

Karakteristik Resistensi *Klebsiella pneumoniae* Yang Resisten Karbapenem Pada Beberapa Rumah Sakit Di Indonesia Dan Pemeriksaan Laboratorium

I Ketut Harapan¹, Anneke Tahulending², Michael V.L Tumbol³

^{1,2} Jurusan Keperawatan Gigi Poltekkes Kemenkes Manado

³Jurusan Analisis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Manado

ABSTRACT

Nosocomial infection is mostly caused by the bacterium *Klebsiella pneumoniae*, is cause of urinary tract infection, pneumoinoa, septicemia and soft-tissue infections. The main transmission of *K. pneumoniae* is from the digestive tract and the hands of hospital personnel. This bacterium has the ability to spread rapidly in the hospital environment, it tens to cause nosocomial infections. The strain *K. pneumoniae* has become resistant to all or almost all antibiotic present today with mortality rates above 50%. The *K. pneumoniae* resistance to carbapenem is also called Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). The CRKP bacteria are capable of producing carbapenemase enzyme encoded by the bla gene on plasmids with a single genetic element (transposon Tn4401). This enzyme has the ability to hydrolize antibiotics of beta-lactam and carbapenem groups. According of the calsification of Ambler, carbapenemase can be classified into 3 classes carbapenemase A, B, C and D. Each class of carbapenemase has different levels of resistance to carbapenem antibiotics.

Since CRKP was discovered in 2001 in the United States, CRKP's 2012 deployment includes Europe, the Middle East, South America and Asia with mortality rates reaching 56%. In Asia percentage of CRKP distribution is highest at 32.29 %. The CRKP prevalence in Indonesia is the highest prevalence among Asian countries such as Vietnam (3.0%) and Philippines (3.7%). Which reach 5.8%. CRKP cases with the highest resistance levels were found in Pekanbaru found in clinical isolates of UTI patiens, were the Carbapenem resistance level was 68.75%.

Preventions strategies for the spread of CRKP in the hospital are: flagging system, special room for CRKP positive patient, intensive supervision of high risk patient, epidemiology investigation, education and counseling, antibiotic usage policy, early identification of high risk patient.

Laboratory Examination To Detect Activity Bacteria CRKP can be done by method of non-molecular/phenotypic method and molecular/genotype method.

Keyword : *Klebsiella pneumonia*, carbapenem resistance, carbapenemase.

LATAR BELAKANG

Perubahan dan perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik sangat erat kaitannya dengan tingkat keberhasilan terapi penyakit infeksi dan akan memberikan dampak terhadap kesehatan, kesejahteraan dan ekonomi. Resistensi antibiotik terhadap mikroba dapat menimbulkan akibat yang fatal. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang gagal berespon terhadap pengobatan mengakibatkan perpanjangan penyakit (*prolonged illness*), meningkatnya risiko kematian (*greater risk of death*) dan semakin lamanya masa rawat inap di rumah sakit (*length of stay*). Ketika respon terhadap pengobatan menjadi lambat ataupun gagal, pasien menjadi infeksius untuk beberapa waktu yang lama (*carrier*). Hal ini

memberikan peluang yang lebih besar bagi galur resisten untuk menyebar kepada orang lain.^{1,2}

Penggunaan antibiotika oleh tenaga medis terhadap pasien sering tidak didasari dengan rasionalitas, bahkan terdapat kecenderungan pasien mengkonsumsi antibiotik tanpa resep dokter sehingga hal ini akan menyebabkan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik.²

Infeksi bakteri yang disebabkan oleh strain Gram-negatif menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan resistensi bakteri Gram-negatif yang lebih cepat dibandingkan bakteri Gram-positif, resisten terhadap hampir semua antimikroba yang akan digunakan juga lambatnya perkembangan antibiotik yang aktif melawan bakteri Gram-negatif serta program pengembangan obat baru yang tidak cukup memberikan perlindungan untuk 10-20 tahun mendatang.^{3,4}

Resistensi bakteri Gram-negatif dapat disebabkan oleh bakteri penghasil beta-laktamase atau disebut juga bakteri *extended spectrum beta-lactamase* (ESBL). Kejadian ESBL tidak hanya terjadi di negara yang sedang berkembang tetapi juga di negara maju. Di Amerika Serikat pada tahun 2013 prevalensi kasus ESBL mencapai 37% dan disebabkan oleh *Klebsiella spp* dan *Escherichia coli*, sedangkan di Denmark berkisar 43%-55%.^{3,5}

Penelitian serupa di negara sedang berkembang seperti India juga menunjukkan tingginya prevalensi ESBL mencapai 81,8% yang disebabkan oleh *E. coli* dan *K. pneumoniae*,⁶ sedangkan di Indonesia prevalensi ESBL berkisar 42,7%-84,8% dan sebagian besar disebabkan oleh *E. coli* dan *K. pneumoniae*.^{7,8}

Bakteri *K. pneumoniae*, merupakan salah satu penyebab dari infeksi nosokomial, infeksi saluran kemih, pneumonia, septisemia, dan infeksi jaringan lunak, infeksi sistem saraf pusat dan diare. Transmisi utama adalah dari saluran pencernaan dan tangan petugas rumah sakit, karena kemampuan bakteri ini untuk menyebar dengan cepat di lingkungan rumah sakit, sehingga cenderung menyebabkan infeksi nosokomial.^{9,10}

