

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri heterotrof, motil, berbentuk batang gram-negatif dengan panjang sekitar 1–5  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,5–1,0  $\mu\text{m}$ . Bakteri ini adalah jenis bakteri aerob obligat yang tumbuh baik melalui respirasi aerobik, tetapi juga dapat bertahan dalam kondisi anaerob terbatas dengan menggunakan akseptor elektron alternatif seperti nitrat. *Pseudomonas aeruginosa* berkembang optimal pada suhu 37 °C, tetapi dapat bertahan dalam rentang suhu mulai dari 4–42 °C. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen oportunistik yang sering menginfeksi manusia, baik itu infeksi akut maupun kronis. Bakteri ini dapat tumbuh subur di lingkungan manapun, baik di lingkungan alami maupun di daerah medis, karena kesesuaiannya dan resistensinya terhadap antibiotik yang sangat kuat.<sup>1</sup>

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menetapkan *Pseudomonas aeruginosa* sebagai salah satu dari patogen dengan tingkat urgensi tinggi yang memerlukan penelitian segera untuk pengembangan terapi baru, bakteri ini tergabung dalam kelompok bakteri ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp.*) yang merupakan gabungan bakteri dengan tingkat resistensi terhadap antibiotik cukup tinggi. *Pseudomonas aeruginosa* dinilai memiliki mekanisme resistensi yang lebih kompleks dibanding dengan bakteri lainnya yang tergabung dalam ESKAPE. Dari hal tersebut WHO menekankan terapi baru yang lebih inovatif untuk memperbaiki kejadian resistensi yang ada saat ini.<sup>2</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu patogen nosokomial yang paling berbahaya karena memiliki tingkat ketahanan kuat untuk bertahan hidup di lingkungan rumah sakit dan resisten terhadap berbagai antibiotik. Data epidemiologi global mencatat bahwa prevalensi infeksi akibat *Pseudomonas aeruginosa* mencapai 7,1% hingga 7,3% dari semua infeksi terkait perawatan kesehatan secara global dan menjadikannya sebagai salah satu patogen nosokomial utama. Tingkat mortalitas infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini juga tergolong tinggi, yaitu berkisar antara 30–50 % terutama jika bakteri ini disebabkan oleh golongan yang multiresisten<sup>3</sup>.

Pada penelitian Fahdilla M, *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan tingkat resistensi tertinggi terhadap antibiotik golongan  $\beta$ -laktam, terutama ampisilin, sefiksime, dan sefuroksime dengan tingkat resistensi mencapai 100%<sup>4</sup>. Fakta ini menyadarkan kita bahwa *Pseudomonas aeruginosa* tidak hanya sulit diobati, tetapi juga memiliki konsekuensi klinis yang serius karena menyebabkan mortalitas yang cukup tinggi.

Pengobatan antipseudomonal yang diberikan pada pasien terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* tidak cukup kuat untuk menekan infeksi pada pasien yang disebabkan oleh bakteri ini. Terapi yang bisa diberikan tidak begitu efektif, dikarenakan adanya berbagai mekanisme resistensi intrinsik yang dimiliki oleh bakteri ini, di antaranya adalah rendahnya permeabilitas membran luar, peningkatan ekspresi berbagai pompa efluks, dan produksi enzim yang mampu menonaktifkan antibiotik, seperti golongan sefalosporin.<sup>2</sup>

Di antara berbagai mekanisme tersebut, pompa efluks menjadi salah satu mekanisme yang cukup kuat, karena kemampuannya yang secara intrinsik menyebabkan munculnya resistensi, jangkauan substrat yang cukup luas, dan biasanya akan kita temukan pada berbagai strain *Pseudomonas aeruginosa*. Pompa efluks merupakan membran protein yang terlibat dalam ekspor zat berbahaya dari sel bakteri ke lingkungan eksternal. Menurut komposisi, jumlah dan jangkauan transmembran dan sumber energi substrat, pompa efluks terbagi menjadi 6 famili dan salah satunya adalah *the resistance nodulation division (RND) superfamily*. Pompa jenis ini dibagi menjadi 10 sub tipe, beberapa yang terpenting di antaranya adalah MexAB-OprM (*multidrug efflux system AB-outer membrane protein M*), MexCD-OprJ, MexEF-OprN, dan MexXY-OprM<sup>2</sup>.

Pompa efluks MexAB-OprM memiliki kontribusi penting dalam resistensi inheren terhadap berbagai antibiotik seperti kloramfenikol,  $\beta$ -laktam, kuinolon, makrolida, novobiosin, dan tetrasiklin. Produksi berlebihan dari jenis sistem efluks MexAB-OprM ini memainkan peran penting dalam pengembangan bakteri yang resisten terhadap banyak obat (MDR).<sup>5</sup>

