

**TESIS**  
**PROFIL RESISTENSI *Acinetobacter baumannii* PENGHASIL *METALLO***  
***BETA-LACTAMASE* (MBL) TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN**  
**KARBAPENEM SECARA FENOTIP DAN GENOTIP DI RSUP Dr.**  
**WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**UNZIA SAGITA PUTRI**  
**P062201018**



**MAGISTER ILMU BIOMEDIK**  
**FAKULTAS PASCASARJANA**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**

**2024**

**PROFIL RESISTENSI *Acinetobacter baumannii* PENGHASIL *METALLO BETA-LACTAMASE* (MBL) TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN KARBAPENEM SECARA FENOTIP DAN GENOTIP DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Mikrobiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

**UNZIA SAGITA PUTRI**

Kepada

MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2024

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**PROFIL RESISTENSI *Acinetobacter baumannii* PENGHASIL METALLO  
BETA-LACTAMASE (MBL) TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN  
KARBAPENEM SECARA FENOTIP DAN GENOTIP DI RSUP Dr. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

Disusun dan diajukan oleh

**UNZIA SAGITA PUTRI**  
Nomor Pokok: P062201018

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah  
Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 18 Desember 2023  
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui


Pembimbing Utama

  
Prof. dr. Mochamad Hatta, Ph.D., Sp.MK(K)  
NIP. 195704161985031001


Ketua Program Studi Ilmu Biomedik

  
Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD, K-HOM  
NIP. 196802181999032002

Pembimbing Pendamping

  
dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc., Ph.D., Sp.MK(K)  
NIP. 196609181996032001

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana

  
dr. Budu, Ph.D., Sp.MK(K).M.Med ed  
NIP. 196612811995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Unzia Sagita Putri  
NIM : P062201018  
Program Studi : Ilmu Biomedik  
Konsentrasi : Mikrobiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan dan pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Januari 2024

Yang menyatakan



Unzia Sagita Putri

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadiran **Allah Subhanahu wa ta'ala** atas segala berkah, rahmat, hidayah, dan Nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar pendidikan sebagai Magister.

Pertama-tama penulis haturkan ucapan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua, Ayahanda Haeruddin dan Ibunda Irmawati yang dengan penuh kasih sayang dan ketulusannya telah memberikan doa dan dukungan yang senantiasa mengiringi langkah penulis selama menempuh pendidikan.

Penyusunan dan penyelesaian tesis ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga penulis dengan rasa syukur menyampaikan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. Mochammad Hatta.,Ph.D., Sp.MK selaku pembimbing 1 dan dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc., Ph.D., Sp.MK selaku pembimbing 2. Terima kasih pula kepada Prof. dr. Muh. Nasrum Massi., Ph.D., Sp.MK, dr. Firdaus Hamid., Ph.D., Sp.MK., Dr. dr. IlhamJaya Patteologi.,M.Kes selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan ilmunya dengan ikhlas sehingga tesis ini dapat penulis selesaikan dengan baik.

Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, Dekan Sekolah Pasca Sarjana Prof.dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K),M.MedEd, Ketua Program

Studi S2 Ilmu Biomedik dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM, yang telah memberikan bimbingan dan ilmunya dengan ikhlas sehingga tesis ini dapat penulis selesaikan dengan baik.

Rasa terima kasih khususnya penulis sampaikan kepada sahabat penulis Fenti, Nasrul, dan dr.Aprizal yang telah memberikan dukungan dan menjadi penyemangat selama penulis menempuh pendidikan dan memperoleh gelar M.Biomed.

Terima kasih pula kepada sahabatku Asnidar, Ainun, dan Nurul Fahmiah yang selalu memberi *support* kepada penulis selama kuliah sampai penyusunan tesis ini.

Akhirnya kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat penulis tuliskan satu persatu, semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian tesis ini.

Makassar, 9 Oktober 2023

Unzia Sagita Putri

## ABSTRAK

**UNZIA SAGITA PUTRI.** *Profil Resistensi Acinetobacter baumannii Penghasil Metallo Beta-Lactamase (MBL) Terhadap Antibiotik Golongan Karbapenem Secara Fenotip dan Genotip di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo (Dibimbing oleh Mochammad Hatta dan Rizalinda Sjahril)*

*Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri gram negatif penyebab infeksi nosokomial. Telah banyak dilaporkan kasus infeksi *Acinetobacter baumannii* di berbagai negara. Bakteri ini dapat dengan cepat resisten terhadap berbagai antibiotik termasuk antibiotik golongan karbapenem. Salah satu mekanisme resistensi antibiotik yang paling penting pada *A. baumannii* adalah produksi enzim metallo beta lactamase. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi tingkat kejadian resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan mendeteksi adanya gen resisten penghasil MBL. Penelitian ini menggunakan isolat *Acinetobacter baumannii* yang berasal dari laboratorium patologi klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Pemeriksaan yang dilakukan pada isolate tersebut yaitu menggunakan metode vitek, *combined disk test* (CDT), dan PCR. Metode vitek untuk mendeteksi isolat yang resisten dan sensitif, *combined disk test* untuk mendeteksi adanya enzim metallo beta-lactamase pada isolat *Acinetobacter baumannii*, dan PCR untuk mendeteksi gen resisten SPM dan OXA-51 pada *Acinetobacter baumannii*. Resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sebesar 56% (28 dari 50 isolat) dan 36% (18 dari 50 isolat) menghasilkan *metallo beta-lactamase*. Karbapenem resisten yang positif menghasilkan MBL sebanyak 15 dan ditemukan 3 karbapenem sensitif yang menghasilkan MBL. Gen SPM ditemukan sebanyak 18 (36%) dari 50 isolat, 9 (50%) diantaranya sensitif terhadap karbapenem. Gen OXA-51 terdapat pada 40 dari 50 (80%) isolat, 15 (37, 5%) diantaranya sensitif terhadap karbapenem. Disimpulkan tingkat kejadian resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik karbapenem ditemukan dengan persentasi tidak terlalu tinggi dan ditemukan gen resisten dari kelas metallo beta lactamase dan oxacillinase pada isolat *Acinetobacter baumannii* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, *Combined disk test*, *Metallo betaLaktamase*, Karbapenem