Tingginya prevalensi bakteri Gram-negatif khususnya bakteri penghasil beta-laktamase yang diikuti juga dengan tingginya angka kejadian infeksi di rumah sakit khususnya pada rawat inap, maka hal ini mendorong para dokter cenderung menggunakan antibiotik lainnya yang lebih sensitif terutama golongan karbapenem.^{4,5,11}

Di Indonesia, pada tahun 2013 di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan antibiotik golongan karbapenem termasuk dalam 5 antibiotik terbanyak yang digunakan di ruang PICU. Begitu juga penggunaan antibiotik di RSUP Fatmawati Jakarta menunjukkan antibiotik golongan karbapenem merupakan salah satu antibiotik dengan penggunaan terbanyak.^{12,13}

Peningkatan penggunaan karbapenem ternyata menyebabkan terjadinya resistensi terhadap antibiotik karbapenem yang disebut sebagai *carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae* (CRKP), resistensi ini telah menyebar ke seluruh dunia dan menjadi masalah global. Sehingga yang menjadi permasalahan adalah

1. Bagaimana karakteristik bakteri CRKP ?
2. Bagaimana pola penyebaran bakteri CRKP khususnya pada beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia ?
3. Bagaimana metode pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi aktivitas bakteri CRKP ?
4. Bagaimana cara pencegahan dan penanggulangan penyebaran bakteri CRKP ?

Antibiotika Karbapenem

Karbapenem" didefinisikan sebagai penyatuan cincin laktam 4 dan 5 dari penisilin dengan ikatan rangkap antara C-2 dan C-3 serta substitusi karbon belerang pada C-1. Rantai samping hidroksietil karbapenem adalah radikal dari struktur penisilin dan sefalosporin sederhana, yang semuanya memiliki substituen asilamino pada cincin beta-laktam; stereokimia rantai samping hidroksietil adalah kunci dari aktivitas karbapenem yang penting.^{14,15}

Mekanisme kerja karbapenem yaitu antibiotika ini tidak mudah berdifusi melalui dinding sel bakteri, karbapenem masuk ke dalam sel bakteri Gram-negatif melalui protein membran luar (*Omps*), yang disebut sebagai porin. Setelah masuk ke ruang periplasmik, karbapenem berinteraksi dengan PBP yang merupakan enzim *transglycolase*, *transpeptidase*, dan *carboxypeptidase* kemudian menghambat pembentukan peptidoglikan pada dinding sel bakteri. Karbapenem bertindak sebagai inhibitor peptidase dari PBP dan dapat menghambat peptida silang serta reaksi peptidase lainnya. Kunci dari efektivitas karbapenem adalah kemampuannya untuk mengikat beberapa PBP yang berbeda. Pembentukan dinding sel bakteri bersifat dinamis dengan formasi tiga dimensi dan autolisis terjadi pada saat yang sama, saat PBP dihambat maka autolisis akan terus terjadi sehingga peptidoglikan menjadi rapuh dan sel lisis akibat tekanan osmotik ekstra seluler.^{14,15}

Aktivitas mikrobiologi dari karbapenem menunjukkan spektrum antimikroba yang lebih luas secara *in vitro* dibandingkan dengan penisilin, sefalosporin, dan kombinasi beta-laktam/inhibitor beta-laktamase. Imipenem, panipenem, dan doripenem juga adalah antibiotik yang mampu melawan bakteri Gram-positif.^{14,16}

Karbapenem juga dapat dikombinasikan dengan antimikroba lain untuk mengobati infeksi serius. Terapi kombinasi adalah topik yang menarik sejak munculnya patogen MDR

yang mengharuskan para klinisi untuk mengobati pasien menggunakan lebih dari satu antibiotik.^{14,17}

Farmakologi dan penggunaan klinis karbapenem yaitu secara klinis memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan tidak dapat melewati dengan mudah membran gastrointestinal sehingga harus diberikan secara intravena, imipenem-cilastatin dan ertapenem juga dapat diberikan secara intramuskular, seperti beta-laktam lainnya, semua karbapenem diekskresi pada ginjal. Karbapenem menunjukkan sifat farmakologi yang unik dan biasanya digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang rumit. Karbapenem sering dikombinasikan dengan antibiotik yang menargetkan bakteri gram-positif bila digunakan untuk pengobatan empiris pada pasien dengan infeksi nosokomial yang serius.¹⁴

Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Genus bakteri *Klebsiella* merupakan familia *Enterobacteriaceae*, suatu kelompok besar dan heterogen dari bakteri Gram-negatif yang habitat alaminya di saluran pernapasan dan pencernaan pada manusia serta dapat menyebabkan infeksi, misalnya abses hati, pneumonia, septicemia, dan infeksi saluran kemih. Familia tersebut mencakup banyak genus seperti *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* dan lain-lain. Genus *Klebsiella pneumoniae* memiliki 3 subspecies yaitu subspecies *pneumonia*, subspecies *ozaenae* dan subspecies *rhinoscleromatis*.¹⁸

