

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi karbapenem merupakan isu kesehatan yang mengkhawatirkan dan sering ditemukan pada bakteri gram negatif.¹⁻³ Karbapenem termasuk golongan β -laktam, berspektrum luas serta memiliki potensi melawan infeksi bakteri gram positif dan negatif.⁴ Karbapenem dianggap sebagai agen yang paling aktif dan ampuh melawan bakteri gram negatif *multidrug resistant* (MDR).^{2,4} Resistensi karbapenem menyebabkan keterbatasan pilihan pengobatan, dimana karbapenem dianggap sebagai antibiotik pilihan terakhir untuk mengatasi infeksi berat.²

Ancaman besar resistensi karbapenem berasal dari bakteri gram negatif MDR, termasuk *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE), *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) dan *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* (CRPA). Ketiga bakteri ini berada pada urutan teratas daftar prioritas patogen resisten antibiotik *World Health Organization* (WHO) tahun 2017. Bakteri ini menimbulkan ancaman terbesar bagi kesehatan manusia sehingga menjadi prioritas penelitian dan pengembangan antibiotik baru.⁵

World Health Organization (WHO), pada tahun 2024, telah memperbarui daftar bakteri patogen prioritas menjadi *WHO Bacterial Priority Pathogen List 2024* (WHO BPPL 2024). *Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) masih menjadi prioritas penelitian dan pengembangan antibiotik baru. Bakteri ini merupakan beban terbesar dibandingkan bakteri gram negatif MDR lain mengingat penyebaran yang sangat luas dan sifat resistensinya. *Eschericia coli*

dan *Klebsiella pneumonia* merupakan *Enterobacteriaceae* yang dapat menghasilkan enzim karbapenemase.⁶ Jenis infeksi yang ditimbulkan CRE sangat bervariasi termasuk infeksi aliran darah, infeksi saluran napas, infeksi intraabdominal dan infeksi saluran kemih. Infeksi akibat CRE merupakan beban signifikan secara global di bidang ekonomi, membutuhkan pencegahan dan kontrol infeksi segera termasuk inovasi pilihan terapi.⁷

Tingkat resistensi CRE mencapai 4,5%.⁸ Tingkat resistensi meropenem dan imipenem pada *K. pneumonia* resisten karbapenem mencapai 12,34% dan 10,63%, sementara untuk *E. coli* resisten karbapenem mencapai 0,9% dan 1,3%.⁹ Malchione et al melaporkan *K. pneumonia* resisten karbapenem ditemukan tinggi (>5%) di Indonesia, Filipina, Thailand dan Vietnam, sedang (1-5%) di Malaysia dan Singapura dan rendah (<1%) di Kamboja dan Brunei. *E. coli* resisten karbapenem ditemukan tinggi di Indonesia dan Myanmar serta rendah di Kamboja, Malaysia, Filipina, Singapura, Thailand dan Vietnam.¹⁰ Komite Pengendalian Resistensi Antibiotik RSUP dr. M. Djamil Padang mengidentifikasi *K. pneumonia* (25,4%) dan *E. coli* (16%) dari seluruh spesimen pasien rawat inap tahun 2023, menandakan kedua bakteri ini menempati urutan teratas bakteri terbanyak. Kelompok CRE yaitu *E. coli* dan *K. Pneumonia*, merupakan bakteri terbanyak setelah ESBL *E. Coli* dan ESBL *Klebsiella pneumonia*.¹¹

Keberadaan enzim karbapenemase merupakan penyebab penting resistensi bakteri gram negatif, termasuk CRE.¹² Enzim karbapenemase merupakan sejenis enzim β -laktamase yang mampu menghidrolisis hampir seluruh antibiotik golongan β -laktam termasuk karbapenem.^{13,14} Bakteri gram negatif penghasil

karbapenemase berkaitan dengan peningkatan mortalitas dan wabah di rumah sakit, menimbulkan tantangan dalam penatalaksanaan dan pengendalian infeksi.¹⁵

