days in the surgical ward and intensive care unit. ESBL examination conducted by the initial screen test, meanwhile, sensitivity test to meropenem carried out by disk diffusion test. Among the 40 patients examined in this study 7.5% isolates were *Klebsiella* sp.-positive. This research identified five percent of the total patients as ESBL positive with the level of sensitivity against meropenem was revealed as resistant.

KEY WORDS: *Klebsiella* sp., *extended spectrum beta-lactamase* (ESBL), meropenem, sensitivity

Penulis korespondensi: AFIFAH AFIFAH | [afifah2403@gmail.com](mailto:afifah2403@gmail.com)

Dikirim: 24-03-2017 | Diterima: 08-05-2017

## PENDAHULUAN

*Klebsiella* sp. merupakan patogen utama di rumah sakit terkait dengan meningkatnya insidensi bakteri penghasil *extended spectrum  $\beta$ -lactamase* (ESBL) (Superti *et al.*, 2009), dan dapat menginfeksi pasien yang menjalani rawat inap dalam waktu lama (Ludden *et al.*, 2015). Bakteri penghasil ESBL berperan penting pada tingginya kejadian infeksi nosokomial di rumah sakit. Infeksi ini merupakan salah satu dari enam penyebab utama terjadinya komplikasi serta kematian di Amerika dan Eropa (Ahmadi *et al.*, 2013; Peleg & Hooper, 2010). Sebesar 70-80% penyebab infeksi pada pasien berasal dari penggunaan kateter selama perawatan di rumah sakit (Zarb *et al.*, 2012).

Resistensi *Klebsiella* sp. telah menjadi masalah serius di rumah sakit sebagai akibat dari penyebaran infeksi nosokomial melalui kateterisasi urin (Aly *et al.*, 2016). Penggunaan kateter urin yang tidak steril dapat meningkatkan risiko bakteri uria sebesar 5-10% per hari. Hal ini berbahaya karena dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi saluran kemih, *pyelonephritis* dan sepsis sehingga akan meningkatkan morbiditas serta mortalitas (Widodo, 2010; Peleg & Hooper, 2010; Purnomo, 2008). Meningkatnya mortalitas berkaitan dengan terapi antibiotik yang tidak tepat terhadap bakteri penghasil ESBL (Tuon *et al.*, 2011). Carbapenem merupakan antibiotik yang sangat efektif untuk infeksi bakteri *Klebsiella* sp., sehingga banyak digunakan secara luas. Salah satu antibiotik berspektrum luas yang termasuk dalam golongan carbapenem adalah meropenem. Resistensi *Klebsiella* sp. terhadap carbapenem disebabkan adanya carbapenemase, metallo- $\beta$ -laktamase, dan hilangnya porin.

Penelitian Afifah & Utami (2011) menunjukkan bahwa bakteri penghasil ESBL sebagai penyebab infeksi nosokomial di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo adalah *Klebsiella* sp. (30%), *Proteus* sp.

(10%) dan *Escherichia coli* (10%). Namun, penelitian mengenai resistensi *Klebsiella* sp. penghasil ESBL sebagai penyebab infeksi nosokomial di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui resistensi *Klebsiella* sp. penghasil ESBL terhadap meropenem sebagai penyebab infeksi nosokomial di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto.

## METODE

Penelitian dilakukan secara observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel berasal dari 40 pasien bangsal bedah dan ruang perawatan intensif RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto yang menggunakan kateter urin (Folley). Pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman.

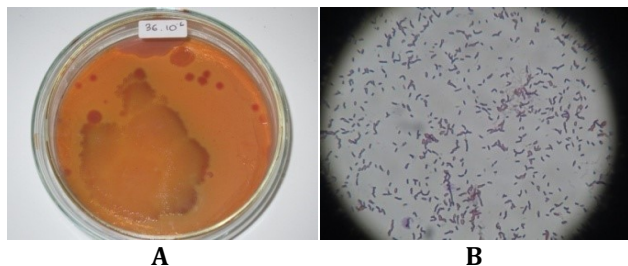
*Klebsiella* sp. diisolasi dari urin kateter pasien yang telah dirawat minimal dua hari di bangsal bedah dan ruang perawatan intensif RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, kemudian ditumbuhkan pada medium McConkey agar. Isolat yang diperoleh kemudian diuji menggunakan *Initial Screen Test* dan *Phenotypic Confirmatory Test* dengan metode *Disk Diffusion Test* pada medium *Mueller Hinton Agar*. Bakteri penghasil ESBL akan membentuk zona hambat terhadap cefotaxime dan ceftazidime sesuai *Clinical laboratory standar institute* (CLSI) dan menunjukkan peningkatan zona hambat di sekitar disk, terdapat selisih diameter  $\geq$  5mm (Cockeril *et al.*, 2010).