Gen *mexA* merupakan salah satu gen yang berperan dalam sistem pompa efluks tipe MexAB-OprM pada *Pseudomonas aeruginosa*. Gen *mexA* merupakan protein penghubung antara pompa efluks yang berada di membran dalam dan porin yang

terdapat di membran luar, ketiganya saling bekerja sama membentuk saluran transperiplasmik yang memungkinkan pengeluaran zat berbahaya dari sitoplasma ke atau periplasma menuju luar sel. Pompa ini efektif untuk bisa mengeluarkan berbagai antibiotik yang cocok dengan substratnya secara efektif, sehingga antibiotik tersebut tidak lagi bekerja dengan optimal pada *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>2</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Sirjana Bhandari *et al.*, didapatkan hasil bahwa dari 17 isolat yang diperiksa terdapat 12 isolat yang di antaranya menunjukkan keberadaan gen *mexA* (71%), tingginya prevalensi gen *mexA* ini sangat berkorelasi dengan keberadaan efluks MexAB-OprM yang berkontribusi terhadap resistensi antibiotik pada *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>5</sup>

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa prevalensi infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini di ICU, menyumbang 16,2% dari semua infeksi dan merupakan penyebab terbesar kedua pada *ventilator-associated pneumonia* (VAP) yaitu sekitar 10–20%, dengan mortalitas VAP oleh *Pseudomonas aeruginosa* mencapai 32–48%. *Pseudomonas aeruginosa* juga merupakan penyebab paling umum dari infeksi gram-negatif pada pasien luka bakar, dengan prevalensi 13–35% pada pasien dewasa, sedangkan pada pasien anak kematian sepsis akibat bakteri ini mencapai 86%. Pada pasien dengan kondisi imunokompromais, *Pseudomonas aeruginosa* merupakan penyebab ke-3 tersering yang menyebabkan infeksi dan mortalitas bisa mencapai 70% pada kasus MDR.<sup>3</sup>

Menurut penelitian terbaru Syafar P, *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman terbanyak yang menyebabkan sepsis pada kasus infeksi obstetri dan ginekologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini seharusnya menjadi perhatian serius karena sepsis merupakan kondisi yang sangat berkaitan dengan tingginya angka mortalitas yang ternyata diperantarai oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>6</sup>

Infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu tantangan besar dalam bidang kesehatan global terutama di fasilitas pelayanan kesehatan. Patogen oportunistik ini mampu menyebabkan berbagai infeksi serius, terutama pada pasien unit perawatan intensif, penderita luka bakar, atau pasien yang menggunakan alat medis invasif. Salah satu faktor utama yang mendukung



tingginya virulensi dan kemampuan bertahan dari bakteri ini adalah mekanisme resistensinya terhadap berbagai antibiotik. Di antara berbagai mekanisme resistensi tersebut, sistem pompa efluks tipe *Resistance-Nodulation-Division* (RND), seperti MexAB-OprM, memainkan peran penting dalam mengeluarkan berbagai agen antimikroba dari dalam sel bakteri, sehingga mengurangi efektivitas terapi antibiotik. Meningkatnya prevalensi infeksi akibat bakteri multiresisten, termasuk yang disebabkan oleh aktivitas pompa efluks RND, menimbulkan dampak yang signifikan terhadap luaran klinis pasien, meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, serta beban biaya perawatan kesehatan. Pemahaman lebih lanjut mengenai peran pompa efluks tipe RND dalam resistensi antibiotik pada *P. aeruginosa* menjadi sangat penting untuk menunjang pengembangan strategi penatalaksanaan infeksi yang lebih efektif dan rasional.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana gambaran pola sensitivitas antibiotik dan luaran klinis pada pasien terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dengan gen *mexA*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui gambaran pola sensitivitas antibiotik dan luaran klinis pada pasien terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dengan gen *mexA*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menggambarkan karakteristik klinis pasien yang terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Mengetahui distribusi frekuensi spesimen klinis dari pasien yang terkonfirmasi mengalami infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan memiliki gen *mexA* melalui pemeriksaan RT-PCR.
3. Menentukan pola sensitivitas antibiotik pada spesimen klinis pasien yang terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dengan gen *mexA* terhadap berbagai jenis antibiotik yang umum digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri ini.
4. Menggambarkan luaran klinis dan lama rawatan pasien yang terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dengan gen *mexA*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

1. Menambah informasi dan wawasan terkait peran gen *mexA* dalam pola sensitivitas antibiotik pada *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Membantu untuk mendeteksi resistensi lebih dini melalui analisis gen.
3. Memberikan pengalaman dalam teknik laboratorium molekuler, seperti PCR.

### 1.4.2 Manfaat bagi Tenaga Kesehatan

1. Membantu dalam pemilihan antibiotik yang tepat dan sesuai dalam mengobati infeksi *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Membantu dalam pengelolaan infeksi nosokomial, terutama di rumah sakit dengan mempertimbangkan faktor resistensi yang berkaitan dengan ekspresi gen tertentu.
3. Meningkatkan pemahaman tentang luaran klinis pasien, sehingga dokter dapat mengantisipasi komplikasi dan menyesuaikan strategi terapi lebih awal.

### 1.4.3 Manfaat bagi Pasien

1. Meningkatkan peluang keberhasilan terapi dengan pemilihan antibiotik yang lebih tepat berdasarkan pola resistensi dan keberadaan gen *mexA*.

### 1.4.4 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

1. Dapat menjadi referensi bagi penelitian lain yang serupa di rumah sakit lain atau pada patogen lainnya.
2. Menambah literatur ilmiah tentang gen *mexA* dan hubungannya dengan pola sensitivitas penggunaan antibiotik.