Patogenesis dan gambaran klinis infeksi *K. pneumoniae* yaitu sekitar 5% individu normal bakteri ini terdapat dalam saluran napas dan feses. Bakteri *K. pneumoniae* menyebabkan sebagian kecil (sekitar 1%) pneumonia bakterialis. dapat menyebabkan konsolidasi nekrotikans hemoragik yang luas pada paru. Bakteri *K. pneumoniae* menyebabkan infeksi saluran kemih dan bakteremia dengan lesi fokal pada pasien dengan kelemahan umum.¹⁹

Beberapa *Klebsiella sp* dapat diobati dengan antibiotik, khususnya antibiotik yang mengandung cincin beta-laktam. Contoh antibiotik tersebut adalah ampicillin, karbenisillin, amoksisillin, dan lain-lain. Dari hasil penelitian diketahui *Klebsiella sp* memiliki sensitivitas 98,4% terhadap meropenem, 98,2% terhadap imipenem, 92,5% terhadap kloramfenikol, 80% terhadap siprofloksasin, dan 2% terhadap ampicilin. Strain baru dari *K. pneumoniae* sudah resisten terhadap berbagai jenis antibiotik dan sampai sekarang masih dilakukan penelitian untuk menemukan obat yang tepat untuk menghambat aktivitas atau bahkan membunuh bakteri tersebut.¹⁹

Karakteristik Bakteri *K. pneumoniae* yang Resistan Karbapenem

Resistensi terhadap antibiotik karbapenem disebut juga *Carbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae* (CRKP). Resistensi ini pertama kali dilaporkan di Amerika Serikat pada tahun 2001. Kasus pertama di luar Amerika Serikat terjadi di Perancis, di mana seorang pasien yang telah dirawat di rumah sakit di New York membawa bakteri CRKP ditubuhnya. Sejak itu, CRKP telah dilaporkan di Eropa, Timur Tengah, Amerika Selatan dan Asia seperti China dan Saudi Arabia.²⁰

Mekanisme resistensi terhadap karbapenem meliputi produksi beta-laktamase (karbapenemase), sistem efflux (pompa), dan mutasi yang mengubah ekspresi atau fungsi porins dan *Protein Binding Penicilline* (PBP). Kombinasi dari mekanisme ini dapat menyebabkan tingginya tingkat resistensi karbapenem dan MDR pada spesies bakteri tertentu, seperti *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *A. baumannii*.¹⁴

Perbedaan antara resistensi terhadap karbapenem pada kokus Gram-positif dan batang Gram-negatif adalah pada kokus Gram-positif, resistensi karbapenem biasanya merupakan hasil dari substitusi terhadap urutan asam amino PBP atau terbentuknya karbapenem-resistant PBP yang baru, sedangkan pada bakteri batang Gram-negatif resistensi karbapenem terkait dengan ekspresi beta-laktamase, sistem effluks, kehilangan porin dan perubahan pada PBP.¹⁴

Resistensi CRKP sangat berhubungan dengan gen pada plasmid dengan elemen genetik tunggal (transposon Tn4401) yang menyandi enzim karbapenemase. Enzim KPC adalah suatu beta laktamase yang dihasilkan oleh *K. pneumoniae* dan mampu menghidrolisis karbapenem, Isolat CRKP tahan terhadap hampir semua antibiotik golongan penisilin, sefalosporin dan karbapenem. Isolat tersebut menunjukkan tingkat kepekaan yang baik pada polymyxins dan tigecycline. Infeksi CRKP merupakan penyebab utama infeksi nosokomial di rumah sakit dengan tingkat kematian (terutama bakteremia) berkisar 20% -67% .²⁰

Menurut klasifikasi *Ambler* terdapat 3 kelas beta-laktamase karbapenemase yaitu kelas A (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase-(KPC)*), kelas B (*metallo-beta-laktamase-(MBL)*), dan kelas D (*Oxacillinase-(OXA)*) beta-laktamase. Selain itu, gen penyandi *cefalosporinase* pada kromosom (*Ambler* kelas C) yang dihasilkan oleh *Enterobacteriaceae* ternyata juga memiliki aktivitas hidrolisis terhadap karbapenem yang dimediasi oleh menurunnya fungsi porin spesifik pada bakteri enterobacteriaceae, khususnya *K. pneumoniae*. Masing-masing kelas beta-laktamase karbapenemase memiliki tingkat resistensi yang bervariasi secara fenotipik.^{9,15}

Pola Penyebaran Bakteri CRKP Khususnya Pada Beberapa Rumah Sakit Rujukan di Indonesia

Sejak ditemukannya strain ini pada tahun 2001 di Amerika Serikat, sampai tahun 2011 mencapai 550 kasus yang tersebar di Eropa, Timur Tengah, Amerika Selatan dan Asia dengan tingkat kematian berkisar 20%-67%. Di Asia persentase penyebaran *K. pneumoniae* yang resisten karbapenem menempati urutan paling tinggi diantara strain bakteri lain yang juga resisten terhadap karbapenem yaitu sebesar 39.29% (tahun 2012). Prevalensi CRKP di Indonesia adalah 5,8% dan merupakan prevalensi yang tertinggi diantara negara-negara asia setelah Vietnam (3,0%) dan Filipina (3,7%).^{21,22}

