

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Era antimikroba yang berlangsung lebih dari tujuh puluh tahun telah ditandai oleh penemuan berbagai macam antibiotik dan selanjutnya memunculkan fenomena resistensi antibiotik. Resistensi terhadap antibiotik terus meningkat, sedangkan para peneliti dan industri obat-obatan tidak mampu mengimbangi produksi obat-obatan baru untuk menggantikan antimikroba yang sudah berkembang menjadi resisten (WHO, 2014). Dalam beberapa waktu belakangan ini, perkembangan resistensi antimikroba berubah dengan cepat. Tantangan tersebut akan menyebabkan banyak sektor kesehatan memerlukan suatu tindakan intervensi terkoordinasi di seluruh dunia. Laporan dari berbagai belahan dunia mendokumentasikan bahwa bakteri telah mengembangkan resistansi terhadap agen antimikroba yang tersedia dalam tahap yang sangat mengkhawatirkan (Codjoe and Donkor, 2018).

Kemunculan dan persebarluasan yang cepat dari bakteri Gram negatif resisten karbapenem (*Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria/CR-GNB*) merupakan ancaman kesehatan publik yang mendesak (CDC, 2013). Resistensi terhadap karbapenem disebabkan oleh produksi enzim karbapenemase atau mekanisme yang lain seperti penurunan permeabilitas membran luar bakteri,

produksi berlebih enzim  $\beta$ -laktamase atau sefalosporinase, *efflux pump* atau kombinasi mekanisme tersebut (Muntean *et al.*, 2018).

Meskipun banyak gen karbapenemase telah dideskripsikan hingga saat ini, gen karbapenemase yang paling umum di Amerika Serikat termasuk *bla*<sub>KPC</sub> (Ambler class A), *bla*<sub>NDM</sub> (Ambler class B), dan *bla*<sub>OXA-48-like</sub> (Ambler class D). Enzim tersebut paling sering diisolasi dari *Enterobacteriaceae*, antara lain *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., dan *Escherichia coli*. Selain itu, telah diidentifikasi dalam bakteri Gram negatif lain, termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter* spp. (Viau *et al.*, 2016). Munculnya resistensi terhadap karbapenem pada bakteri Gram negatif, termasuk *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* dan spesies *Acinetobacter*, selama dekade terakhir telah menjadi permasalahan kesehatan masyarakat di seluruh dunia, karena penyebarannya yang cepat dan kurangnya pengembangan obat antimikroba baru (Diene and Rolain, 2014).

Deteksi dan karakterisasi yang akurat dari bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase (*Carbapenemase-producing Gram-negative Bacteria/CP-GNB*) dapat menginformasikan langkah-langkah penting pencegahan infeksi untuk tujuan epidemiologis dan mencegah penularan silang ke pasien lain (Noël *et al.*, 2017). Metode di laboratorium mikrobiologi klinis untuk deteksi CP-GNB mengandalkan deteksi fenotipik resistensi karbapenem bersamaan dengan studi molekuler untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi faktor penentu genetik yang memberikan resistensi karbapenem (McMullen *et al.*, 2017).

Isolat yang memiliki penurunan sensitivitas terhadap antibiotik indikator (misal karbapenem) sangat penting untuk diidentifikasi apakah merupakan penghasil karbapenemase (Hrabák *et al.*, 2014). Isolat ini harus diperiksa lebih lanjut untuk konfirmasi penghasil karbapenemase (Livermore *et al.*, 2012). Deteksi molekuler merupakan *gold standard* untuk mendeteksi gen penyandi karbapenemase (Gauthier *et al.*, 2017). Deteksi molekuler terhadap gen karbapenemase dinilai mahal dan membutuhkan keahlian khusus. Uji fenotipik dapat mendeteksi aktivitas karbapenemase terlepas dari sekuensing gen penyandi karbapenemase (Nordmann *et al.*, 2012a).

Teknik berbasis fenotip untuk mengidentifikasi penghasil karbapenemase secara *in vitro*, seperti *Modified Hodge Test* (MHT), dilaporkan kurang sensitif dan spesifik. Pada tahun 2012, Nordmann *et al.* melaporkan uji fenotipik baru untuk mendeteksi kemampuan isolat untuk menghidrolisis imipenem yang disebut uji Carba NP. Meskipun metode ini merupakan peningkatan besar dibandingkan MHT, namun biayanya relatif tinggi dan beberapa kelompok telah melaporkan kesulitan dengan uji Carba NP, khususnya dengan isolat mukoid atau isolat penghasil karbapenemase lemah seperti OXA-48. Pada uji Carba NP, perubahan warna susah diinterpretasikan. Hal ini memicu van der Zwaluw *et al.* (2015) untuk mengembangkan sebuah bioassay alternatif yang disebut sebagai *Carbapenem Inactivation Method* (CIM).

Pada 2017, berdasarkan metode CIM, CLSI merekomendasikan *Modified Carbapenem Inactivation Method* (mCIM). Metode ini efektif dalam mendeteksi berbagai karbapenemases (CLSI, 2017; Pierce *et al.*, 2017). Namun, metode ini

hanya dapat digunakan untuk mendeteksi karbapenemase pada *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa* (CLSI, 2018). Pada tahun 2018, Jing *et al.* merancang metode *Simplified Carbapenem Inactivation Method* (sCIM) untuk mendeteksi karbapenemase yang lebih sederhana. Sedangkan Muntean *et al.* (2018) mengembangkan metode *Rapid Carbapenem Inactivation Method* (rCIM) yang menurunkan waktu deteksi CP-GNB dari lebih dari 24 jam, menjadi kurang dari 3 jam.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan sensitivitas dan spesifisitas diantara tiga modifikasi uji fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM dan rCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengevaluasi perbedaan sensitivitas dan spesifisitas diantara tiga modifikasi uji fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM dan rCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.

### 1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mendeteksi genotipik isolat bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.
- b. Menentukan sensitivitas dan spesifisitas *Modified Carbapenem Inactivation Method* (mCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.

- c. Menentukan sensitivitas dan spesifisitas *Simplified Carbapenem Inactivation Method* (sCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.
- d. Menentukan sensitivitas dan spesifisitas *Rapid Carbapenem Inactivation Method* (rCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.
- e. Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas diantara tiga modifikasi uji fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM, dan rCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1.4.1. Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan manfaat teoritis sebagai berikut:

- a. Memberikan informasi genotipik isolat bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.
- b. Informasi dan referensi bagi peneliti lain tentang perbandingan sensitivitas dan spesifisitas diantara tiga modifikasi uji fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM, dan rCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase.
- c. Perbandingan sensitivitas dan spesifisitas diantara tiga modifikasi uji fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM, dan rCIM) dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase dapat dijadikan landasan diagnostik secara cepat dan tepat.

#### 1.4.2. Manfaat praktis

Memberikan alternatif diagnostik dalam mendeteksi bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase sebagai uji yang lebih mudah, murah, dan akurat dengan mempertimbangkan ketersediaan peralatan dan bahan di laboratorium.