

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi di dunia. Keanekaragaman hayati tersebut perlu dijaga dan dilestarikan. Hal ini untuk mencegah terjadinya penurunan jumlah populasi yang dapat menyebabkan kepunahan. Salah satu hewan yang tergolong kedalam ruminansia adalah Rusa. Usaha pelestarian Rusa telah banyak dilakukan melalui penangkaran di kebun-kebun binatang, Rusa adalah salah satu spesies yang populasinya mengalami penurunan. Penyebaran Rusa di Indonesia hanya terbatas di beberapa daerah. Rusa banyak dipilih pemburu sebagai satwa target buruan (Sita dan Aunurohim, 2013).

Rusa mempunyai nilai ekonomis yang tinggi, selain menghasilkan daging, manfaat lain dari Rusa adalah tanduk, kulit dan susu yang sering dijadikan sebagai obat (Semiadi, 1998). Penyakit zoonosis juga merupakan salah satu penyebab menurunnya produktivitas pada Rusa. Zoonosis adalah penyakit yang ditularkan secara alamiah antara hewan ke manusia, begitu juga sebaliknya (Khairiyah, 2011).

Zoonosis pada hewan liar dapat menjadi ancaman bagi kesehatan manusia, baik pemilik maupun orang lain. Zoonosis diartikan sebagai salah satu penyakit infeksi yang disebabkan mikroorganisme patogen dan melalui penularan hewan vertebrata pada manusia atau sebaliknya (Khairiyah, 2011). Agen zoonosis biasanya berupa mikroba yang memiliki kemampuan mutasi yang cepat dan menembus barrier spesifik. Infeksi penyakit zoonosis mencapai persentase sekitar

60% dari seluruh infeksi yang menyerang manusia. Penggunaan antibiotik di bidang pertanian dan peternakan semakin meningkat. Hal ini menjadi masalah kesehatan global karena perkembangannya dapat menyebabkan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik. Kotoran hewan menjadi sumber utama bagi bakteri yang telah resisten untuk menyebar ke lingkungan, khususnya tanah (Ibrahim *et al.*, 2016).

Penggunaan obat-obatan, termasuk antibiotik, dalam peternakan tidak dapat dihindarkan. Tuntutan untuk mendapatkan ternak yang bebas penyakit dan produksi yang optimal, maka ketersediaan obat hewan sangat diperlukan, di samping penggunaan bibit unggul dan pemeliharannya yang memakan waktu lama. Di peternakan, antibiotik digunakan secara selektif dan sesuai tujuan, seperti untuk pengobatan sehingga mengurangi risiko kematian, mengembalikan kondisi ternak yang dapat berproduksi secara normal, dan mencegah penyebaran mikroorganisme patogen ke ternak yang lain (Murdiati, 1997; Yuningsih, 2005).

Di samping untuk pengobatan, antibiotik digunakan untuk memacu pertumbuhan (*growth promotor*) sehingga mempercepat pertumbuhan. Biasanya antibiotik ditambahkan sebagai imbuhan pakan (*feed additive*), secara tidak langsung berpengaruh pada pertumbuhan mikroorganisme perusak zat-zat gizi dalam pakan dan merangsang pertumbuhan mikroorganisme pembentuk asam amino (Yuningsih, 2005). Pemakaian antibiotik yang terus menerus dan tidak terkontrol akan mengakibatkan meningkatnya kelompok bakteri yang resisten terhadap antibiotik (Kusumaningsih, 2012).

Bakteri yang menempati usus kebanyakan bakteri Gram negatif anaerob (*Bacteroides*) diikuti dengan Gram positif *Lactobacillus* dan fakultatif enterobacteria seperti *Echerichia coli*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp* (Bauman, 2015). Flora usus dapat menjadi reservoir gen resisten antibiotik, dan dapat ditransfer ke bakteri patogen lain (Schjorring dan Krogfelt, 2011). *Enterobacteriaceae* adalah bakteri Gram negatif, flora gastrointestinal manusia dan hewan, di samping banyak juga tersebar luas di lingkungan. Bakteri ini dapat menyebabkan penyakit serta infeksi nosokomial, seperti septikemia, infeksi saluran kemih, pneumonia, kolesistitis, kolangitis, peritonitis, infeksi luka, meningitis, dan gastroenteritis, dan dapat menimbulkan infeksi sporadis atau wabah (Mandell *et al.*, 2010).