Sistem klasifikasi Ambler membagi enzim β -laktamase menjadi empat kelompok (A, B, C, D) berdasarkan domain katalitik sentral dan preferensi substrat.^{16,17} Enzim kelas A, B dan D termasuk karbapenemase,^{12,16} sementara kelas C menghidrolisis terutama sefalosporin.¹⁶ Enzim β -laktamase kelas C, yang dikenal dengan enzim *Ampicilin Chromosomal Cephalosporinase* (AmpC), tidak digolongkan sebagai karbapenemase karena tidak secara spesifik menghidrolisis karbapenem.^{13,18}

Enzim *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) merupakan enzim β -laktamase kelas A,¹³ teridentifikasi pada *K. pneumonia* dan *Enterobacteriaceae* lain.^{17,19} Enzim KPC merupakan enzim karbapenemase paling banyak ditemukan, terdistribusi secara luas di seluruh dunia, diikuti *metallo- β -lactamases* (MBL) dan OXA-48.^{20,21} Enzim KPC lebih jarang ditemukan di Asia Tenggara dan hanya dilaporkan di Singapura dan Thailand. Temuan ini berbeda dengan data di Amerika Utara dan Eropa, dimana *bla_{KPC}* merupakan gen karbapenemase yang paling banyak dilaporkan.²² Penelitian terkait gen karbapenemase di Indonesia melaporkan tidak terdapat gen *bla_{KPC}* yang teridentifikasi pada isolat.^{23–25}

Enzim KPC disandi oleh gen *bla_{KPC}* yang terletak pada plasmid.²⁶ Gen *bla_{KPC}* berperan penting dalam penyebaran KPC²⁷ secara *plasmid-borne*.²⁸ Gen *bla_{KPC}* terdapat pada plasmid bersama faktor penentu resistensi antibiotik lain seperti fluoroquinolon, aminoglikosida, dan trimethoprim–sulfamethoxazole sehingga dapat digolongkan sebagai MDRO.^{21,28} Infeksi bakteri penghasil KPC berdampak pada mortalitas yang cukup tinggi. Infeksi akibat bakteri yang

memiliki gen *bla*_{KPC} dikaitkan dengan *mortality rate* hingga 50% walaupun telah diberikan terapi paling baik.²⁹ Tamma et al melaporkan *14-days mortality rates* *Enterobacteriaceae* positif gen *bla*_{KPC} 3,2 kali lebih tinggi dibandingkan *Enterobacteriaceae* yang tidak memiliki gen *bla*_{KPC}.³⁰

Enzim β -laktamase kelas B atau MBL teridentifikasi pada *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii*, dan *P. aeruginosa*. Enzim NDM ditemukan adalah *New Delhi metallo- β -lactamase* (NDM), *verona integron metallo- β -lactamase* (VIM) dan *imipenemase metallo- β -lactamase* (IMP).³¹ Transmisi ketiga enzim tersebut melibatkan plasmid terkonjugasi melalui transfer gen horizontal.³²⁻³⁴ Enzim NDM merupakan MBL yang paling umum ditemukan pada CRE, terutama di Asia.²⁰ Enzim NDM disandi oleh gen *bla*_{NDM}. Gen *bla*_{NDM} menempati urutan ketiga paling banyak ditemukan yaitu 19,42% setelah *bla*_{KPC} (53,18%) dan *bla*_{OXA-48} (20,09%).^{35,36} Gen *bla*_{NDM} merupakan gen karbapenemase yang paling sering ditemukan di Asia Selatan dan Asia Tenggara.^{20,37-39} Penelitian di Thailand melaporkan 72% isolat CRE memiliki gen *bla*_{NDM}.⁴⁰

