

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Infeksi nosokomial, atau disebut juga sebagai *hospital-acquired infections* adalah infeksi yang didapat di rumah sakit atau di pelayanan kesehatan lain, yang muncul setelah 48 jam atau lebih setelah masuk rumah sakit atau dalam 30 hari setelah keluar rumah sakit. Kondisi tersebut tidak berkaitan dengan penyakit utama yang menyebabkan pasien masuk rumah sakit begitu juga saat pasien dirawat atau dalam masa inkubasi (Revelas, 2012).

Terjadinya infeksi yang meningkat dapat mengakibatkan beberapa hal yaitu lamanya waktu perawatan di rumah sakit, disabilitas jangka lama, peningkatan resistansi antibiotika, peningkatan ketidakseimbangan sosial-ekonomi, dan meningkatnya angka kematian. Faktor resiko penentu infeksi nosokomial tergantung pada lingkungan yang kurang higienis, imunitas pasien yang menurun, lamanya perawatan di *intensive care unit*, lamanya penggunaan antibiotika, dan kurangnya kepedulian tentang infeksi oleh staf dan petugas kesehatan termasuk dapat berpindahnya patogen selama perawatan melalui kontak langsung dengan pasien (Khan *et al.*, 2017).

Infeksi nosokomial merupakan permasalahan utama yang perlu diperhatikan karena dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, serta dapat menyebabkan pengeluaran biaya yang lebih banyak karena perawatan di rumah sakit menjadi lebih lama (Kim *et al.*, 2014). Infeksi nosokomial yang sering terjadi adalah infeksi

saluran nafas (30,1%), infeksi saluran kemih (39,1%), dan *blood stream infection* (23,7%), infeksi luka operasi, dan infeksi yang lain pada kulit, jaringan lunak serta infeksi saluran cerna (Custovic *et al.*, 2016). Sumber infeksi nosokomial dapat berupa virus, fungi, parasit, dan penyebab yang paling umum adalah bakteri. Infeksi nosokomial pada tubuh biasanya disebabkan oleh organisme bakteri gram positif antara lain *coagulase negative Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* dan *Enterococci* (Samuel *et al.*, 2010).

Bakteremia *Staphylococcus aureus* adalah salah satu infeksi bakteri yang didapat di masyarakat dan di rumah sakit serta yang paling umum dan serius di seluruh dunia (Tong *et al.*, 2015). Ketika *S. aureus* memasuki aliran darah, infeksi tersebut dapat menyebar untuk menyebabkan infeksi metastatik, yang berada di hampir semua organ, dengan mortalitas sekitar 20% (Kaasch *et al.*, 2014). Meskipun kejadian yang sering dan tingkat keparahan bakteremia tinggi dari *S. aureus*, pengobatan antibiotika yang optimal belum pasti. Sehingga kurang dari 1.600 pasien telah terdaftar dalam uji coba acak terapi antibiotika untuk pengobatan infeksi ini selama 50 tahun terakhir. Oleh karena itu, sebagian besar rekomendasi pengobatan didasarkan pada studi observasi dan pengalaman klinis. Pendapat tentang penatalaksanaan terbaik sangat bervariasi, tetapi pedoman saat ini merekomendasikan bakteremia *S. aureus* diobati dengan setidaknya 14 hari antibiotika β -laktam intravena, atau glikopeptida jika bakteri resistan terhadap metisilin. Terapi antibiotika kombinasi umumnya tidak dianjurkan, kecuali pada infeksi *S. aureus* (MRSA) yang resistan metisilin parah (misalnya, infeksi

endokarditis dan sendi prostetik). Namun, penelitian yang mendukung penggunaannya dalam kasus tersebut lemah (Thwaites *et al.*, 2018).

Metode eradikasi MRSA yang telah ada yaitu menggunakan antibiotika oral dengan tambahan rifampisin (Bradley, 2007). Pada satu kasus penyebaran MRSA masal di salah satu rumah sakit di Denmark melakukan strategi “*Search and Destroy*” dengan metode dekolonisasi petugas, pasien, dan lingkungan. Pada petugas yang positif MRSA diberikan mupirosin nasal sehari tiga kali dan pembersih badan dan rambut klorheksidin selama lima hari. Kemudian pembawa MRSA daerah faring mendapat asam fusidat (500 mg tiga kali sehari) dengan kombinasi rifampisin (600 mg dua kali sehari) atau klindamisin (600 mg dua kali sehari) selama 7 hari. Begitu juga dengan lingkungan yang dibersihkan pada hari kedua dan kelima. Akhir waktu dekolonisasi menunjukkan 10 dari 16 pembawa MRSA dan dua orang petugas terbukti negatif MRSA. Hal ini mungkin terjadi bila pengobatan dilakukan pada petugas dan juga lingkungan (Böcher *et al.*, 2010).