Uji sensitivitas *Klebsiella* sp. terhadap meropenem dilakukan dengan menggunakan metode *Disk Difusion Test* pada medium *Mueller Hinton Agar*. Kertas cakram berdiameter 6 mm ditetesi meropenem dengan dosis 10  $\mu$ g kemudian diletakkan pada sebaran biakan *Klebsiella* sp. Biakan diinkubasi pada suhu 37°C selama 16-18 jam dan zona hambat yang terbentuk diamati.

Tingkat sensitivitas *Klebsiella* sp. terhadap meropenem dapat dibedakan menjadi tiga kategori, yaitu; sensitif, intermediet, dan resisten (Cockeril *et al.*, 2010).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Koloni bakteri *Klebsiella* sp. yang diisolasi dari urin kateter pasien berbentuk bulat, ukuran kecil sampai sedang, permukaan konveks, mukoid, halus dan pinggir rata (Gambar 1A). Sel bersifat Gram negatif dan berbentuk batang (Gambar 1B).



**Gambar 1.** (A) Morfologi koloni bakteri di media McConkey, (B) Gambaran mikroskopis pewarnaan Gram.

Hasil identifikasi biokimiawi melalui uji IMViC menunjukkan bahwa *Klebsiella* sp. yang diperoleh memiliki karakter Indol (-), *Cimmons* (-), *Voges Proskauer* (-), *Methyl Red* (+) dan uji fermentasi glukosa (+). Hasil isolasi dan identifikasi tersebut dikonfirmasi dengan karakter *Klebsiella* sp. menurut Holt *et al.* (2000).

Sebanyak 3 pasien menunjukkan hasil isolasi positif *Klebsiella* sp. (7,5%) dari total 40 sampel pasien. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Afifah & Utami (2011) yang menunjukkan sebanyak 38% sampel teridentifikasi *Klebsiella* sp. pada pasien ICU dan bangsal bedah. Penelitian lain oleh Mojtahedzah *et al.* (2008) dan Aly *et al.* (2016) didapatkan sebanyak 12% dan 50% pada pasien ICU teridentifikasi *Klebsiella* sp. Penyebab perbedaan hasil dengan penelitian sebelumnya antara lain dikarenakan adanya perbedaan demografi, periode waktu pengambilan sampel, faktor risiko yang mendasari, serta lamanya waktu penggunaan kateter pada pasien rawat inap (Aly *et al.*, 2016; Mojtahendzah *et al.*, 2008). Meskipun terdapat perbedaan persentase *Klebsiella* sp. (7,5%-50%) pada penelitian tersebut di atas, namun *Klebsiella* sp. menempati urutan pertama bakteri yang teridentifikasi dari sampel kateter urin pasien di ICU dan bangsal bedah dibandingkan bakteri lain. Hal tersebut menunjukkan bahwa *Klebsiella* sp. berperan penting pada terjadinya infeksi nosokomial akibat pemasangan kateter di rumah sakit. Hasil ini sesuai dengan penelitian Zolldann *et al.* (2003), Unal *et al.* (2005), Jeong *et al.* (2005), Kaoutar *et al.* (2004), Tuon *et al.* (2011) yang menunjukkan bahwa ICU merupakan tempat dengan infeksi nosokomial tertinggi dibandingkan bangsal rawat inap lainnya. Sedangkan penelitian Salmanzadeh *et al.* (2015) menunjukkan bahwa *Klebsiella* merupakan urutan keenam penyebab infeksi nosokomial di Rumah Sakit Razi pada tahun 2013. Perbedaan tersebut antara lain disebabkan oleh banyaknya jumlah pasien dalam penelitian, tempat penelitian dan faktor genetik.

*Initial screen test* terhadap *Klebsiella* sp. dari 3 sampel (7,5%) menunjukkan 2 sampel (5%) di antaranya adalah penghasil ESBL dan semua resisten terhadap meropenem. Metode *initial screen test* yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kekurangan karena hasilnya kurang sensitif untuk mendeteksi adanya ESBL. Deteksi keberadaan ESBL seharusnya dilanjutkan dengan *phenotypic confirmatory test* sehingga diharapkan adanya ESBL dapat terkonfirmasi seperti rekomendasi *Clinical Laboratory Standard Insititute* (CLSI) tahun 2010. Persentase *Klebsiella* sp. tersebut berbeda dengan penelitian Tuon *et al.* (2011) yang menunjukkan sebanyak 58% adalah *Klebsiella* sp. penghasil ESBL, akan tetapi sejalan dengan penelitian Tuon *et al.*, (2011), Tsering *et al.* (2009), dan Ndugulile *et al.* (2005) yang menyebutkan bahwa *Klebsiella* sp. penghasil ESBL memiliki persentase lebih besar dibanding non ESBL. Spesies *Klebsiella* terbanyak yang dapat menghasilkan ESBL yaitu *Klebsiella pneumonia* dan *Klebsiella oxytoca* (Tsering *et al.*, 2009). ESBL merupakan enzim yang bekerja dengan menghambat antibiotik beta laktam. Berdasar pada aspek klinis dan epidemiologis, patogen penghasil ESBL berkaitan dengan penggunaan antibiotik spektrum luas seperti carbapenem. Hal tersebut mengakibatkan pasien menjalani rawat inap dan terapi antibiotik lebih lama. Resistensi bakteri yang berasal dari sampel pada pasien rawat inap di rumah sakit dapat disebabkan karena terapi antibiotik dan pemberian resep yang tidak tepat karena tanpa berdasar pada hasil kultur dan uji sensitivitas bakteri, serta adanya infeksi silang (Ferreira *et al.*, 2011).