## ABSTRACT

**UNZIA SAGITA PUTRI.** *Resistance Profil of Acinetobacter baumannii Producing Metallo Beta-Lactamase (MBL) to Antibiotics of The Carbapenem Group by Phenotype and Genotype in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital (Supervised by Mochammad Hatta and Rizalinda Sjahril)*

*Acinetobacter baumannii* is a gram-negative bacterium that causes nosocomial infections. Many cases of *Acinetobacter baumannii* infection have been reported in various countries. These bacteria can quickly become resistant to various antibiotics, including carbapenem antibiotics. One of the most important mechanisms of antibiotic resistance in *A. baumannii* is the production of the enzyme metallo beta lactamase. This study aimed to evaluate the incidence of *Acinetobacter baumannii* resistance to carbapenem antibiotics at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo and detected the presence of MBL-producing resistance genes. This study used *Acinetobacter baumannii* isolates from the clinical pathology laboratory of RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Vitek method was carried to detect resistant and sensitive isolates, combined disk test to detect the presence of the metallo betalactamase enzyme in *Acinetobacter baumannii* isolates, and PCR to detect SPM and OXA-51 resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. Resistance of *Acinetobacter baumannii* to carbapenem antibiotics at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo was 56% (28 of 50 isolates) and 36% (18 of 50 isolates) produced metallo beta-lactamase. 15 positive resistant carbapenems produced MBL and 3 sensitive carbapenems were found to produced MBL. The SPM gene was found in 18 (36%) of 50 isolates, 9 (50%) of which were sensitive to carbapenems. The OXA-51 gene was present in 40 of 50 (80%) isolates, 15 (37.5%) of which were sensitive to carbapenems. It was concluded that the incidence of *Acinetobacter baumannii* resistance to carbapenem antibiotics was found to be not too high and resistance genes from the metallo beta lactamase and oxacillinase classes were found in *Acinetobacter baumannii* isolates at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, Combined Disk Test, Metallo Beta Laktamase, Carbapenem

	
<b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	



## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>.v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACK.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
A. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	7
B. Epidemiologi.....	10
C. Faktor Risiko .....	12
D. Manifestasi Klinis.....	13
E. Mekanisme Resistensi Bakteri .....	15
F. Metallo Beta Laktamase (MBL) .....	17
G. Karbapenem.....	20
H. Multi Drug Resisten (MDR) .....	24
I. Vitek 2 Compact.....	25

J. Combined Disk Test (CDT) .....	26
K. Polymerase Chain Reaction (PCR) .....	27
Kerangka Teori .....	29
Kerangka Konsep .....	30
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
A. Rancangan Penelitian .....	31
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	31
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	31
a. Kriteria Inklusi .....	31
b. Kriteria Eksklusi .....	31
c. Jumlah Sampel .....	32
E. Defenisi Operasional .....	32
F. Alat dan Bahan Penelitian .....	33
1. Alat.....	33
2. Bahan .....	33
G. Prosedur Kerja .....	33
1. Phenotype Confirmatory Test dengan menggunakan metode Combined Disk Test (CDT) .....	33
2. Ekstraksi DNA.....	34
3. PCR .....	34
4. Elektroforesis .....	35
5. Analisis Data.....	35

<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>36</b>
A. Hasil .....	36
1. Distribusi Isolat Acinetobacter baumannii berdasarkan Spesimen .....	36
2. Hasil uji Fenotip Acinetobacter baumannii dengan menggunakan Vitek 2 Compact®.....	37
3. Hasil Fenotip MBL Acinetobacter baumannii terhadap Antibiotik Golongan Karbapenemase menggunakan Metode Combined Disk Test (CDT) .....	37
4. Hasil Uji Genotip Gen SPM menggunakan PCR.....	38
5. Hasil Uji Genotip Gen OXA 51 .....	40
B. Pembahasan .....	41
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
A. Kesimpulan .....	50
B. Saran.....	50
<b>ALUR PENELITIAN.....</b>	<b>51</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>58</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel. 1 Distribusi isolat Acinetobacter baumannii berdasarkan specimen	36
Tabel. 2 Hasil Uji Fenotip Acinetobacter baumannii dengan menggunakan Vitek 2 Compact®.....	37
Tabel. 3 Hasil Uji MBL Acinetobacter baumannii terhadap antibiotik karbapenem menggunakan metode CDT .....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar. 1 IMP dan IMP+EDTA Positif MBL dengan metode CDT.....	38
Gambar. 2 Hasil Uji Genotip Gen SPM (1).....	38
Gambar. 3 Hasil Uji Genotip Gen SPM (2).....	39
Gambar. 4 Hasil Uji Genotip Gen SPM (3) .....	39
Gambar. 5 Hasil Uji Genotip Gen OXA 51 (1).....	40
Gambar. 6 Hasil Uji Genotip Gen OXA 51 (2).....	40

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	57
Lampiran 2. Gambar penelitian dan Elektroforesis.....	58
Lampiran 3. Hasil Uji Sensitivitas.....	60
Lampiran 4. Hasil Uji MBL.....	62

## DAFTAR SINGKATAN

<b>A.</b>	<i>Baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
ABC <sub>s</sub>		: ATP-Biding Cassette superfamily
AIM		: Australian Imipenemase
<i>β-Lactamase</i>		: Beta Laktamase
<i>Bla</i>		: Beta Lactamase
CDT		: <i>Combined Disk Test</i>
CHDL		: <i>Carbapenem-Hydrolyzing-Laktamase</i>
CPAP		: <i>Continous Posituve Airway Pressure</i>
CRAB		: <i>Carbapenem resistance Acinobacter baumannii</i>
CVC		: <i>Central Venous Catheter</i>
EDTA		: <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>
EtBr		: Etidium Bromide
GIM		: German Imipenemase
ICU		: <i>Intensive Care Unit</i>
INICC		: <i>International Nosocomial Infection Control Consortium</i>
IMP		: Imipenemase
IPM		: Imipenem
IS		: <i>Insertion sequence</i>
KPC		: <i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemases</i>
LPS		: Lipopolisakarida