Penyebaran strain ini di beberapa rumah sakit di Indonesia yaitu RSUP Dr. Cipto Mangkusumo ditahun 2011 prevalensi ini mencapai 27.6%, teridentifikasi gen *bla_{IMP}* dan gen *bla_{NDM-1}* sedangkan di RSUP. Dr. Sardjito pola sensitivitas kuman dari tahun 2008-2012 cenderung mengalami penurunan dari 100% (2008) turun menjadi 66.92% (2012). Pada pasien PPOK di RSUP Dr.M.Djamil Periode 2010 – 2012 resistensi *K pneumoniae* terhadap Karbapenem mencapai 21%, Di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2012, ditemukan juga isolat *K.pneumonia* yang resisten terhadap karbapenem mengandung gen *bla_{NDM-1}* dengan prevalensi 70,5%. Di Pekanbaru tahun 2010, ditemukan pada pasien ISK dengan prevalensi 68,75%, angka ini merupakan yang tertinggi dari beberapa rumah sakit yang melaporkan.^{23,25,26,28}

Sedangkan laporan CRKP di RSUP Fatmawati (2010) masih menunjukkan tingkat resistensi yang rendah (5,6%) sehingga antibiotik ini masih menjadi pilihan untuk digunakan dalam pengobatan infeksi tapi hanya dibatasi pada infeksi oleh bakteri penghasil ESBL dan MDRO saja.⁽²⁴⁾

Laporan pola kuman penyebab *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) dan sensitivitas terhadap karbapenem di RSAB Harapan Kita Jakarta menunjukkan prevalensi CRKP 0,89% atau hanya 16% dari isolat *K.pneumoniae* yang resisten, hal ini berarti *K.pneumonia* masih sensitif dengan karbapenem.²⁷

Bakteri *K. pneumoniae*, merupakan salah satu penyebab dari infeksi nosokomial, infeksi saluran kemih, pneumonia, septisemia, dan infeksi jaringan lunak, infeksi sistem saraf pusat dan diare.¹² Transmisi utama adalah dari saluran pencernaan dan tangan petugas rumah sakit, karena kemampuan bakteri ini untuk menyebar dengan cepat di lingkungan rumah sakit, sehingga cenderung menyebabkan infeksi nosokomial.^{12,29}

a. METODE PEMERIKSAAN LAB UNTUK MENDETEKSI AKTIVITAS BAKTERI CRKP.

Deteksi dan identifikasi bakteri penghasil karbapenemase dalam spesimen klinis didasarkan pada analisis uji kerentanan (susceptibility testing). Menurut pedoman *Clinical*

and Laboratory Standards Institute USA (CLSI USA) tahun 2012, kriteria penilaian atau konsentrasi hambat minimal (*minimum inhibitory concentration* - MIC) untuk uji kerentanan. Namun, deteksi bakteri penghasil karbapenemase yang hanya didasarkan pada nilai-nilai MIC kurang sensitif sehingga untuk mendukung pemeriksaan ini perlu dilakukan metode lainnya. Secara umum terdapat 2 metode dalam pemeriksaan dan identifikasi bakteri penghasil karbapenemase yaitu : metode non-molekuler/fenotipik dan metode molekuler/genotipik.³⁰

Metode non-molekuler/fenotipik merupakan uji bakteri penghasil karbapenemase berdasarkan sifat dan karakteristik fenotipik enzim karbapenemase. Beberapa metode yang sering dilakukan yaitu *chromogenic medium (CHROM) agar*, *modified Hodge test (MHT)*, *boronic acid based compounds*, *Carba NP test* dan spektrofotometer. Metode-metode tersebut beberapa memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang baik namun tidak satupun dapat mendekati 100%. Metode MHT memakan waktu dan kurangan sensitif untuk mendeteksi aktivitas karbapenemase pada *Enterobacter spp* misalnya enzim KPC dan MBL. Untuk meningkatkan sensitifitas metode ini, dilakukan dengan penambahan seng ke dalam media kultur dan penghambatan dengan EDTA atau asam picolinic sehingga dapat meningkatkan sensitifitas terhadap penghasil MBL.^{30,31,32}

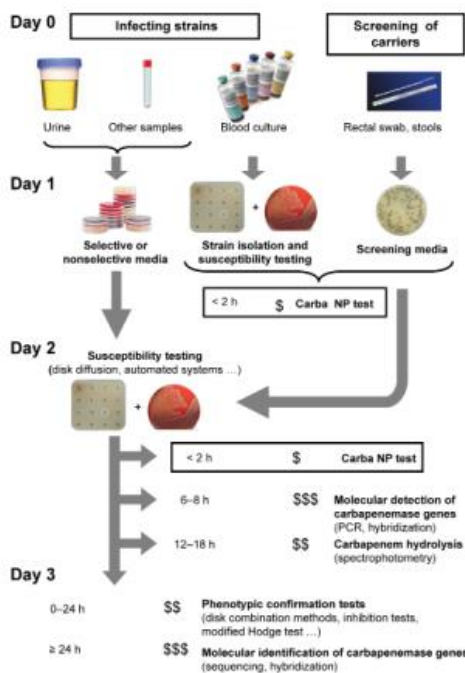
Metode *Carba Carbapenemase Nordmann-Poirel (NP) test* mampu membedakan strain penghasil karbapenemase dari strain resisten karbapenem dan mekanisme strain non-karbapenemase, seperti mekanisme gabungan resistensi (mekanisme permeabilitas membrane luar terkait dengan kelebihan dari cephalosporinase dan / atau ESBL) atau dari strain yang sensitif karbapenem tetapi bersifat sebagai penghasil ESBL tanpa adanya aktifitas karbapenemase. Hasil pemeriksaan diperoleh dalam waktu kurang dari 2 jam, sehingga memungkinkan untuk menerapkan langkah-langkah penanganan cepat untuk membatasi penyebaran strain penghasil karbapenemase. Tes ini dapat digunakan untuk pengujian langsung bakteri yang diperoleh dari antibiograms dari kultur darah atau koloni bakteri yang tumbuh pada media kultur sebelum dilakukan uji kerentanan antibiotik. Metode ini didasarkan pada hidrolisis karbapenem secara *in vitro* yang kemudian terdeteksi oleh perubahan warna indikator (merah kuning / orange) akibat perubahan nilai pH. Saat menggunakan metode *Carba NP test*, warna sumur berubah dari merah ke oranye atau kuning jika semua strain diuji yang memproduksi karbapenemases sedangkan jika isolat bakteri tidak menghasilkan karbapenemase maka warna sumuran tetap merah.³³⁻³⁵