Survei nasional Italia menunjukkan *30-days-mortality rates* pada pasien dengan *Blood Stream Infection* (BSI) akibat *Enterobacteriaceae* penghasil MBL mencapai 37%.⁴¹ Marriapan et al mengidentifikasi *bla*_{NDM} sebagai gen yang paling banyak ditemukan dengan *mortality rate* mencapai 56,7%.⁴² Pudpong et al melaporkan mortalitas akibat infeksi *Enterobacteriaceae* positif NDM lebih tinggi dibandingkan OXA-48.³⁷ Penelitian melaporkan *mortality rate* infeksi akibat *K. pneumonia* positif gen *bla*_{NDM} mencapai 28,6%-44%.⁴³⁻⁴⁵

Enzim VIM yang merupakan enzim karbapenemase berasal dari *P. aeruginosa*. Enzim VIM memiliki aktivitas yang tinggi terhadap karbapenem.⁴⁶

Gen *bla_{VIM}* merupakan gen penyandi enzim VIM yang mengalami translokasi antarbakteri melalui integron kelas 1. Transmisi gen *bla_{VIM}* terjadi melalui transfer gen horizontal dan melibatkan plasmid terkonjugasi.³² Enzim VIM banyak ditemukan pada *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*.⁴⁷

Enzim IMP merupakan MBL yang berperan dalam resistensi karbapenem di Jepang dan Asia Tenggara.⁴⁷ Enzim IMP telah dilaporkan menyebar secara luas di Cina dan Jepang. Gen *bla_{IMP}* yang menyandi enzim ini, ditangkap oleh integron kelas-1 yang terletak pada *Accessory Genetic Element* (AGE), memungkinkan transfer gen horizontal dan pergerakan *bla_{IMP}* secara luas.⁴⁸ Gen ini dapat ditemukan pada *P. aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae*.⁴⁷ Keberadaan gen *bla_{IMP}* dilaporkan oleh beberapa negara Asia seperti Cina, India, Iran, Jepang, Korea, Malaysia, Nepal, Singapura, Thailand, dan Vietnam. Identifikasi gen *bla_{IMP}* mulai dari terbanyak dilaporkan di Jepang (36%), Cina (25%) serta Thailand (7%) dan Singapura (7%). Gen *bla_{IMP-1}* paling banyak ditemukan di Jepang dan Singapura.⁴⁹ Sabrina et al melakukan identifikasi *bla_{IMP}* pada *Enterobacteriaceae* sebanyak 8,6% pada isolat pasien infeksi di RS Muhammad Husin Sumatera Selatan.⁵⁰ Penelitian lain melaporkan gen *bla_{IMP}* dan *bla_{NDM}* merupakan gen karbapenemase yang paling banyak diidentifikasi pada ICU RS Cipto Mangunkusumo.²⁵

Enzim kelas D *serine-carbapenemase* terdiri dari OXA β -laktamase. Enzim yang paling sering ditemukan pada *Enterobacteriaceae* adalah OXA-48.^{51,52} Enzim OXA-48 termasuk enzim OXA-type yang terdiri dari beragam subtype seperti OXA-48, OXA-18, OXA 232 dan lainnya. Gen penyandi Enzim OXA-type yang dimediasi oleh plasmid adalah *bla_{OXA-48}* pada *K. pneumonia*.^{53,54} Mortalitas pada BSI akibat *K. Pneumonia* positif *bla_{OXA-48}* hampir mencapai

30%,⁵³ sejalan dengan penelitian lain yang melaporkan *mortality rate* mencapai 20-25%⁵⁵ dan 40-45%.⁵⁶ Infeksi bakteri resisten karbapenem selain berdampak pada tingginya mortalitas juga menyebabkan peningkatan beban sosial ekonomi.⁵⁷ Perawatan infeksi CPE membutuhkan sumber daya pelayanan kesehatan dan pembiayaan yang lebih tinggi dibandingkan non-CPE.^{58,59}