Resistensi antibiotik merupakan masalah penting dalam kesehatan hewan dan manusia. Bakteri yang secara alamiah memiliki gen resisten terhadap antibiotik dapat mentransfer gen tersebut pada bakteri lain. Selain itu, bakteri juga mampu menghasilkan enzim yang bekerja menghambat kinerja antibiotik (Aidara-Kane *et al.*, 2013). Umadevi *et al.* (2011) mengatakan bahwa perkembangan resistensi antibiotik telah meluas di seluruh dunia. Resistensi antibiotik Beta-laktam pada umumnya terjadi pada bakteri Gram negatif. Bakteri penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), dapat diisolasi dari berbagai hewan yang diketahui merupakan reservoir bagi penghasil ESBL (Schmid *et al.*, 2013). Sifat *Multidrug-Resistant* (MDR) oleh bakteri terhadap antibiotik, termasuk golongan Beta-laktam, Streptomisin, dan Tetrasiklin, sering

ditemukan dalam setiap kasus resistensi bakteri terhadap antibiotik (Krisnaningsih, 2005).

Enterobacteriaceae yang menghasilkan *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBLs) telah muncul sebagai patogen utama di rumah-rumah sakit. Gen tersebut pertama kali dilaporkan pada pertengahan 1980-an, terutama ditemukan pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* (Bradford, 2001). *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL juga terdapat pada hewan, pada pasien dan populasi di masyarakat, dengan dan tanpa kondisi kronis (Mirelis *et al.*, 2003). ESBL umumnya diketahui terkait dengan resistensi pada *Klebsiella spp.*, *E. coli*, dan juga *Enterobacteriaceae* yang lain (Paterson dan Bonomo, 2005).

ESBL merupakan enzim yang memiliki kemampuan untuk menghidrolisis dan menyebabkan resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik Beta-laktam, termasuk generasi ketiga *broad-spectrum* Sefalosporin (Cefotaxim, Ceftriaxon, dan Ceftazidim) dan Monobaktam (Aztreonam), tetapi tidak mampu mempengaruhi Sefamisin (Sefoksitin dan Cefotetan) dan Karbapenem (misalnya Imipenem, Meropenem, dan Ertapenem), dan aktivitasnya dihambat oleh Asam Klavulanat (Pitout dan Laupland, 2008; Khanfar *et al.*, 2009). ESBL menyebabkan resistensi terhadap antibiotik golongan Penisilin, Sefalosporin, dan Aztreonam, selain itu juga terhadap kelas antibiotik lain, termasuk Aminoglikosida, Trimetoprim-Sulfametoksazol, dan Kuinolon (Paterson, 2000). Resistensi bakteri penghasil ESBL terhadap berbagai antibiotik telah banyak dilaporkan.

Gen pembentuk ESBL dapat ditemukan di berbagai negara. Selain itu, ESBL merupakan bentuk mutan TEM-1, TEM-2, dan SHV-1. Seringkali gen

pembentuk ESBL berubah dari bentuk asli hanya dengan mengubah 1 atau beberapa sekuen asam amino (Parasakthi *et al.*, 2001). Enzim ESBL ini telah tersebar pada berbagai organisme. Enzim-enzim tersebut tidak hanya dapat menghidrolisis penisilin, namun juga antibiotik terbaru, yaitu golongan ke 3 Sefalosporin dan Monobaktam (Schaufler *et al.*, 2015).

Manusia dapat terinfeksi bakteri resisten antibiotik melalui kontak langsung, mengonsumsi daging tercemar dan berada pada lingkungan yang tercemar (FAO, 2011). Horton *et al.* (2011) menambahkan bahwa kontaminasi fekal merupakan faktor penting dalam penyebaran infeksi bakteri penghasil ESBL ke manusia. Gen ESBL dalam plasmid atau isolat bakteri penghasil ESBL dapat dideteksi pada hewan dan peternak (Dierikx *et al.*, 2013).

Beragam strategi telah diusulkan untuk memperbaiki penggunaan antibiotik dan mencegah timbulnya resistensi terhadap antibiotik. Salah satu tujuan dari strategi ini adalah membatasi penggunaan berlebihan dari antibiotik atau mengoptimalkan efektivitasnya pada pasien yang dirawat. Sebagai tambahan strategi ini, klinisi harus yakin bahwa administrasi penggunaan antibiotik mengikuti kebutuhan minimal tertentu, seperti penyesuaian dosis, interval pemberian, durasi optimal dari penanganan, pengawasan kadar obat saat dibutuhkan, dan menghindari interaksi obat yang tidak diinginkan. Kurangnya pengawasan mengenai hal-hal diatas dapat menyebabkan konsentrasi antibiotik yang kurang atau berlebihan di jaringan sehingga meningkatkan kejadian resistensi antibiotik, toksisitas pasien, dan kurangnya efektivitas walaupun telah diberikan pengobatan yang sesuai (Kollef dan Fraser, 2001).

Sebuah survei dari 1.410 penyakit manusia yang ditemukan 61% adalah zoonosis (Karesh *et al.*, 2005), dan 75% dari penyakit manusia yang ada memiliki kaitan dengan hewan liar. Satwa liar diindikasikan terlibat dalam kebanyakan penyakit zoonosis dan bertindak sebagai ‘reservoir’ utama dari penularan agen patogen ke hewan dan manusia.