Pengujian yang berdasarkan sifat biokimia dari karbapenemase juga dapat dilakukan menggunakan *chromogenic medium (CHROM) agar*. Medium yang sering digunakan adalah

Brilliance CRE, 78%; chromID Carba, 91%; chromID ESBL, 96%; and Colorex KPC, 56% dan dari hasil penelitian medium ChromID Carba menunjukkan hasil yang paling optimal untuk skrining bakteri penghasil karbapenemase. Disamping murah dan mudah dalam pengerjaannya, metode ini mampu memberikan hasil yang baik untuk skrining bakteri penghasil karbapenemase.³⁶

Deteksi aktivitas karbapenemase dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV dan dapat dilakukan dengan beberapa langkah, (i) 18 jam kultur (pada beberapa kasus dapat dipersingkat menjadi 8 jam); (ii) ekstraksi protein; dan (iii) pengukuran hidrolisis imipenem menggunakan spektrofotometer UV. Teknik spektrofotometri UV ini memiliki sensitivitas (100%) dan spesifisitas (98,5%) yang tinggi untuk mendeteksi segala jenis aktivitas karbapenemase. Teknik relatif lebih murah ini, akurat dapat membedakan penghasil karbapenemase dan penghasil non-karbapenemase antara isolat non-karbapenem, cephalosporinases dan atau penghasil ESBL. Pengembangan spektrometri massa untuk mendeteksi karbapenemase telah dilakukan yang berdasarkan pada analisis degradasi dari molekul karbapenem yaitu *matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry* (MALDI-TOF).³³

Metode molekuler/genotipik berdasarkan karakteristik gen penghasil karbapenemase. Teknik ini merupakan “*gold standar*” untuk secara tepat mengidentifikasi gen-gen penyandi karbapenemase. Teknik ini didasarkan pada PCR dan dapat dilanjutkan ke tahap selanjutnya (misalnya sekuensing atau DNA microarray test) jika identifikasi yang tepat dari gen penyandi karbapenemase diperlukan (misalnya jenis gen *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}*, *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}* *bla_{OXA}*). Teknik PCR dapat dilakukan langsung pada koloni dan mampu memberikan hasil dalam waktu 4-6 jam (atau kurang jika menggunakan teknologi real-time PCR) dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sangat baik. Kelemahan utama dari teknologi molekuler adalah biaya relatif lebih mahal dan memerlukan ketrampilan khusus.^{37,38}



Gambar 1. Alur pemeriksaan laboratorium organisme CRKP.³⁵

Pencegahan dan Penanggulangan Penyebaran Bakteri CRKP

Upaya pengembangan antibiotik tetap landasan dalam upaya penanganan CRKP. Berbagai tindakan yang bertujuan untuk mencegah transmisi dan infeksi CRKP juga dinilai sangat penting. Menunda munculnya CRKP, terutama di daerah di mana resistensi ini masih jarang, bisa mengurangi dampak dari organisme. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan yang cara atau metode yang terbaik untuk mencegah transmisi dan infeksi CRKP.³⁹

Kolonisasi CRKP biasanya terjadi pada status medis yang buruk pada perawatan selama di ICU, perawatan dirumah sebelum menjalani rawat inap di rumah sakit, pola penggunaan antibiotik khususnya sefalosporin, fluorokuinolon dan karbapenem, serta tingkat pengendalian infeksi nosokomial. Beberapa hal diatas menjadi prediktor yang kuat untuk terjadinya kolonisasi CRKP.⁴⁰

Faktor resiko terjadinya CRKP pada pasien yaitu : pasien dengan diabetes mellitus, tumor padat, pernah melakukan prosedur invasif, trakeostomi, pemasangan kateter urine, terapi penisilin antipseudomonal, perawatan di ICU (\pm 2 minggu lamanya), paparan dengan antibiotik tertentu selama lebih dari 14 hari misalnya antibiotik karbapenem, glikopeptida, kolistin, makrolida, pada beberapa kasus CRKP juga sangat berhubungan dengan keganasan hematologi, gagal ginjal kronis, penyakit hati kronis, transplantasi sumsum tulang, penggunaan ventilasi mekanik, kateterisasi vena sentral dan dialisis.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