MBL	: <i>Metallo Beta Lactamase</i>
MDR	: <i>Multi Drug Resistant</i>
MDRO	: <i>Multi Drug Resistan Organism</i>
NBSI	: <i>Nosocomial Blood Stream Infection</i>
NGT	: <i>Nasogastric Tube</i>
NDM	: <i>New Delhi Metallo Beta Lactamase</i>
OXA	: <i>Oxacillinase</i>
PBP <sub>s</sub>	: <i>Penicillin-Biding Proteins</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
Permenkes	: <i>Peraturan Menteri Kesehatan</i>
pH	: <i>PotentiL Hydrogen</i>
RS	: <i>Rumah Sakit</i>
SIM	: <i>Seul Imipenemase</i>
SPM	: <i>Sao Paulo MBL</i>
VAP	: <i>Ventilator-Associated Pneumonia</i>
VIM	: <i>Verona Integron-encoded Metallo-beta-Lactamase</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

*Acinetobacter baumannii* merupakan patogen gram negatif yang dapat menyebabkan infeksi oportunistik, terkait ventilator pneumonia, serta infeksi aliran darah, saluran kemih, kulit, dan jaringan lunak. Telah banyak dilaporkan dalam perawatan kesehatan dan rumah sakit di seluruh dunia. Khususnya, pasien dengan fungsi kekebalan rendah dan dirawat di rumah sakit di unit perawatan intensif (ICU) lebih berpotensi dijangah atau terinfeksi *baumanni*. Berdasarkan WHO 2017, *Acinetobacter baumannii* masuk dalam kategori prioritas pertama global menurut resistensinya terhadap antibiotik yang membutuhkan antibiotik baru untuk mengatasinya (Breijyeh *et al.*, 2020).

*Acinetobacter baumannii* merupakan salah satu bakteri penyebab infeksi nosokomial. Infeksi nosokomial adalah suatu infeksi yang muncul pada pasien rawat inap di rumah sakit dimana sebelumnya tidak ditemukan pada saat pasien tersebut masuk. Infeksi ini bahkan dapat muncul setelah pasien keluar dari rumah sakit. Infeksi nosokomial sering teridentifikasi pada ruang intensive care unit (ICU).

Penyakit infeksi menjadi masalah penting di beberapa negara termasuk Indonesia. Infeksi adalah kondisi dimana mikroorganisme masuk ke dalam tubuh untuk berkembang biak dan menjadi penyebab timbulnya

penyakit.

Infeksi nosokomial atau juga disebut sebagai *Health care Associated Infection* muncul pada pasien rumah sakit yang lama perawatannya sekitar 72 jam dan pasien tersebut tidak mengalami gejala infeksi saat masuk rumah sakit. Penyebab infeksi lingkungan ialah bakteri yang berasal dari benda di lingkungan rumah sakit, bahan cairan, tangan tenaga medis, udara di ruang perawatan, perabotan ruang perawatan, dan ruang perawatan inap pasien. *World Health Organization* (WHO) melakukan penelitian yang menghasilkan bahwa sekitar 8,7% dari 55 rumah sakit yang ditemukan di 14 negara yang berasal dari Eropa, Timur Tengah, Asia Tenggara dan Pasifik dihasilkan adanya infeksi nosokomial dan pada Asia Tenggara sebanyak 10,0%. Bakteri penyebab infeksi nosokomial kebanyakan bersifat *Multi Drug Resistant* (MDR) (Mahayani *et al.*, 2020).

Resistensi antibiotik mengancam perkembangan hidup manusia karena berpengaruh pada kemampuan pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Terjadinya resistensi antibiotik bisa menyebabkan kemampuan efikasi antibiotik menurun pada patogen seperti pada spesies *Acinetobacter*. *A. baumannii* mampu resisten pada antibiotik secara cepat. Hal tersebut bisa menyebabkan infeksi nosokomial yang menjadi ancaman jiwa khususnya pada pasien yang kritis.

Pada tahun 1970-an bakteri *Acinetobacter baumannii* masih sensitif terhadap beberapa antibiotik, namun pada saat ini telah banyak studi yang

melaporkan meningkatnya resistensi bakteri ini, terutama pada golongan penisilin dan golongan karbapenem. Data dari *Internasional Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) pada tahun 2010-2015 di 50 negara menyatakan bahwa tingkat resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap karbapenem mencapai 62,6% hingga 90,2% (Alzaref & Aliska, 2020).

Pada tahun 2015 jumlah kejadian infeksi *Acinetobacter baumannii* tercatat lebih dari 8.500 kasus di Amerika Serikat dengan kematian sebanyak 700 orang. Penelitian di Brazil pada tahun 2010 diperoleh prevalensi *Acinetobacter baumannii* di ruang ICU sebesar 9,5%, sedangkan prevalensi *Acinetobacter baumannii* di Swiss dilaporkan sebesar 8,4%. Prevalensi *Acinetobacter baumannii* di Iran juga meningkat pesat dalam studi 5 tahun sebesar 11-30%. Di Maroko prevalensi *Acinetobacter baumannii* sendiri dilaporkan sebanyak 6,94% (Alzaref & Aliska, 2020).

Pada pasien ICU dapat meningkatkan risiko infeksi nosokomial melalui aliran darah/*nosocomial blood stream infections* (NBSI) karena sistem perawatan intensif, rawat inap yang panjang, dan seringnya prosedur invasif dilakukan.

Selain itu diperoleh kejadian di beberapa rumah sakit di Indonesia. Seperti, di Unit Neonatal dari RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, dari neonatus yang didiagnosis sepsis, ditemukan 17,8% infeksi oleh *Acinetobacter baumannii* (Fabian *et al.*, 2020).

Terapi untuk menangani infeksi MDR *Acinetobacter baumannii* masih belum dapat ditetapkan, tetapi antibiotik golongan karbapenem dan

aminoglikosida masih dapat menjadi pilihan terapi untuk infeksi ini karena memiliki aktivitas bakterisida yang tinggi dan ketahanan antibiotiknya terhadap  $\beta$ -lactamase.

Penanganan penyakit infeksi adalah dengan penggunaan antibiotik dimana sejumlah penggunaannya ada di lingkungan rumah sakit. Rumah sakit perlu mengawasi sensitivitas dengan membuat catatan data laboratorium uji sensitivitas yang digunakan untuk membuat suatu pedoman dalam penggunaan antibiotik.

Sesuai dengan Permenkes Nomor 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antibiotik, cukup krusial untuk mempunyai data epidemiologi resistensi antibiotik di pusat-pusat pelayanan medis. Adanya penelitian mengenai resistensi antibiotik di rumah sakit harus didukung kontinuitasnya.