Identifikasi agen penyakit seperti bakteri umumnya dilakukan dengan isolasi dan analisis secara sederhana menggunakan teknik mikroskopik (Pelczar dan Chan, 2008). Akan tetapi, beberapa kendala dalam penentuan spesies bakteri sering terjadi karena kesalahan subjektivitas pengamatan atau kemampuan bakteri yang sejenis dengan fenotip berbeda. Mende *et al.*, (2019) telah melakukan identifikasi tiga isolat berbeda dengan karakteristik morfologi berbeda pula. Namun, saat dipastikan kembali menggunakan teknik molekuler, dua diantara tiga isolat bakteri tersebut berasal dari satu spesies yang sama. Oleh sebab itu, teknik berbasis molekuler terus dikembangkan, sebab tingkat efektivitas dan spesifitasnya yang tinggi terhadap penentuan spesies bakteri.

Teknik identifikasi molekuler pada bakteri tidak lepas dari peran gen penyandi dalam hal ini salah satunya adalah gen *blaTEM*. Gen tersebut telah disepakati sebagai gen target bakteri karena memiliki keunggulan paling *conserve*. Identifikasi molekuler mampu menginformasikan sekuens basa penyusun material genetik bakteri tertentu, sehingga dapat diketahui taksa atau spesies bakteri secara pasti dan korelasi genetik antar organisme prokariotik (Rinanda, 2011).

Beberapa permasalahan yang telah dijelaskan mendorong keinginan peneliti untuk mengambil penelitian tentang “Analisis *Phylogenetic Tree* Gen *blaTEM*

Klebsiella Pneumoniae Penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) Bersumber Feses Rusa (*Cervidae*) Di Jawa Timur Dan Nusa Tenggara Timur”. Topik tersebut diambil dengan alasan urgensi bakteri penyebab zoonosis yang dapat ditularkan melalui feses Rusa. Selain itu, identifikasi secara molekuler diaplikasikan untuk menentukan spesies bakteri dan gen penyandi apa saja yang terkandung dalam feses Rusa yang biasa dipelihara ditempat penangkaran.. Hasil identifikasi bakteri kemudian dapat menjadi referensi dalam membantu proses pencegahan atau pengobatan terhadap bakteri *K. pneumoniae* selaku agen zoonosis yang ditularkan oleh Rusa. Penelitian tentang bakteri pada rusa belum pernah dilakukan di Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga. Oleh karena itu, penelitian untuk mengisolasi, mengidentifikasi serta menganalisis kekerabatan gen *blaTEM Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) bersumber feses segar Rusa dari beberapa lokasi penangkaran Rusa di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur perlu dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah ditemukan *Klebsiella pneumoniae* dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur?
- 2) Apakah ditemukan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*) dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur ?
- 3) Apakah ditemukan gen *blaTEM* sebagai penyandi ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*) *Klebsiella pneumoniae* dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur ?
- 4) Apakah ada kekerabatan dari gen *blaTEM Klebsiella pneumoniae* dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur menggunakan *Phylogenetic Tree* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan berdasarkan karakteristik molekuler dan filogenetik adanya kekerabatan gen *blaTEM* sebagai penyandi *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) pada *Klebsiella pneumoniae* yang di isolasi dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

- 1) Menemukan *Klebsiella pneumoniae* dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur?
- 2) Menemukan gen *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) *Klebsiella pneumoniae* dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur.
- 3) Mengkarakterisasi secara molekuler gen *blaTEM*, sebagai penyandi *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) pada *Klebsiella pneumoniae* yang disolasi dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Jawa Timur dan Nusa Tenggara Timur?
- 4) Menganalisis kekerabatan gen *blaTEM* , sebagai penyandi *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) pada *Klebsiella pneumoniae* yang disolasi dari feses segar Rusa pada tempat penangkaran di Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Nusa Tenggara Timur?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai adanya *Klebsiella pneumoniae* pembawa gen *Extended-Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) yang bersumber dari feses

segar Rusa di tempat penangkaran, sehingga diharapkan masyarakat menjadi lebih teliti dan waspada saat mengunjungi atau berekreasi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Deteksi gen *blaTEM Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) penyebab resistensi pada *Klebsiella pneumoniae* penting untuk diketahui agar menjadi bahan evaluasi untuk kedepannya lebih bijak dalam pemakaian antibiotika pada hewan di tempat penangkaran dan dapat digunakan oleh pelaksana medis veteriner sebagai informasi dalam penatalaksanaan penanggulangan, pencegahan penyakit pada hewan ,serta pengobatan terhadap pemakaian antibiotik.