

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen tersering pada infeksi nosokomial di dunia (Kateete *et al.*, 2016) yang mengakibatkan terjadinya peningkatan risiko morbiditas, mortalitas, lama perawatan, dan biaya perawatan (Meletis *et al.*, 2012; Motbainor *et al.*, 2020). *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* merupakan *carbapenem-resistant organism* yang menempati urutan pertama sebagai pesenyeb infeksi nosokomial di Asia Tenggara, diikuti dengan *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* (Suwantarat dan Carroll, 2016).

*Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri batang Gram negatif nonfermenter yang dikenal sebagai penyebab infeksi oportunistik (Medeiros dan Lincopan, 2013). Mikroorganisme tersebut mampu bertahan hidup pada permukaan kering dan lembab, tersebar pada lingkungan rumah sakit bahkan bersifat komensal pada rambut dan kulit petugas kesehatan serta pasien. Faktor virulensi dan kemampuan bertahan hidup yang dimiliki oleh *Acinetobacter baumannii* mampu menyebabkan terjadinya infeksi nosokomial seperti *skin and soft tissue infections*, *bloodstream infections*, *urinary tract infections*, meningitis, dan *ventilator-associated pneumonia* (Abuoelfetouh *et al.*, 2019; Beigverdi *et al.*, 2019; Tchuente *et al.*, 2019) yang mana meningkatkan mortalitas dan morbiditas (Zarrilli *et al.*,

2013; Kalal *et al.*, 2020) terutama *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) (Ayobami *et al.*, 2019).

*Carbapenem* (*imipenem*, *meropenem*, atau *doripenem*) merupakan antibiotik lini pertama sebagai terapi infeksi *Acinetobacter baumannii* (Beigverdi *et al.*, 2019). Oleh karena meningkatnya penggunaan *carbapenem*, terjadi peningkatan secara global *Acinetobacter baumannii* penghasil *carbapenemase* (Du *et al.*, 2019; Kalal *et al.*, 2020) yang merupakan mekanisme utama dari resistensi terhadap *carbapenem*. Enzim tersebut termasuk dalam *Ambler class* A, B, dan D (Hsu *et al.*, 2017; Beigverdi *et al.*, 2019). *Oxacillinase* (*class D*) dan *metallo- $\beta$ -lactamase* atau MBL (*class B*) diproduksi oleh *Acinetobacter baumannii* dan memiliki aktivitas hidrolisis terhadap *carbapenem* (Ferreira *et al.*, 2011; Handal *et al.*, 2017). Meskipun kemampuan hidrolisis *oxacillinase* bersifat lemah terhadap *carbapenem*, overekspresi gen *bla<sub>OXA</sub>* akan meningkat dengan adanya promotor seperti *ISAbal* (Li *et al.*, 2019). Dari semua OXA, OXA-23 ditemukan secara dominan pada *Acinetobacter baumannii* (Hsu *et al.*, 2017; Beigverdi *et al.*, 2019). *Review* yang dilakukan oleh Hsu *et al.* (2017) menyebutkan bahwa telah dilaporkan gen KPC-2, KPC-3, KPC-4, KPC-10, dan GES-14 pada *Acinetobacter baumannii*. Namun, *carbapenemase class A* (KPC, GES, SME, NMC, dan IMI) tidak didapatkan pada *Acinetobacter baumannii* (Queenan dan Bush, 2007). Pernyataan tersebut didukung dengan studi yang dilakukan oleh Abouelfetouh *et al.* (2019) yang tidak menemukan *Acinetobacter baumannii* pembawa *bla<sub>KPC</sub>* pada seluruh isolat.

MBL seperti *New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase* (NDM), *Imipenemase* (IMP), *Seoul Imipenemase* (SIM), dan *Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase* (VIM) dilaporkan telah ditemukan pada *Acinetobacter baumannii* (Abouelfetouh *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Tchuinte *et al.*, 2019). *Review* yang dilakukan oleh Beigverdi *et al.* (2019) menyimpulkan bahwa MBL yang paling banyak ditemukan pada *Acinetobacter baumannii* adalah IMP, diikuti dengan VIM dan NDM.