Antibiotik golongan penisilin sudah lama tidak digunakan karena banyak bakteri patogen yang sudah resisten, sementara untuk menemukan antibiotik terbaru menjadi semakin langka. Hal ini kontradiktif dengan munculnya mikroorganisme multiresisten yang tambah banyak dilaporkan.

Penggunaan antibiotik golongan karbapenem sudah banyak ditemukan di rumah sakit dan menjadi salah satu antibiotik yang dimanfaatkan untuk mengobati infeksi *Acinetobacter baumannii*. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa di beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan laju resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik

karbapenem dengan prevalensi di seluruh dunia mencapai 30%. *Acinetobacter baumannii* termasuk salah satu bakteri yang paling susah diobati sebab memiliki tingkat ketahanan yang tinggi. *Carbapenem resistance Acinobacter baumannii* (CRAB) merupakan salah satu penyakit dengan tingkat kematian yang tinggi terutama dalam sepuluh tahun terakhir. Oleh karena itu, perlu langkah diagnosis untuk menyusun langkah medis yang tepat dengan dosis lebih lanjut sesuai dengan keadaan klinis. Terdapat empat tipe MBL yang paling penting salah satunya yaitu SPM. Sejak laporan awal gen SPM di Brazil telah menyebabkan wabah di rumah sakit dengan kematian yang tinggi di Brazil (Queenan and Karen, 2007).

Dari deskripsi latar belakang diatas, sehingga peneliti memandang perlu dan penting untuk melakukan penelitian terhadap isolat *Acinetobacter baumannii* penghasil *Metallo  $\beta$ -laktamase* yang menyebabkan resistensi terhadap antibiotik golongan karbapenem di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar secara fenotip dan genotip yang diharapkan bisa menjadi acuan pengujian dalam kasus infeksi.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana tingkat kejadian resistensi *Acinetobacter baumannii* penghasil MBL terhadap antibiotik golongan karbapenem di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

2. Apakah terdapat gen *Acinetobacter baumannii* penghasil MBL yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

**C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui tingkat kejadian resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Mengetahui adanya gen resisten *Acinetobacter baumannii* penghasil MBL terhadap antibiotik golongan karbapenem di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

**D. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan gambaran kejadian bakteri *Acinetobacter baumannii* yang resisten antibiotik golongan karbapenem
2. Sebagai data dasar yang dapat membantu klinisi dalam penyusunan pedoman penggunaan antibiotik kepada pasien rumah sakit.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri patogen gram negatif penyebab infeksi nosokomial pada manusia. *A. baumannii* bisa hidup di temperatur 44°C dengan menggunakan berbagai macam karbohidrat untuk sumber nutrisi, dan memiliki kemampuan perlekatan pada sel epitelial manusia (Mahayani *et al.*, 2020).

Bakteri ini memiliki karakteristik aerobik, koko basil, dan mampu tahan (resisten) pada berbagai jenis antibiotik secara cepat. *A.baumannii* memiliki kemampuan mengkolonisasi di ruang operasi, medis, persalinan, dan ruang rawat luka bakar dalam suatu rumah sakit serta memiliki peran dalam infeksi penyakit akut seperti meningitis, pneumonia, dan bakterimia. Bakteri ini juga mampu tahan (resisten) pada sabun dan antiseptik dengan mudah dapat terkontaminasi pada tangan petugas kesehatan (Mahayani *et al.*, 2020).

*Acinetobacter baumannii* bisa juga ditemukan di berbagai suhu, pH, dan dapat memanfaatkan berbagai macam substrat untuk pertumbuhannya. *Acinetobacter spp.* menjadi bagian dari flora bakteri pada kulit, terutama di daerah lembab seperti kulit, pangkal paha, dan jari kaki. Sekitar 43% pada orang dewasa sehat terdapat kolonisasi *Acinetobacter* di kulit dan selaput lender. Di kulit dan kotoran manusia

sehat jarang dijumpai *A. baumannii*. Kemampuan hidup *A. baumannii* pada berbagai keadaan dikaitkan dengan resistensinya terhadap banyak antibiotik, yang memiliki kontribusi pada ketahanan mikroorganisme, dan penyebarannya di lingkungan rumah sakit (Mahdani *et al.*, 2020).

*Acinetobacter baumannii* tidak memiliki pigmen dan menyebar di lingkungan alami dan rumah sakit. Bakteri ini diketahui dapat menjadi ancaman global pada layanan kesehatan sekarang ini karena cenderung mengalami *multidrug resistant*. *World Health Organization* menyatakan bahwa *Acinetobacter baumannii* merupakan patogen prioritas kritis yang sangat mengancam kesehatan sehingga dibutuhkan antibiotik jenis baru untuk mengatasi permasalahan ini (Ezeddin, *et al.*, 2022).

Terjadinya kasus infeksi di rumah sakit yang disebabkan oleh *Acinetobacter baumannii* menjadi masalah utama. Secara global, telah dilaporkan *Acinetobacter baumannii* sebagai penyebab infeksi di rumah sakit terutama di Unit Perawatan Intensif. Meningkatnya kasus infeksi oleh *Acinetobacter baumannii* pada pasien rumah sakit sejalan dengan meningkatnya kasus resistensi terhadap berbagai antibiotik (Gustawan *et al.*, 2014).

*Acinetobacter baumannii* dapat diisolasi dari darah, dahak, kulit, cairan pleura dan urin. *Acinetobacter baumannii* sering ditemukan pada pneumonia nosokomial yang diperoleh dari air pelembab ruangan atau alat penguap. Sumber utama infeksi *Acinetobacter baumannii* dapat ditemukan pada pasien kateter intravena. Pasien yang memiliki luka bakar atau



penurunan daya tahan tubuh, bakteri ini berperan sebagai patogen oportunistik dan bisa berkelanjutan menjadi sepsis (Mahayani *et al.*, 2020).

Pada spesimen sputum paling banyak ditemukan isolat *A. baumannii* khususnya pada pasien yang berasal dari ICU hal ini karena *A. baumannii* termasuk bakteremia terkait dengan ventilator. Hal ini memperjelas bahwa ditemukannya isolat *Acinetobacter baumannii* paling banyak di saluran pernapasan (Mahdani *et al.*, 2020).