Ajuvan rifampicin telah lama dihipotesiskan meningkatkan hasil terapi untuk infeksi *S. aureus* yang serius. Hal ini karena rifampisin memiliki bioavailabilitas oral yang baik dan menembus sel, jaringan, dan biofilm lebih baik daripada β laktam dan glikopeptida. Rifampisin diabsorpsi dengan baik pada saluran cerna (90-95%). Obat ini terikat protein 60%-90% pada tubuh serta memiliki waktu paruh rifampisin 1,5-5 jam. Oleh karena itu, rifampisin mengobati infeksi *S. aureus* yang serius lebih efektif daripada golongan β laktam dan glikopeptida. Penggunaan ajuvan rifampisin dalam pengobatan bakteremia *S. aureus* sangat bervariasi di seluruh dunia, meskipun seri kasus dari UK dan Jerman melaporkan sepertiga (86

dari 274 dan 301 dari 964) dari semua orang dewasa dengan bakteremia *S. aureus* menerima rifampisin, terutama pasien dengan infeksi yang parah. Namun, bukti untuk mendukung manfaat pengobatan lemah, dengan rifampisin yang terkait dengan toksisitas hati dan interaksi substansial dengan obat lain (Micromedex, 2019; Thwaites *et al.*, 2018).

Rifampisin bekerja dengan menghambat sintesis RNA dengan mengikat beta subunit dari DNA-RNA polimerase, sehingga menghambat proses transkripsi RNA (Asif, 2013; Unissa and Hanna, 2017). Resistansi rifampicin yang terjadi pada *Escherichia coli* dan *S. aureus* dikarenakan perubahan pada target yang mengarah ke pengurangan afinitas enzim untuk antibiotika (Aubry-Damon *et al.*, 1998). Resistansi rifampisin pada *S. aureus*, seperti bakteri *E. coli*, berhubungan dengan mutasi pada daerah utama (klaster I dan II) dari gen *rpoB* (Mick *et al.*, 2010).

Resistansi rifampisin khususnya berdasarkan substitusi asam amino pada tiga klaster spesifik daerah ikatan rifampisin pada beta subunit RNA polimerase bakteri (Aubry-Damon *et al.*, 1998, Wichelhaus, 1999). Sekuens internal pada gen *rpoB* 460 bp diamplifikasi dengan PCR. Daerah ini termasuk penentu resistansi rifampisin klaster I (asam amino 462-488) dan klaster II (asam amino 515-530). Hasil penelitian yang dilakukan didapat mutasi resistan tinggi pada kodon 468Gln3Lys (T38a) and 481His3Tyr (T38b) (Wichelhaus, 1999).

Metode molekuler untuk menentukan resistansi rifampisin sangat beragam dan setiap metode memiliki keuntungan dan kerugian masing-masing seperti PCR-RFLP dan *allele-specific* PCR. Beberapa tehnik molekuler dikembangkan untuk mendeteksi mutasi gen yang berhubungan dengan resistansi. Hal ini termasuk

metode hibridisasi, polimorfisme *single strand*, DNA sekuensing, dan metode PCR dasar lainnya. *Multiplex Allele Specific* (MAS) PCR, metode simultan yang cepat dan *cost-effective* yang dapat mendeteksi resistansi isoniazid, rifampisin, dan etambutol yang berkaitan dengan mutasi gen. Tehnologi PCR dapat memberikan banyak keuntungan dibandingkan dengan tehnik tradisional. Banyak dari uji PCR dapat dilakukan dengan cepat dan dapat diinterpretasi pada hari yang sama dengan saat sampel dimasukkan. Keuntungan utama PCR dibanding tehnik tradisional termasuk kemampuan untuk mengidentifikasi dengan cepat organisme yang sulit dikultur dan DNA yang diinginkan dapat diamplifikasi dengan DNA hanya dari satu sel. Sensitifitas PCR juga merupakan kerugian utama karena dengan jumlah sedikit kontaminasi DNA (dari sampel yang berbeda) dapat juga diamplifikasi. Salah satu keterbatasan PCR adalah informasi sebelumnya tentang sekuens target diperlukan untuk menghasilkan primer yang akan memungkinkan amplifikasi selektif (Hameed *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian dilakukan untuk menentukan profil mutasi genetik pada gen *rpoB* terhadap isolat *S. aureus* yang terbukti resistan terhadap rifampisin dengan menggunakan tehnik PCR dan sekuensing karena sebelumnya belum pernah dilakukan di Indonesia, sehingga memberikan data awal hubungan profil daerah mutasi, kadar hambat minimum, dan resistensi *S. aureus* terhadap rifampisin.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil mutasi gen *rpoB* pada isolat *Staphylococcus aureus* yang resistan rifampisin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis kaitan resistansi terhadap rifampisin dan profil mutasi genetik daerah gen *rpoB* pada isolat *Staphylococcus aureus* yang resistan terhadap rifampisin.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis kadar hambat minimum pada *Staphylococcus aureus* yang resistan rifampisin.
2. Menganalisis pola mutasi gen *rpoB* pada *Staphylococcus aureus* yang resistan terhadap rifampisin.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat mengetahui jenis mutasi dan posisi kodon mutasi serta kadar hambat minimum *Staphylococcus aureus* yang resistan rifampisin.
2. Dapat memberi tambahan informasi mengenai hubungan antara kadar hambat minimum dengan mutasi *Staphylococcus aureus* yang resistan rifampisin.