Negara Asia Tenggara sedang mengembangkan kapasitas untuk mendeteksi dan menanggapi ancaman resistensi antibiotik, namun masih terdapat kesenjangan besar dalam data yang diperlukan. Surveilans di Thailand melaporkan gen karbapenemase dominan pada CRE adalah *bla*_{NDM} dan *bla*_{OXA}.^{48,60} Penelitian di Indonesia oleh Saharman et al melaporkan infeksi akibat CRKP pada pasien rawatan ICU dan beberapa *strain* berkembang secara klonal pada pasien dan lingkungan menyebabkan endemik CRKP. Infeksi CRKP berkaitan dengan lama rawatan ICU yang panjang dan mempengaruhi kelangsungan hidup pasien selama rawatan ICU.²³ Kuntaman et al melaporkan gen *bla*_{NDM-1} banyak ditemukan pada CRE, sementara *bla*_{IMP-7} banyak ditemukan pada *P. aeruginosa*.²⁴ Isolat pasien rawatan *intensive care unit* (ICU) didominasi oleh gen *oxacilin carbapenemase/oxacilinase* (OXA).⁶¹ Karuniawati et al melaporkan gen karbapenemase yang teridentifikasi dari isolat pasien ICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) adalah *bla*_{NDM-1} dan *bla*_{IMP-1}.²⁵ Saharman et al melaporkan pasien terinfeksi CRKP memiliki kesintasan rendah dan berkaitan dengan durasi rawatan ICU yang panjang. Sebanyak 96% isolat CRKP memiliki gen *bla*_{NDM}.³⁷

Infeksi akibat bakteri penghasil karbapenemase menjadi tantangan besar terutama pada penatalaksanaan pasien sepsis. Sepsis merupakan disregulasi

respon imun tubuh terhadap infeksi yang dapat menyebabkan gangguan multi organ dan kematian. Penelitian mengenai pasien sepsis di RSUP dr M. Djamil Padang menemukan bahwa tingkat mortalitas pasien sepsis mencapai 69,5% dengan 22% organisme penyebab infeksi tergolong *Multidrug Resistant Organism* (MDRO). Penelitian mengenai hubungan gen karbapenemase dengan sensitivitas antibiotik dan mortalitas pasien sepsis menjadi penting mengingat tingginya mortalitas.⁶²

Ditemukannya gen resisten antibiotik pada patogen resisten risiko tinggi dapat menjadi alasan penyesuaian antibiotik sehingga penting untuk dideteksi secara dini.⁶³ Pemeriksaan *multiplex polymerase chain reaction* (mPCR) dapat digunakan untuk deteksi cepat bakteri penghasil karbapenemase. *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) merekomendasikan *Polymerase chain reaction* (PCR) sebagai salah satu metode menentukan bakteri resisten karbapenem. *Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan teknik dengan akurasi tinggi dan waktu penyelesaian yang cepat dengan biaya yang tidak mahal.⁶⁴

Penelitian menghubungkan jenis gen karbapenemase dengan resistensi terhadap antibiotik tertentu. Gen *bla_{NDM}* dikaitkan dengan resistensi terhadap ampicilin, amoxicillin, cefepim, cefixim, cefaclor, dan cefuroxime dan sensitif terhadap colistin.⁶⁵ Gen *bla_{OXA}* memiliki resistensi terutama pada sefalosporin generasi tiga dan empat serta aztreonam namun sensitif terhadap polymixin B dan colistin.⁶⁶ Al-Mayahie et al mengidentifikasi isolat dominan gen *bla_{OXA-48}* pada ISK komunitas akibat *E coli* yang menunjukkan sensitivitas pada nitrofurantoin dan amikasin.⁶⁷ Mulla et al melaporkan terdapat perbedaan signifikan sensitivitas isolat positif gen *bla_{NDM}* dengan negatif *bla_{NDM}* terhadap cefoperazon sulbactam,

imipenem, meropenem, amikasin, tobramycine, ciprofloxacin, dan levofloxacin.⁶⁸ Penelitian di Cina melaporkan CRKP positif *bla_{KPC}* memiliki resistensi yang tinggi terhadap ciprofloxacin, levofloxacin, nitrofurantoin, fosfomycin, kloramfenicol, and aztreonam, sementara CRKP positif *bla_{NDM}* resisten terhadap ceftazidime avibactam.⁶⁹