Terdapat tiga komponen dasar yang dimiliki *A. baumannii* untuk bisa beradaptasi secara sempurna pada lingkungan medis, yang pertama, mampu untuk berkolonisasi di kulit, membran mukosa, peralatan medis, dan lingkungan medis, kedua, mampu untuk mengekspresikan berbagai macam fitur virulensi, dan ketiga, mampu resisten (tahan) pada berbagai jenis antibiotik melalui modifikasi enzim pada antibiotik, mutasi gen target, mengubah permeabilitas membran luar dan meningkatkan *pompa efflux multifrugs* (Ezeddin *et al.*, 2022).

*Acinetobacter baumannii* dapat menjadi endemik di rumah sakit karena memiliki kemampuan genetik yang baik dan dapat bertahan hidup di lingkungan yang kurang menguntungkan. Beberapa strain *A. baumannii* mampu bertahan dari paparan desinfektan seperti klorheksidin, glukonat dan fenol, terutama jika tidak digunakan dalam konsentrasi yang sesuai. Umumnya, infeksi *A. baumannii* terjadi pada sistem organ dengan kadar cairan tinggi seperti saluran kemih, saluran pernafasan, rogga peritoneum,

dan sistem organ yang terhubung dengan alat. Kejadian infeksi ini sebagian besar terjadi di *Intensive Care Unit* (ICU). *A. baumannii* dapat menyebabkan pneumonia, infeksi saluran kemih, bakteremia, infeksi luka, dan meningitis, biasanya menyerang lansia, orang dengan penyakit kronis, serta orang yang menggunakan antibiotik sebelum terinfeksi (Lestari et al., 2020).

## **B. Epidemiologi**

Menurut Gustawan *et al.*, (2014) sebagai bakteri penyebab infeksi nosocomial di RS, *A. baumannii* dapat menginfeksi pasien yang dirawat di unit perawatan intensif seperti pasien luka bakar, pasien trauma, dan pasien yang menggunakan ventilator mekanik. *A. baumannii* sering ditemui pada pasien yang dalam masa perawatan di ICU, khususnya yang dirawat menggunakan intubasi, dan membutuhkan banyak intervensi pada pembuluh darah atau perlengkapan monitoring, alat pembedahan atau kateter saluran urinarius (Dharmawan & Layanto, 2019).

Menyebarnya bakteri yang tahan antibiotik di RS berlangsung secara cepat dan bersifat multifaktoral, menggunakan antibiotik yang tidak sesuai, waktu penggunaannya yang lama, transmisi silang dari satu pasien ke pasien, dan pengendalian infeksi yang kurang tepat menyebabkan *selective pressure* yang tinggi. ICU menjadi pusat berkembangnya patogen gram negatif yang tahan antibiotik karena mengkonsumsi antibiotik dalam jumlah banyak, faktor imunitas pasien, dan terjadinya kontak antara petugas kesehatan dan pasien yang bisa

menyebabkan terjadinya transmisi silang bakteri. Pada pasien yang berusia di atas 60 tahun dan mendapatkan terapi ventilator yang cukup lama, memiliki resiko infeksi yang lebih tinggi (Lestari *et al.*, 2020).

Infeksi saluran pernapasan bawah paling sering terjadi pada pasien ICU dan dikaitkan dengan bakteremia. Pada penelitian Brigante *et al.* (2012), hubungan epidemiologis dengan sumber wabah ditemukan secara konsisten. Strain wabah juga terdeteksi dari pasien yang dirawat di RS lain di wilayah geografis yang sama dalam tiga kasus, yang pertama terjadi pada pasien yang berasal dari neurosurgical ICU. Secara keseluruhan, menunjukkan kemampuan isolat CRAB (*Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii*) untuk ditransmisikan dalam pengaturan rumah sakit serta antara rumah sakit yang berbeda. Perlu dicatat bahwa kontaminasi silang dalam rumah sakit yang sama telah sering dilaporkan, sedangkan hanya beberapa kasus kontaminasi silang antara rumah sakit yang berbeda yang telah didokumentasikan (Brigante *et al.*, 2012).

Terdapat laporan tentang infeksi *A. baumannii* yang terkait dengan reservoir lingkungannya, namun demikian, infeksi ini di banyak rumah sakit rumit dan tidak dapat diprediksi. Di Penelitian Zhao *et al.* (2019), epidemik *A. baumannii*, dengan reservoir yang berbeda seperti reservoir lingkungan dan pasien yang terinfeksi dapat hidup berdampingan. Oleh karena itu, tidak mungkin untuk membedakan antara kasus-kasus baru yang memperoleh CRAB di ICU dan kasus yang memperoleh CRAB sebelum masuk ke ICU. Prosedur invasif, durasi ICU, operasi baru-baru

ini, dan paparan antibiotic spektrum luas merupakan faktor risiko kolonisasi atau infeksi oleh MDR *A. baumannii*.

### **C. Faktor Risiko**

Pasien dengan kekebalan tubuh yang lemah memiliki risiko untuk terinfeksi bakteri ini. Beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya bakterimia nosokomial yaitu infeksi melalui infus, CVC, kateter urine, pemakaian ventilator/CPAP, NGT. Higienitas, kelembapan daerah sekitar tempat tusukan, dan kolonisasi kuman sekitar merupakan faktor risiko terjadinya bakterimia (Mahayani *et al.*, 2020). *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) termasuk infeksi nosokomial yang paling banyak terjadi pada *Acinetobacter baumannii* yang angka kematiannya mencapai 5% pada bangsal perawatan biasa, 54% pada *Intensive Care Unit* (ICU) (Ezeddin *et al.*, 2022).

Infeksi *A. baumannii* dapat menjadi fatal pada orang yang memiliki kekebalan tubuh lemah. Bakteri ini menyebabkan infeksi nosokomial yang sering ditemukan pada pasien rawat inap di ICU. Penggunaan selang-selang kateter pada pasien gawat memiliki risiko paling tinggi untuk mengalami infeksi. Pengontrolan infeksi yang tidak efisien, menggunakan antibiotik yang tidak tepat dan beberapa penyebab lainnya, memiliki tanggung jawab dalam munculnya *Multidrug Resistant Organism* (MDRO) yang susah diatasi menggunakan antibiotik (Mahdani *et al.*, 2020).