Uji sensitivitas *Klebsiella* sp. penghasil ESBL terhadap meropenem menunjukkan kedua sampel (5%) berada pada kategori resisten. Meropenem termasuk dalam antibiotik carbapenem yang merupakan obat lini pertama infeksi bakteri penghasil ESBL. Namun demikian, sudah mulai ditemukan adanya resistensi bakteri terhadap meropenem. Seperti pada penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang, yaitu sebanyak 12% *Klebsiella* sp. penyebab sepsis neonatorum di ICU dan perinatologi resisten terhadap meropenem (Putri *et al.*, 2014). Selain itu, penelitian oleh Biswas *et al.* (2014) menunjukkan bahwa sebanyak 4 dari 200 sampel teridentifikasi ESBL dan semua resisten terhadap meropenem. Secara teori, meropenem stabil terhadap mayoritas enzim betalaktamase, termasuk AmpC betalaktamase, dan *extended-spectrum beta-lactamases*. Namun, resistensi terhadap meropenem dapat terjadi ketika bakteri mengubah struktur *protein binding proteins*, dan menghasilkan enzim metallo-beta-lactamases yang dapat secara cepat mendegradasi meropenem, atau ketika permeabilitas membran bakteri berubah sebagai akibat hilangnya spesifitas *outer membrane porins* (Zhanel *et al.*, 2007). Telah dilaporkan bahwa protein membran luar *Klebsiella* sp. terdiri dari 3 jenis porin yaitu OmpK35, OmpK36, dan OmpK37 (Hernandez-Alles *et al.*, 1999; Kaczmarek *et al.*, 2006).

Porin OmpK35 dan OmpK36 berperan penting pada penetrasi antibiotik ke dalam sel, sehingga hilangnya porin OmpK35 dan OmpK36 dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap carbapenem (Doumith *et al.*, 2009; Goldfarb *et al.*, 2009; Kontopoulou *et al.*, 2010).

### KESIMPULAN DAN SARAN

Telah ditemukan 3 sampel positif *Klebsiella* sp. dari 40 sampel, dengan 2 sampel di antaranya (5%) teridentifikasi mengandung *Klebsiella* sp. yang memproduksi ESBL dalam sampel urin. Uji sensitivitas *Klebsiella* sp. penghasil ESBL terhadap meropenem menunjukkan kedua sampel (5%) tersebut masuk dalam kategori resisten.