Strategi untuk mencegah penyebaran CRKP di rumah sakit meliputi : pelaksanaan *flagging system*, penyiapan ruangan khusus untuk pasien positif resisten karbapenem, pengawasan intensif terhadap pasien dengan resiko tinggi, investigasi epidemiologi, edukasi dan penyuluhan, kebijakan penggunaan antibiotik yang ketat, identifikasi dini terhadap pasien dengan resiko tinggi dan intervensi lainnya.⁴⁰

Pelaksanaan *flagging system* dapat dilakukan dengan cara saat pasien memasuki ruang gawat darurat, petugas kesehatan mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi (sebelum masuk rumah sakit) dan menempatkan tanda identifikasi (yaitu, stiker merah). Pasien yang berisiko tinggi terjadinya kolonisasi CRKP yaitu pasien yang baru dipindahkan dari rumah sakit lain, pasien yang dirawat di rumah sakit-rumah sakit lainnya dalam 6 bulan terakhir, dan pasien yang berada di fasilitas perawatan jangka panjang. Faktor risiko tersebut kemudian diverifikasi oleh perawat dan diberi tanda identifikasi. Kultur swab rektal dilakukan pada pasien berisiko tinggi di bangsal perawatan kemudian dikirim langsung ke laboratorium bakteriologi untuk identifikasi CRKP.

Semua pasien berisiko tinggi ditempatkan dalam ruang isolasi sambil menunggu hasil kultur. Tindakan pencegahan diterapkan yaitu, penggunaan pakaian khusus dan sarung tangan oleh petugas kesehatan. Pasien dengan kultur rektal positif CRKP pindahkan ke ruang isolasi khusus sedangkan pasien dengan kultur rektal negatif tetap berada di bangsal perawatan biasa dan diperlakukan tindakan pencegahan standar.^{39,40}

Penyiapan ruangan khusus untuk pasien positif resisten karbapenem, yaitu ruang isolasi atau ruang kohort harus dirancang sebagai ruang yang terpisah dan diberi tanda dengan jelas. Staf perawat khusus harus disiapkan. Ruang kohort dilengkapi dengan peralatan sendiri, dan dokter yang bertanggung jawab harus menerapkan tindakan kontak pencegahan yang ketat. Suatu tim rumah tangga khusus dilatih untuk membersihkan dan mendisinfeksi unit pasien positif CRKP selama dan setelah rawat inap. Disinfeksi lingkungan menggunakan 2.000 ppm klorin selama 10 menit dilakukan dua kali sehari; Alkohol 70% digunakan untuk komputer dan monitor. Pasien menjalani disinfeksi harian seluruh tubuhnya dengan antiseptik (chlorhexidine); Metode ini telah terbukti mampu dalam mencegah infeksi ke dalam aliran darah. Pengunjung pasien memerlukan izin khusus dan dilatih kebersihan tangannya, penggunaan pakaian khusus dan sarung tangan. Cara terbaik adalah membatasi jumlah pengunjung. Orang dengan sistem kekebalan tubuh yang kurang dan anak-anak tidak diizinkan untuk memasuki ruang kohort.^{39,40}

Dokter, staf perawat, dan tenaga keperawatan lainnya serta tim rumah tangga harus menjalani pelatihan tentang relevansi, rute dan transmisi kolonisasi/infeksi CRKP. Penjelasan

tentang cara melakukan kebersihan tangan ditempatkan di daerah-daerah yang mudah dilihat dan dilengkapi dengan wastafel untuk cuci tangan.^{39,40}

Perlu adanya pembatasan penggunaan karbapenem oleh spesialis penyakit infeksi, dengan menggunakan kebijakan atau regulasi ketat dan disertai persetujuan penggunaan karbapenem (minimal membutuhkan persetujuan dari dua dokter spesialis penyakit infeksi/menular). Identifikasi awal faktor risiko infeksi kolonisasi CRKP dapat membantu dalam mengendalikan faktor risiko transmisi CRKP (yaitu, kateter vena, kateter urin, prosedur invasif, penggunaan antibiotik) dan menerapkan terapi empiris yang tepat untuk meminimalkan morbiditas dan mortalitas.^{39,40}

Pada pasien kritis dengan bakteremia yang disebabkan oleh CRKP, pengobatan dengan antibiotik kombinasi dapat meminimalkan angka kematian dibandingkan dengan monoterapi. Tigecycline dalam kombinasi dengan colistin, carbapenem dalam kombinasi dengan colistin, dan tigecycline dalam kombinasi dengan gentamisin adalah rejimen pengobatan antibiotik yang umumnya diberikan. Kelangsungan hidup pasien yang diobati dengan kombinasi colistin-tigecycline meningkat secara signifikan ketika meropenem ditambahkan. Bahkan kombinasi ini adalah yang paling sukses pada antara pasien yang terinfeksi CRKP, hal ini disebabkan potensi sinergi antara colistin dan karbapenem, Kegagalan pengobatan dengan monoterapi dibandingkan dengan terapi kombinasi (49% vs 25%; $p = 0,01$) cukup tinggi.⁴²⁻⁴⁴