Berbagai hal yang dapat meningkatkan risiko infeksi *Acinetobacter baumannii* seperti menggunakan kateter intravena, sebelumnya terdapat

kolonisasi, mengalami kegagalan *system* pernapasan dan kardiovaskular, lama rawat di RS, rawat inap di ICU, menggunakan ventilator, tindakan *invasive*, dan menggunakan antibiotik dalam jangka waktu yang lama (Gustawan *et al.*, 2014).

Menurut penelitian Silma (2011) beberapa hal yang berisiko menyebabkan *A. baumannii* resisten karbapenem yaitu, memasang CVC pada pasien, menggunakan antibiotik karbapenem dan dalam perawatan intensif. Pemberian antibiotik karbapenem pada pasien berisiko 1,68 kali terinfeksi *carbapenem-resistant Acinetobacter sp.* jika dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan antibiotik karbapenem. Pasien yang mendapatkan perawatan intensif memiliki keterkaitan yang cukup signifikan yaitu mempunyai kemungkinan 5,6 kali terinfeksi *Acinetobacter* resisten karbapenem. Sedangkan Gustawan *et al.* (2014) menyatakan *A. baumannii* dapat menyebabkan bertambahnya waktu penggunaan ventilator dan perawatan di ICU yang lama dibanding dengan pasien lainnya yang tidak terinfeksi bakteri *A. baumannii*. Terjadinya infeksi *A. baumannii* berhubungan dengan meningkatnya morbiditas dan meningkatnya lama perawatan di RS.

#### **D. Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis yang muncul sangat beragam, seperti *hospital acquired pneumonia*, *ventilator associated pneumonia*, infeksi pada kulit, infeksi jaringan lunak, mengalami meningitis, infeksi pada saluran kemih, infeksi aliran darah, endokarditis, abses intra abdominal, dan infeksi akibat

luka operasi. Penegakan infeksi yang disebabkan oleh *A. baumannii* dilihat dari gejala klinis yang dialami pasien dan hasil laboratorium dimana pada sampel darah positif terdapat bakteri ini (Gustawan *et al.*, 2014).

Berkembangnya *A. baumannii* di dalam tubuh manusia dapat berupa koloni, juga dapat ditemukan di kulit, urin, dan saluran respirasi. Membedakan kehadiran *A. baumannii* yang berupa koloni saja atau yang termasuk infeksi cukup krusial. Selain daripada itu, dilihat adanya gejala atau tanpa gejala infeksi, faktor dari sampel isolat juga sebagai penentu apakah bakteri ini menginfeksi atau hanya koloni saja. Pada sampel darah yang positif terdapat *A. baumannii* menandakan pasien terkena infeksi bakteri ini (Gustawan *et al.*, 2014).

Menurut Ezeddin *et al.*, (2022) faktor risiko spesifik pada infeksi *Acinetobacter baumannii* yaitu pasien yang mengalami perawatan di RS dalam waktu yang lama, penurunan daya tahan tubuh, usia lanjut, adanya komorbid, terjadinya trauma atau luka bakar yang luas, riwayat penggunaan antibiotik, penindakan *invasive*, dan pasien yang menggunakan ventilasi mekanik.

Pada penelitian yang dilakukan Brigante *etal.* (2012), catatan klinis pasien dengan infeksi atau kolonisasi *A. baumannii* dicatat sebagai berikut: usia, jenis kelamin, tanggal masuk, rawat inap sebelumnya selama setahun terakhir, tempat infeksi atau kolonisasi, pengobatan antimikroba sebelum atau selama episode infeksi, hasil pengobatan dan hasil klinis. Beberapa faktor risiko yang umum yaitu lama rawat inap di RS terutama di

Unit Perawatan Intensif (ICU). Pada penelitian, Sunenshine *et al.* (2007), pasien mengalami salah satu dari infeksi berikut yang disebabkan oleh MDR *Acinetobacter*: aliran darah, pneumonia (saluran pernapasan), tempat pembedahan, urin, atau tempat steril selain darah. Pasien yang dirawat dengan baik yang didapat dari layanan kesehatan (yaitu, infeksi didiagnosis > 48 jam setelah masuk RS) dan infeksi *Acinetobacter* yang didapat dari komunitas (yaitu, infeksi yang terjadi dalam 48 jam setelah masuk rumah sakit).

Data diambil dari rekam medis termasuk; kondisi medis; tanggal masuk dan keluar ICU dan rumah sakit; tanggal dan waktu kultivasi *Acinetobacter*, pola kerentanan antimikroba *Acinetobacter*, lama tinggal sebelum infeksi (waktu paparan); kehadiran atau tidak adanya terapi antimikroba yang sesuai pada kultur *Acinetobacter* (berdasarkan pola kerentanan organisme), status pasien pada hari pulang; dan tanggal serta penyebab kematian jika ada. Data dikumpulkan dipilih pada hasil berikut: kematian di RS, tarif dan jumlah hari di RS dan ICU setelah hari indeks (yaitu, lama tinggal setelah paparan). Penelitian Sunenshine *etal.* (2007) mendefinisikan hari indeks sebagai hari rawat inap di mana infeksi *Acinetobacter* didiagnosis untuk pasien yang terinfeksi MDR *Acinetobacter*. Misalnya, jika infeksi MDR *Acinetobacter* didiagnosis pada hari ke 15 rumah sakit, itu akan menjadi hari indeks untuk pasien MDR *Acinetobacter* (Sunenshine *et al.*, 2007).

#### **E. Mekanisme Resistensi Bakteri**

Beragam hal yang dapat menyebabkan resistensi, tetapi sering diduga karena penggunaan antibiotik yang tidak sesuai, seperti memberikan dosis subterapeutik, menggunakan antibiotik secara berlebih, *abbreviated atau interrupted treatment* (Mahdani *et al.*, 2020).

Adanya mekanisme seperti sistem porin, modifikasi PBP dan pompa eflux dapat juga berperan terhadap resistensi karbapenem pada *Acinetobacter baumannii*. Porin sebagai protein yang banyak ditemukan pada membran luar *Acinetobacter baumannii* bertanggung jawab untuk permeabilitas dari antibiotik beta lactam. Ekspresi pompa eflux pada bakteri *Acinetobacter baumannii* memungkinkan bakteri ini mampu mengatur lingkungan internalnya dengan melenyapkan zat beracun, termasuk agen antibiotik yang larut didalamnya. Kelompok pompa efflux berdasarkan nomor komponennya yang paling sering ditemukan pada *Acinetobacter baumannii* adalah tipe the ATP-binding cassette superfamily (ABCs) (Alzaref & Aliska, 2020.).