### DAFTAR REFERENSI

- Afifah A, Utami AD. 2011. Identification of extended spectrum betalactamase (ESBL) producing bacteria cause of nosocomial infection in RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto. In: Totok A, Rifda N, Hardiansyah, Erna KW, Friska CA, Santi DA, Siti ZW, Ali M, Diah P, editors. Proceedings of the Seminar Nasional Pengembangan Sumber Daya Pedesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan; 2011 Nov.; Purwokerto: LPPM Unsoed; p.502–508.
- Ahmadi F, Abolghasemi S, Parhizgari N, Moradpour F. 2013. Effect of silver nanoparticles on common bacteria in hospital surfaces. *Jundishapur J Microbiol.* 6(3): 209 – 214.
- Aly SA, Tawfeek RA, Mohamed IS. 2016. Bacterial catheter-associated urinary tract infection in the intensive care unit of Assiut University Hospital. *Al Azhar Assiut Medical Journal.* 14(2):52–58.
- Biswas R, Rabbani R, Ahmed HS, Sarker MAS, Nahida Z, Rahman MM. 2014. Antibiotic sensitivity pattern of urinary tract infection at a tertiary care hospital. *Bangladesh Crit Care J.* 2 (1): 21–24.
- Cockerill FR, Wikler MA, Bush M, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hardy DJ, et al. 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. In CLSI Document M100-S20. Pennsylvania: Clinical Standard and Laboratory Institute. 13(1): pp.40–160.
- Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. 2009. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 63(4):659–667.
- Ferreira CM, Ferreira WA, Almeida NCOS, Naveca FG, Barbosa MG. 2011. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria isolated from hematologic patients in Manaus, State of Amazonas, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology.* 42(3):1076–1084.
- Goldfarb D, Harvey SB, Jessamine K, Jessamine P, Toye B, Desjardins M. 2009. Detection of plasmid-mediated KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Ottawa, Canada: evidence of intrahospital transmission. *J Clin Microbiol.* 47(6):1920–1922.
- Hernandez-Alles S, Alberti S, Alvarez D, Doménech-Sánchez A, Martínez-Martínez L, Gil J, Tomás JM, Benedí VJ. 1999. Porin expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology.* 145(3):673–679.
- Holt SR, Murray EGD, Smith RN. 2000. *Bergey's manual determinative of bacteriology.* 9th ed. Baltimore: Waverly Press.
- Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Yong D, Woo GJ, Lee JH, Jung HI, Jang SJ, Sung KH, Lee SH. 2005. Investigation of a nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing PER-1 extended-spectrum beta-lactamase in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 59(3):242–248.
- Kaczmarek FM, Dib-Hajj F, Shang W, Gootz TD. 2006. High-level carbapenem resistance in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate is due to the combination of bla(ACT-1) beta-lactamase production, porin OmpK35/36 insertional inactivation, and down-regulation of the phosphate transport porin phoE. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(10):3396–3406.
- Kaoutar B, Joly C, L'Hériveau F, Barbut F, Robert J, Denis M, Espinasse F, Merrer J, Doit C, Costa Y, Daumal F, Blanchard HS, Eveillard M, Botharel AH, Brückner G, Astagneau P. 2004. Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiology study. *J Hosp Infect.* 58(4):268–275.
- Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, Kriti M, Koteli A, Antoniadou E, Sofianou D. 2010. Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase resistant to colistin. *J Hosp Infect.* 76(1):70–73.
- Ludden C, Cormican M, Vellinga A, Johnson JR, Austin B, Morris D. 2015. Colonisation with ESBL - producing and carbapenemase - producing *Enterobacteriaceae*, vancomycin - resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility over one year. *BMC Infect Dis.* 15:168.
- Mojtahadzadeh M, Panahi Y, Fazeli MR, Najafi A, Pazouki M, Navehsi BM, Bazzaz A, Naghizadeh MM, Beiraghdar F. 2008. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in patients admitted with sepsis: etiology, risk factors, and patterns of antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis.* 12(3):312–318.
- Ndugulile F, Jureen R, Harthug S, Urassa W, Langeland N. 2005. Extended spectrum beta-lactamases among Gram-negative bacteria of nosocomial origin from intensive care unit of a tertiary health facility in Tanzania. *BMC Infect Dis.* 5:86.
- Peleg AY, Hooper DC. 2010. Hospital acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 362(19):1804 – 1813.
- Purnomo BP. 2008. Kateterisasi dan Sirkumsisi. In *Dasar-Dasar Urologi.* Jakarta: Sagung Seto. p.237–244.
- Putri SI, Djamal A, Rahmatini. 2014. Sensitivitas bakteri penyebab sepsis neonatorum terhadap meropenem di neonatal intensive care unit dan perinatologi RSUD DR M Djamil Padang Padang Tahun 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 3(3):475 – 479.
- Salmanzadeh S, Yousefi F, Ahmadi F, Geravandi S, Moien M, Mohammadi MJ, Kohi AM, Alavi SMA, Esfarjani NM. 2015. Evaluation of nosocomial infections in a teaching hospital. *Avicenna J Clin Microb Infect.* 2(3):21 – 26.
- Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. 2009. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 51(4):211–216.
- Tsering DC, Das S, Adhiakari L, Pal R, Singh TS. 2009. Extended spectrum beta lactamase detection in Gram-negative bacilli of nosocomial origin. *J Global Infect Dis.* 1(2):87 – 92.
- Tuon FF, Kruger M, Terreri M, Penteado-Filho SR, Gortz L. 2011. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis.* 15(6):594–598.
- Unal S, Garcia-Rodriguez JA. 2005. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 53(4):265–271.
- Widodo D. 2010. Kebijakan penggunaan antibiotika bertujuan meningkatkan kualitas pelayanan pasien dan mencegah resistensi kuman. *Cermin Dunia Kedokteran.* 37(1): 7–10.
- Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, Goossens M, Vaerenberg S, Hopkins S, Cattray B, Monnet D, Goossens H, Suetens C. 2012. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill.* 17(46):1 – 16.
- Zhanell GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. 2007. Comparative review of carbapenem. *Drugs.* 67(7):1027–1052.
- Zollmann D, Haefner H, Poetter C, Buzello S, Sohr D, Luetticken R, Lemmen SW. 2003. Assessment of a selective surveillance method for detecting nosocomial infections in patients in the intensive care department. *Am J Infect Control.* 31(5):261–265.