

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi antibiotik terjadi ketika bakteri tidak lagi merespon terhadap antibiotik melalui beberapa mekanisme, salah satunya adalah perubahan materi genetik pada mikroorganisme sehingga pengobatan antibiotik tidak efektif untuk mengobati suatu infeksi.¹ Menurut penelitian Uddin dkk pada tahun 2021, resistensi antibiotik di seluruh dunia menyebabkan kematian sebanyak 700.000 orang setiap tahun, jumlah ini melebihi kematian akibat kanker dan kecelakaan lalu lintas. Pada tahun 2050, diperkirakan kematian yang disebabkan oleh resistensi antibiotik dapat mencapai 10 juta orang.² Laporan Ancaman Resistensi Antibiotik 2019 yang dirilis oleh CDC menyatakan bahwa di Amerika Serikat terjadi lebih dari 2,8 juta kasus infeksi oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik setiap tahunnya dengan lebih dari 35.000 kasus yang berujung pada kematian.³ Para ahli berpendapat bahwa kita sedang menuju kembali ke era pra-antibiotik.²

Pada tahun 2017, WHO merilis daftar bakteri yang memerlukan antibiotik baru dengan segera. Dalam daftar tersebut, terdapat bakteri yang masuk ke dalam kategori kritis, yaitu *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan berbagai jenis bakteri dari golongan *Enterobacteriaceae*, seperti *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, dan *Proteus*, yang semuanya menunjukkan resistensi terhadap *carbapenem*.^{4,5} Kondisi ini kemungkinan terjadi akibat tingginya penggunaan antibiotik *carbapenem* yang tidak sesuai indikasi karena *carbapenem* merupakan antibiotik *broad spectrum* atau spektrum luas. Selain itu, penyebaran gen resistensi *carbapenem* dapat terjadi secara horizontal, dari satu bakteri ke bakteri lainnya melalui perpindahan plasmid ataupun transposon antar bakteri.⁶ Oleh karena itu, fenomena resistensi terhadap *carbapenem* telah menjadi permasalahan global yang signifikan.⁷

Pada tahun 2022, Primarsari dkk melakukan penelitian yang menjelaskan bahwa ketika suatu bakteri menunjukkan resistensi terhadap *carbapenem*, kemungkinan besar bakteri tersebut juga akan resisten terhadap antibiotik lain.⁸ Hal ini karena *carbapenem* merupakan antibiotik *last line* atau lini terakhir yang dijadikan pilihan pada infeksi bakteri berat bahkan pada infeksi oleh strain bakteri

yang telah resisten terhadap antibiotik golongan lain karena dapat bekerja efektif untuk bakteri gram positif maupun gram negatif sehingga disebut dengan antibiotik *broad spectrum* atau spektrum luas. Selain itu, *carbapenem* memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan dengan pilihan antibiotik *last line* lainnya, seperti polimiksin.⁹ Hal tersebut menjadi tantangan bagi para klinisi karena terbatasnya opsi terapi antibiotik tunggal yang efektif untuk mengatasi infeksi bakteri jika telah terjadi resistensi terhadap *carbapenem*.¹⁰

Berdasarkan penelitian Nordmann dkk pada tahun 2019, *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* menunjukkan tingkat resistensi terhadap *carbapenem* yang lebih tinggi dibandingkan dengan bakteri golongan *Enterobacteriaceae*. Tingkat kejadian resistensi terhadap *carbapenem* hampir sama di sebagian besar negara, yakni pada *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* sekitar 82,3%, sedangkan pada *K. pneumoniae* dan *E. coli* hanya sekitar 17,7%.¹¹ Walaupun data dari CDC menunjukkan bahwa resistensi *carbapenem* jarang pada *E. coli*, akan tetapi beberapa negara melaporkan bahwa resistensi *carbapenem* lebih dari 10% pada *K. pneumoniae*.³ Di Asia Pasifik, seperti di India dan negara-negara sekitarnya, ditemukan bahwa resistensi *carbapenem* justru paling sering terjadi pada CRE serta *A. baumannii*.¹¹

Di Indonesia, data mengenai prevalensi resistensi terhadap *carbapenem* terbatas. Meski begitu, penelitian di RSUP Dr. Sardjito pada Januari-Agustus 2020, menunjukkan bahwa prevalensi resistensi *carbapenem* fluktuatif setiap bulannya. Pada *A. baumannii*, terdapat prevalensi tertinggi sebesar 12,82%-23,33%. Sementara itu, prevalensi tertinggi pada *P. aeruginosa* mencapai 23,33%. Untuk *K. pneumoniae* dan *E. coli*, prevalensi tertingginya sebesar 8,24%.⁸ Kemudian, berdasarkan penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang oleh Fadrian dkk pada tahun 2023, terdapat beberapa bakteri yang paling umum menyebabkan MDRO, diantaranya *K. pneumoniae* 27,7%, *E. coli* 26,5%, *S. aureus* 15,7, dan *A. baumannii* 13,3%. Selain itu, pada penelitian ini dijelaskan bahwa tipe MDRO yang paling sering terjadi yaitu ESBL 43,5% dan CRO 12,1%.¹²

Pada tahun 2017, penelitian yang dilakukan oleh Halim dkk di sebuah rumah sakit swasta Surabaya menunjukkan bahwa hanya 59,52% dari pasien yang menggunakan *carbapenem* khususnya antibiotik meropenem yang pemberiannya sesuai dengan hasil kultur. Kondisi ini disebabkan oleh lamanya waktu yang

dibutuhkan untuk memperoleh hasil kultur.¹³ Padahal, kultur merupakan metode pemeriksaan *gold standard* untuk mengetahui spesies bakteri penyebab infeksi, sehingga dapat diberikan antibiotik yang tepat serta mengonfirmasi apakah bakteri tersebut masih sensitif terhadap *carbapenem*.