Penyebab bakteri resisten pada antibiotik golongan  $\beta$ -Laktam seperti penisilin dan cephalosporin dikarenakan bakteri menghasilkan enzim  $\beta$ -Laktamase yang dapat berikatan dengan antibiotik dan selanjutnya menghidrolisis  $\beta$ -Laktam, bakteri akan membuka cincin  $\beta$ -Laktam dari penisilin dan cephalosporin sehingga menyebabkan hilangnya sensitivitas. Kedua yaitu modifikasi dari *target Penicillin-Binding Protein* (PBP) yang menyebabkan tidak terjadinya inhibisi. Ketiga yaitu, antibiotik yang akan masuk ke target PBP dapat dihalangi. Serta yang terakhir yaitu



pompa efluks. Sejak dahulu penggunaan antibiotik golongan penisilin telah banyak digunakan untuk mengobati infeksi pada manusia sehingga menyebabkan resistensi bakteri gram negatif yang tinggi. Sedangkan, resistensi terhadap golongan aminoglikosida dikarenakan pertama ialah bakteri menghasilkan enzim yang mampu menginaktivasi aminoglikosida. Kedua, disebabkan karena terhalangnya jalur masuk antibiotik ke dalam sel. Hal tersebut dikarenakan terjadinya mutasi atau delesi pada porin pada membran sel atau pada protein-protein transport (Fabian *et al.*, 2020).

Berikut faktor-faktor virulensi *A. baumannii* yaitu *outer membrane porin*, fosfolipase, protease, lipopolisakarida (LPS), kapsul polisakarida, sistem sekresi protein, dan *iron-chelating system*. Pada banyak kasus melaporkan bahwa *A. baumannii* dapat dengan cepat resisten terhadap antibiotik dan menjadi *multidrug-resistant* (MDR) (Dharmawan & Layanto, 2019).

#### **F. Metallo Beta Laktamase (MBL)**

Salah satu mekanisme resistensi antibiotik yang paling penting pada *A. baumannii* adalah produksi enzim-laktamase. Beta-laktamase dikelompokkan menjadi empat kelas berdasarkan urutan asam amino, antara lain: A, B, C, dan D. Resistensi terhadap karbapenem biasanya bergantung pada  $\beta$ -laktamase kelas B (MBL) dan kelas D (OXA-type carbapenemase). MBL telah ditemukan pada *A. baumannii*. MBL lebih penting daripada  $\beta$ -laktamase lainnya, karena kemampuannya untuk

menghidrolisis berbagai antibiotik  $\beta$ -laktam, terutama karbapenem. Beberapa MBL termasuk VIM dan IMP serta NDM telah diidentifikasi pada strain *A. Baumannii*. (Nikibakhsh *et al.*, 2021).

Hampir semua antibiotik golongan beta-laktam bisa dihidrolisis oleh MBL, sehingga mekanisme resistensi yang menghasilkan MBL dianggap lebih penting daripada mekanisme resistensi yang lain dan dapat mengancam kesehatan manusia. Gen penyandi MBL bisa menyebar secara mudah dari satu bakteri ke bakteri lain menggunakan mekanisme transfer gen horizontal. MBL sekarang diketahui diekspresikan oleh setidaknya 20 spesies terutama *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Aeromonas hydrophila*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Anwar *et al.*, 2016).

Mekanisme resistensi antibiotik diidentifikasi pada *Acinetobacter baumannii*, termasuk produksi enzim hidrolisis yang dikenal sebagai *metallo-beta-laktamase* (MBL) seperti tipe IMP dan VIM. Peningkatan penggunaan antibiotik beta-laktam telah mendorong pengembangan produksi beta-laktamase dalam beberapa tahun terakhir. Tiga kelompok utama MBL telah diidentifikasi: tipe IMP, VIM dan SPM. Mekanisme resistensi *metallo beta-lactamase* yang paling efektif berkaitan dengan VIM dan IMP. MBL adalah penyebab resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap generasi baru sefalosporin dan karbapenem (Davoodi *et al.*, 2015).

IMP pertama kali terdeteksi pada bakteri Gram-negatif seperti spesies *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter* di Jepang pada 1990-an, kemudian menyebar secara perlahan di Asia dan kemudian juga terdeteksi di Eropa, Kanada, dan Brasil. Jenis VIM pertama kali dilaporkan di Italia pada tahun 1999 dan sekarang memiliki distribusi geografis di Eropa, Amerika Selatan, Asia, dan Amerika Serikat (Davoodi *et al.*, 2015). Menurut Penelitian Anggraini *et al.* (2022) ditemukan satu gen VIM dan satu gen IMP yang diambil dari sampel darah dari 12 rumah sakit di Indonesia.

Dalam penelitian Nikibakhsh *et al.* (2021) blaVIM diidentifikasi sebagai gen paling umum yang mengkode MBL di sebagian besar isolat, kemudian diikuti oleh blaIMP. Menurut literatur, distribusi metallo- $\beta$ -laktamase tipe VIM telah dilaporkan di Timur Tengah. Pada penelitian Karuniawati *et al.* (2011), ditemukan 4 isolat yang membawa gen blaIMP-1 dan semuanya berasal dari *Pseudomonas aeruginosa* yang diisolasi dari spesimen sputum. Gen New Delhi metallo  $\beta$ -laktamase (blaNDM-1) didapatkan 1 pada *Klebsiella pneumonia* yang diisolasi dari spesimen sputum. Tidak ditemukan gen blaVIM-2, blaKPC-2; dan blaOXA-48 pada semua bakteri dalam penelitian tersebut. Penelitian tersebut merupakan penelitian pertama di Indonesia mengenai prevalensi genotip basil gram negative yang resisten karbapenem. Pada penelitian Ajwad di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, uji fenotip deteksi MBL dengan menggunakan metode *combined disk test* menunjukkan 87% (20 isolat) positif penghasil MBL (Ajwad, 2021).