Tigecycline dengan colistin, colistin dengan karbapenem, fosfomycin dengan karbapenem, fosfomisin dengan aminoglikosida, dan karbapenem dengan aminoglikosida telah dilaporkan sebagai antibiotik kombinasi efektif diberikan kepada serangkaian pasien terinfeksi bakteri Enterobacteriaceae penghasil karbapenemase.⁴⁵

KESIMPULAN DAN SARAN

1. KESIMPULAN

- a. Karakteristik CRKP meliputi Mekanisme resistensi terhadap karbapenem meliputi produksi beta-laktamase (karbapenemase), sistem efflux (pompa), dan mutasi yang mengubah ekspresi atau fungsi porins dan *Protein Binding Penicilline* (PBP). Kombinasi dari mekanisme ini dapat menyebabkan tingginya tingkat resistensi karbapenem dan MDR. Resistensi CRKP sangat berhubungan dengan gen pada plasmid dengan elemen genetik tunggal (transposon Tn4401) yang menyandi enzim karbapenemase. Menurut klasifikasi *Ambler* terdapat 3 kelas beta-laktamase karbapenemase yaitu kelas A, kelas B, Kelas C dan kelas D. Masing-masing kelas

beta-laktamase karbapenemase memiliki tingkat resistensi yang bervariasi secara fenotipik.

- b. Pola Penyebaran Bakteri CRKP Khususnya Pada Beberapa Rumah Sakit Rujukan di Indonesia yaitu RSUP Dr. Cipto Mangokusumo ditahun 2011 prevalensi ini mencapai 27.6%, RSUP. RSUP Dr.M.Djamil Periode 2010 – 2012 resistensi *K pneumoniae* terhadap Karbepenem mencapai 21%, Di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2012, prevalensi 70,5%. Di Pekanbaru tahun 2010, dengan prevalensi 68,75%, RSUP Fatmawati (2010) prevalensi 5,6%, RSAB Harapan Kita Jakarta menunjukkan prevalensi CRKP 0,89%
- c. Metode Pemeriksaan Laboratorium Untuk Mendeteksi Aktivitas Bakteri CRKP
Secara umum terdapat 2 metode dalam pemeriksaan dan identifikasi bakteri penghasil karbapenemase yaitu : metode non-molekuler/fenotipik dan metode molekuler/genotipik. Metode non-molekuler/fenotipik merupakan uji bakteri penghasil karbapenemase berdasarkan sifat dan karakteristik fenotipik enzim karbapenemase. Beberapa metode yang sering dilakukan yaitu *chromogenic medium (CHROM) agar*, *modified Hodge test (MHT)*, *boronic acid based compounds*, *Carba NP test* dan spektrofotometer. Metode molekuler/genotipik berdasarkan karakteristik gen penghasil karbapenemase. Teknik ini merupakan “*gold standar*” untuk secara tepat mengidentifikasi gen-gen penyandi karbapenemase. Teknik ini didasarkan pada PCR dan dapat dilanjutkan ke tahap selanjutnya (misalnya sekuensing atau DNA microarray test)
- d. Pencegahan dan Penanggulangan Penyebaran Bakteri CRKP, adalah pelaksanaan *flagging system*, penyiapan ruangan khusus untuk pasien positif resisten karbapenem, pengawasan intensif terhadap pasien dengan resiko tinggi, investigasi epidemiologi, edukasi dan penyuluhan, kebijakan penggunaan antibiotik yang ketat, identifikasi dini terhadap pasien dengan resiko tinggi.

2. SARAN

- a. Perlu adanya pengendalian infeksi bakteri yang resisten karbapenem di RS berupa peningkatan pelaksanaan hand hygiene, contact precautions dan meminimalisir tindakan medis invasive.
- b. Perlu adanya pengendalian penggunaan antibiotik untuk mencegah dan mengendalikan terjadinya bakteri yang resisten terhadap antibiotik.