Latar belakang dari penelitian ini juga didasari oleh kondisi di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang merupakan rumah sakit rujukan utama di wilayah Sumatera Bagian Tengah. Di rumah sakit ini, banyak ditemukan pasien rujukan dengan kondisi terminal yang telah mengalami resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik. Oleh karena itu, penggunaan *carbapenem* secara empiris menjadi pilihan utama dalam penanganan awal kasus-kasus infeksi berat.

Namun, tingginya angka penggunaan *carbapenem* secara empiris ini beresiko meningkatkan kejadian resistensi terhadap *carbapenem*. Pasien yang mengalami resistensi terhadap *carbapenem* diketahui memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang masih sensitif. Oleh karena itu, diperlukan metode skrining yang cepat dan akurat untuk mengidentifikasi resistensi terhadap *carbapenem* sedini mungkin.¹¹ Salah satu metode diagnostik resistensi terhadap *carbapenem* yang memberikan hasil cepat adalah RT-PCR.¹⁴ Metode ini memungkinkan identifikasi molekuler gen *carbapenemase* secara spesifik saat proses RT-PCR berlangsung. Selain itu, dikembangkan metode RT-PCR multipleks dengan prinsip kerja yang sama dengan RT-PCR. Metode ini memiliki keunggulan dalam mendeteksi beberapa jenis gen *carbapenemase* secara langsung dalam satu reaksi. Oleh karena itu, penelitian ini memilih metode RT-PCR multipleks untuk diuji sensitivitas dan spesifisitasnya. Alasannya, metode ini dapat memberikan profil resistensi *carbapenem* dalam hitungan jam, jauh lebih cepat dibandingkan metode deteksi berbasis kultur seperti *disk diffusion*, *E-test*, dan *Modified Hodge Test* yang membutuhkan waktu berhari-hari bahkan berminggu-minggu untuk menentukan profil resistensi bakteri.¹⁵

Pada penelitian oleh Wang dkk menunjukkan bahwa RT-PCR memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar 100%, dibandingkan dengan pemeriksaan fenotipik menggunakan yang hanya mencapai angka 90%.¹⁶ Namun, penelitian tersebut dilakukan pada tahun 2012 dan hanya terfokus pada deteksi *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC). Saat ini, terdapat gen lain yang menyebar di

plasmid seperti Imepenemase (IMP), Verona Integron Metallo-Beta-Laktamase (VIM), New Delhi Metallo-Beta-Laktamase (NDM), serta Oxacillinase (OXA 48) dan sebagainya.¹⁴ Diperlukan data yang lebih akurat untuk mengetahui nilai diagnostik RT-PCR dan membandingkannya dengan kultur sebagai *gold standard* untuk deteksi resistensi *carbapenem* saat ini.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik *multiplex* RT-PCR yang dibandingkan dengan kultur sebagai standar baku emas yang nantinya dapat dijadikan sebagai skrining awal bagi para klinis untuk mengetahui resistensi *carbapenem* sehingga apabila dari hasil RT-PCR didapatkan resisten, maka penggunaan *carbapenem* dapat dihindari. Penelitian ini berfokus pada satu jenis antibiotik *carbapenem* yaitu meropenem. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian yang lebih besar oleh Dr. dr. Andani Eka Putra, M.Sc mengenai *Analisa Genomic Penyebab Resistensi pada MRSA, ESBL, Carbapenemase sebagai Dasar Pengembangan Diagnosis Cepat*. Output dari penelitian ini merupakan perbandingan nilai sensitivitas, spesifisitas, NPP, dan NPN dari RT-PCR sebagai salah satu bahan acuan bagi klinisi dalam mendeteksi dengan cepat kejadian resistensi terhadap antibiotik *carbapenem*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana distribusi frekuensi dan perbandingan nilai diagnostik antara kit berbasis *Real Time* PCR dengan kultur sebagai standar baku emas dalam mendeteksi resistensi antibiotik *carbapenem*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui distribusi frekuensi dan perbandingan nilai diagnostik antara kit berbasis *Real Time* PCR dengan kultur sebagai standar baku emas pada resistensi antibiotik *carbapenem*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai sensitivitas uji resistensi *carbapenem* menggunakan RT-PCR dibandingkan dengan kultur sebagai standar baku emas
2. Mengetahui nilai spesifisitas uji resistensi *carbapenem* menggunakan RT-PCR dibandingkan dengan kultur sebagai standar baku emas

3. Mengetahui nilai prediksi positif uji resistensi *carbapenem* menggunakan RT-PCR dibandingkan dengan kultur sebagai standar baku emas
4. Mengetahui nilai prediksi negatif uji resistensi *carbapenem* menggunakan RT-PCR dibandingkan dengan kultur sebagai standar baku emas

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

1. Mengembangkan keterampilan penulis dalam merancang, menulis, dan melaksanakan penelitian.
2. Memperluas pemahaman peneliti mengenai resistensi *carbapenem* serta metode diagnostiknya terkhusus pada kultur dan RT-PCR.

1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

1. Berkontribusi sebagai skrining awal bagi para klinisi dalam mengetahui resistensi *carbapenem* sehingga meningkatkan efektivitas pengobatan.
2. Memberikan informasi yang dapat digunakan untuk pengembangan terapi antibiotik yang lebih efektif dan tepat sasaran.

1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat

1. Diharapkan dapat berkontribusi dalam peningkatan pengobatan infeksi bakteri, khususnya infeksi bakteri resisten *carbapenem*.
2. Berkontribusi dalam penyediaan dasar untuk strategi pencegahan penularan infeksi bakteri yang resisten terhadap *carbapenem*.