Hubungan gen karbapenemase dengan sensitivitas antibiotik merupakan area kritikal untuk mengatasi resistensi antibiotik. Pemahaman mengenai mekanisme gen karbapenemase menyebabkan resistensi dan pola sensitivitas antibiotik terkait gen karbapenemase dapat menjadi dasar pengembangan strategi pengobatan yang efektif dan membantu mengatasi peningkatan ancaman infeksi akibat bakteri resisten. Pengetahuan mengenai insiden gen karbapenemase sangat penting untuk menentukan antibiotik.⁷⁰ Identifikasi bakteri penghasil karbapenemase pada tingkat pasien, rumah sakit, wilayah dan nasional penting untuk penentuan terapi, kontrol infeksi, dan pencegahan penyebaran.²⁹

Peneliti menyimpulkan infeksi akibat CRE, yang dikaitkan dengan kejadian sepsis, merupakan masalah kesehatan yang besar sehingga penting untuk mengetahui hasil uji sensitivitas antibiotik. Penyebab utama resistensi karbapenem pada CRE adalah enzim karbapenemase, disandi oleh gen tertentu. Kondisi ini dapat memberikan hasil uji sensitivitas antibiotik dan *mortality rate* yang berbeda berdasarkan jenis enzim karbapenemase yang ditemukan. Penelitian yang mencakup hal-hal yang diuraikan di atas belum dilakukan di RSUP M Djamil Padang, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti hubungan gen karbapenemase dengan sensitivitas antibiotik dan mortalitas pasien sepsis.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah terdapat hubungan antara gen karbapenemase dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis?
- b. Apakah terdapat hubungan antara gen karbapenemase dengan mortalitas pasien sepsis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- a. Mengetahui hubungan gen karbapenemase dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.
- b. Mengetahui hubungan gen karbapenemase dengan mortalitas pasien sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan gen *bla_{KPC}* dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.
2. Mengetahui hubungan gen *bla_{OXA}* dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.
3. Mengetahui hubungan gen *bla_{NDM}* dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.
4. Mengetahui hubungan gen *bla_{VIM}* dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.
5. Mengetahui hubungan gen *bla_{IMP}* dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.
6. Mengetahui hubungan gen *bla_{GES}* dengan sensitivitas antibiotik pasien sepsis.



7. Mengetahui hubungan gen *bla_{KPC}* dengan mortalitas pasien sepsis.
8. Mengetahui hubungan gen *bla_{OXA}* dengan mortalitas pasien sepsis.
9. Mengetahui hubungan gen *bla_{NDM}* dengan mortalitas pasien sepsis.
10. Mengetahui hubungan gen *bla_{VIM}* dengan mortalitas pasien sepsis.
11. Mengetahui hubungan gen *bla_{IMP}* dengan mortalitas pasien sepsis.
12. Mengetahui hubungan gen *bla_{GES}* dengan mortalitas pasien sepsis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Ilmu Pengetahuan

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang hubungan gen karbapenemase dengan sensitivitas antibiotik dan mortalitas pasien sepsis.

1.4.2 Untuk Pelayanan

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan pemilihan antibiotik pasien yang terinfeksi bakteri positif gen *bla_{KPC}*, *bla_{OXA}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}*, dan *bla_{GES}* sehingga dapat memberikan luaran pasien yang lebih baik, membantu menurunkan angka mortalitas dan morbiditas, menurunkan lama masa rawatan, dan mengurangi biaya rawatan pasien di RSUP dr. M Djamil Padang.

1.4.3 Untuk Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi penelitian awal untuk penelitian lanjutan terkait gen resisten karbapenem pada pasien sepsis