- c. Pelaksanaan studi surveilans yang aktif terhadap kejadian resisten antibiotik secara keseluruhan dan menghasilkan program pengendalian infeksi bakteri CRKP di RS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Deshpande, Jayant D, Joshi, Mohini. Antimicrobial Resistance: The Global Public Health Challenge. *International Journal of Students' Research* . 2011; 1(2): 41-44.
2. Utami ER. Antibiotika, Resistensi Dan Rasionalitas Terapi. *El-Hayah*, 2011;1(4):191-198.
3. Centres for Disease Control and Prevention (US). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013*. Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2013.
4. Kumarasamy KK, Toleman M, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan: A molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infectious Diseases*. 2010;2(10):597-602.
5. Hansen DS, Schumacher H, Hansen F, Stegger M, Hertz FB, Schonning K. et al. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44(3):174-181.
6. Manhas A, Aggarwal P, Bala M, Gupte S. ESBL Detection: Prevalence & Comparison With New Criteria. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2012;1(3):209-214.
7. Severin J, Mertaniasih NM, Kuntaman K, Lestari ES, Purwanta M, Toom NL, et al. Molecular Characterization Of Extended-spectrum β -lactamases In Clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates From Surabaya, Indonesia. [Journal of Antimicrobial Chemotherapy](#). 2010; 65(1): 465-469.
8. Kuntaman K, Santoso S, Wahjono H, Mertaniasih NM, Lestar ESi, Farida H. The Sensitivity Pattern of Extended-spectrum β -lactamase-Producing Bacteria Against Six Antibiotics that Routinely Used in Clinical Setting. *Journal Indonesia Medical Association*, 2011;61(12):482-486.
9. Sah SK, Hemalatha S. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) Mechanism of Antibiotic Resistance And Epidemiology. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2014;7(2):303-309.
10. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Science Translational Medicine*. 2012;4(148):1-9.
11. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, [Boisseau D](#) , [Ferry BC](#). et al. Ertapenem Administered Intravenously Or Subcutaneously For Urinary Tract Infections Caused By ESBL Producing Enterobacteriaceae. [Medecine et Maladies Infectieuses](#). 2012;42(9):440-443.
12. Fauziyah S, Radji M, Nurgani A, Farmasi D, Farmasi D. Hubungan Penggunaan Antibiotika Pada Terapi Empiris Dengan Kepekaan Bakteri di ICU RSUP Fatmawati Jakarta. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2011;5(3):150-158.
13. Yuniar I, Karyanti MR, Tambunan T, Rizkyani NA. Evaluasi Penggunaan Antibiotik dengan Kartu Monitoring Antibiotik Gyssens. *Sari pediatrik*. 2013;14(6):384-390.
14. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila M a., Bonomo R a. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(11):4943-4960.
15. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem Resistance In Enterobacteriaceae: here is the storm!. *Trends in Molecular Medicine*. 2012;18(5): 263-272.

16. Davies TA, Queenan AM, Morrow BJ, Shang W, Amsler K, He W. et al. Longitudinal Survey Of Carbapenem Resistance And Resistance Mechanisms In Enterobacteriaceae And Non-Fermenters From The USA in 2007–09. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66 (1): 2298–2307.
17. Bolla JM, Franco SA, Handzlik J, Chevalier J, Mahamoud A, Boyer G, et al. Strategies For Bypassing the Membrane Barrier In Multidrug Resistant Gram-negative Bacteria. *FEBS Letters*. 2011;585(1): 1682–1690.
18. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology. 26th edition. United States. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013.p.371-379.
19. Tille MP. Bailey & Scoots Diagnostic Microbiology. Thirteenth edition. St.Louis Missouri. Elsevier Inc. 2014.p.307-328.
20. Odes LS, Borer A. Limiting and Controlling Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*. 2013;7(1):9-14.
21. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(10):1791-1798.
22. Xu Y, Gu B, Huang M, Liu H, Xu T, Xia W, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) during 2000-2012 in Asia. 2014;7(3):376–85
23. Karuniawati A, Saharman YR, Lestari DC. Detection of Carbapenemase Encoding Genes *Acinetobacter baumannii* Isolated from Patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011. *Acta Med Indones*. 2011;45(2):101–6.
24. Fauziyah S, Radji M, Nurgani A. Hubungan penggunaan antibiotika pada terapi empiris dengan kepekaan bakteri di ICU RSUP Fatmawati Jakarta. 2015;(September). *Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 5 No. 3 Januari 2011: 150 - 158*
25. Saharman YR, Lestari DC. Phenotype characterization of Beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in the Intensive Care Unit (ICU) of Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011. *Acta Med Indones*. 2013;45(1):11–6.
26. Periode P, Kurniawan J, Semiarty R. Artikel Penelitian Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Pneumonia terhadap Antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr . M . Djamil. 2011;4(2):562–6.
27. Widyaningsih R, Buntaran L. Pola kuman penyebab ventilator-associated pneumonia (VAP) dan sensitivitas terhadap antibiotik di RSAB Harapan Kita. *Sari Pediatr*. 2012;13(6):384–90.
28. Yuhamzi MO, Anggraini D, Zalfiardy A. et al. Pola resistensi bakteri dari sputum penderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) bagian paru RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, 2012;(11):1-11.
29. Anggarini Fellecia, et al. Faktor risiko infeksi saluran kemih oleh *multi drug resistant organisms* pada pasien yang dirawat di RSUP Dr.Kariadi. 2013(17):1-17.
30. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(October 2012):487–9.
31. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2012;
32. Seah C, Low DE, Patel SN, Melano RG. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1965–9.
33. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68 (October 2012):487–9.
34. Vasoo S, Cunningham S a., Kohner PC, Simner PJ, Mandrekar JN, Lolans K, et al. Comparison of a novel, rapid chromogenic biochemical assay, the carba NP test, with the

- modified hodge test for detection of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):3097–101.
35. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid Detection of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1503–7.
 36. Wilkinson KM, Winstanley TG, Lanyon C, Cummings SP, Raza MW, Perry JD. Comparison of four chromogenic culture media for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2012;50(9):3102–4.
 37. Nordmann P, Poirel L, Carrère A, Toleman M a., Walsh TR. How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):718–21.
 38. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JDD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3877–80.
 39. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clinical Infectious Diseases.* 2011. p. 60–7.
 40. Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. *Infect Drug Resist.* 2013;7:9–14.
 41. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):451–6.
 42. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel a., Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54–60.
 42. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):654–63.
 43. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): An emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1119–25.
 44. Lee GC, Burgess DS. Treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2012;11:32. Available from: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/11/1/32>
 45. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila M a., Bonomo R a. Carbapenems: Past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943–60.