*Pseudomonas aeruginosa* memiliki peran besar terjadinya *hospital-associated infection* (Palavutitotai *et al.*, 2018) dan dikenal memiliki resistensi terhadap banyak antibiotik yang terjadi baik secara intrinsik, *acquired*, atau *adaptive* (Botelho *et al.*, 2019). Resistensi terhadap *carbapenem* biasanya terjadi karena mutasi *OprD porin*, *upregulation* dari *efflux pump*, mutasi dari *penicillin-binding protein* (PBP), dan *low expression* dari PBP (El Chakhtoura *et al.*, 2018). Namun, *Pseudomonas aeruginosa* mampu mengakuisisi  $\beta$ -lactamase seperti *Metallo- $\beta$ -lactamase* (MBL), serine, dan OXA  $\beta$ -lactamase. VIM merupakan *carbapenemase* yang dominan dan telah menyebar secara global (Botelho *et al.*, 2019; Brink, 2019). Selain VIM, telah teridentifikasi *carbapenemase* lain seperti KPC, GES, IMP, SPM, GIM, NDM, FIM, dan jarang untuk OXA (Hong *et al.*, 2015; Botelho *et al.*, 2019). Prevalensi gen tersebut bervariasi secara geografis dimana IMP, VIM, dan NDM telah ditemukan di seluruh dunia (Moradali *et al.*, 2017).

Mikrobiota komensal dan lingkungan merupakan sumber dari *antibiotic resistance gene* yang dapat ditularkan melalui *horizontal gene transfer* dalam air limbah rumah sakit. Beberapa studi menunjukkan bahwa limbah rumah sakit

merupakan sumber berbagai macam *antibiotic resistance gene* dan bakteri enterik resisten yang terjadi oleh karena penggunaan agen antimikroba dalam jumlah besar di rumah sakit, menyebabkan terjadi *selection* pada bakteri *multidrug-resistant* (Hocquet *et al.*, 2016; Marathe *et al.*, 2019). Residu antibiotik dengan konsentrasi tinggi yang ada pada air limbah akan memicu terjadinya *selective pressure* pada bakteri *susceptible* (Rowe *et al.*, 2017; Asfaw, 2018). Air limbah rumah sakit juga dikenal secara global sebagai sumber organisme resisten *carbapenem*. Strain bakteri atau *plasmid* dapat ditransmisikan melalui air limbah dan pasien (Weingarten *et al.*, 2018). Kondisi tersebut berpotensi pada terjadinya resistensi antibiotik baik di lingkungan rumah sakit ataupun komunitas yang lebih luas. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui profil gen *bla* pada CRAB dan CRPA dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

- a. Bagaimanakah profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dari isolat klinis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?
- b. Bagaimanakah profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dari lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?
- c. Bagaimanakah profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* dari isolat klinis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?
- d. Bagaimanakah profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* dari lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?

- e. Bagaimanakah perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?
- f. Bagaimanakah perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?
- g. Bagaimana perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?
- h. Apakah lingkungan rumah sakit dapat menjadi sumber penyebaran gen *bla*?

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan antara profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dari isolat klinis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
- b. Mengetahui profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dari lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

- c. Mengetahui profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* dari isolat klinis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
- d. Mengetahui profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* dari lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
- e. Menganalisis perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
- f. Menganalisis perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
- g. Menganalisis perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
- h. Mengetahui apakah lingkungan rumah sakit dapat menjadi sumber penyebaran gen *bla*.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

- a. Menambah pengetahuan tentang perbedaan profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

- b. Menambah pengetahuan tentang distribusi profil gen *bla* pada *carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli* dari isolat klinis dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- c. Memberikan informasi mengenai potensi lingkungan rumah sakit sebagai sumber penyebaran gen *bla*.

#### 1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada ahli epidemiologi dan sanitarian akan kemungkinan terjadinya resistensi antibiotik pada lingkungan di rumah sakit.