MBL sangat efisien dalam menghidrolisis karbapenem. Beberapa jenis MBL yang telah ditemukan pada isolat *Acinetobacter baumannii* yaitu IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, dan NDM. Terdapat empat tipe MBL yang paling penting yaitu IMP, VIM, NDM, dan SPM. Berdasarkan penelitian Massik, *et al* (2022) gen MBL didominasi oleh VIM 39 isolat, diikuti oleh GIM 26 isolat, SIM 20 isolat, IMP 8 isolat, NDM 3 isolat dan untuk pertama kalinya di Morocco SPM 4 isolat.

### **G. Karbapenem**

Mengatasi kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri *A. baumannii* umumnya menggunakan antibiotik tertentu, misalnya antibiotik golongan  $\beta$ -laktam (cephalosporin dan carbapenem) dan aminoglikosida. Penyebab terjadinya resistensi ini yaitu mutasi bakteri, adanya transfer elemen genetik, atau menyalahgunakan penggunaan antibiotik (Fabian *et al.*, 2020).

Antibiotik golongan  $\beta$ -laktam termasuk golongan karbapenem memiliki sifat sebagai penghambat selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri, sehingga aktif pada bakteri yang dalam fase pertumbuhan. Proses awal kerja antibiotik  $\beta$ -laktam ialah dengan mengikat obat pada reseptor sel bakteri, yaitu pada protein pengikat penisilin (*Penicillin-binding proteins/PBPs*). Setelah terjadi perlekatan antara obat pada satu atau lebih reseptor, maka akan menghambat reaksi transpeptidasi yang kemudian akan menghambat sintesis peptidoglikan. Proses selanjutnya ialah menginaktivasi serta inhibitor pada enzim-enzim autolitik pada dinding sel akan hilang sehingga menyebabkan lisis bakteri (Dharmawan

dan Layanto, 2019).

Berbagai macam antibiotik golongan  $\beta$ -laktam yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor  $\beta$ -laktamase, dimana antibiotik ini memiliki struktur cincin  $\beta$ -laktam. Antibiotik  $\beta$ -laktam umumnya memiliki sifat bakteriosid dan hampir semua efektif pada organisme gram positif dan negatif. Antibiotik  $\beta$ -laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri dengan cara menghambat sintesis peptidoglikan (Dharmawan dan Layanto, 2019).

Terjadinya infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten menjadi makin sulit untuk diobati, peresepan antibiotik lini kedua bahkan ketiga oleh dokter dengan terpaksa harus dilakukan jika pemberian antibiotik lini pertama tidak membuahkan hasil. Hal tersebut dapat menyebabkan kerugian seperti bertambahnya biaya, waktu perawatan lebih lama bahkan kematian. Selain itu, antibiotik bisa saja tidak lagi dapat mengobati infeksi bakteri sehingga penyebaran infeksi bakteri yang mematikan akan menyebar semakin luas (Mahdani *et al.*, 2020).

Karbapenem adalah antibiotik lini ketiga yang aktivitas antibiotiknya lebih luas dibanding antibiotik  $\beta$ -laktam yang lainnya. Beberapa jenis antibiotik karbapenem yaitu imipenem, meropenem dan doripenem. Ketiganya sangat tahan terhadap betalaktamase (Dharmawan & Layanto, 2019).

Antibiotik golongan karbapenem memiliki peran penting dalam infeksi nosokomial oleh bakteri gram negatif karena aktivitas spektrumnya

yang luas dan kemampuan untuk menghidrolisis sebagian besar  $\beta$ -laktamase. Resistensi karbapenem pada *A.baumannii* disebabkan oleh berbagai mekanisme seperti hidrolisis oleh  $\beta$ -laktamase, *penicillin-binding proteins*, dan peningkatan aktivitas *efflux pumps* (Shivaprasad *et al.*, 2014).

Menurut Dharmawan & Layanto (2019), proses mekanisme karbapenem yaitu dengan menghambat polimerasi dan perlekatan peptidoglikan pada dinding sel. Penetrasi obat (mutasi porin dan *efflux pumps*) yang kurang dan atau *carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase enzymes* seperti OXA carbapenemases dan metallo-beta lactamase (MBL) memperantarai terjadinya resistensi karbapenem. Terjadinya resistensi dimediasi oleh karbapenemase tipe OXA dan metallo  $\beta$ -laktamase (MBL). MBL secara efisien menghidrolisis semua  $\beta$ -laktam, kecuali Aztreonam. Kelompok MBL dan kelompok OXA telah dilaporkan di *A.baumannii* (Shivaprasad *et al.*, 2014).

Karbapenem sering digunakan sebagai antibiotik pilihan terakhir untuk pengobatan infeksi nosokomial parah yang disebabkan oleh strain yang resisten pada banyak obat. Meskipun resistensi antibiotik disebabkan oleh beberapa mekanisme, resistensi terhadap antibiotik karbapenem karena *carbapenem hydrolyzing enzyme* sekarang menjadi masalah di seluruh dunia. Enzim hidrolisis karbapenem termasuk dalam kelas A, B, dan D menurut klasifikasi molekul Ambler dan disebut karbapenemase (Anwar *et al.*, 2016).

Salah satu penyebab bakteri *A. baumannii* resisten terhadap antibiotik karbapenem ialah karena memproduksi enzim karbapenemase. OXA adalah contoh enzim yang menyebabkan *A. baumannii* menjadi resisten dan memiliki kemampuan hidrolisis karbapenem yang paling banyak dikenal. Ketahanan *A. baumannii* mengakibatkan bakteri tersebut menjadi sangat sulit untuk diobati. *Carbapenem resistance Acinetobacter baumannii* (CRAB) adalah salah satu penyakit dengan tingkat kematian yang tinggi khususnya dalam sepuluh tahun ke belakang (Atharani *et al.*, 2021).

Karbapenem telah menarik perhatian luas karena aktivitas antimikroba yang tinggi dan toksisitas yang rendah. Namun, *Acinetobacter baumannii* telah mengembangkan resistensi terhadap obat ini, yang mengakibatkan masalah kesehatan global. Telah dilaporkan bahwa sekitar 65% Pneumonia dari *A. baumannii* di Amerika Serikat dan Eropa disebabkan oleh *A. baumannii* yang tahan karbapenem (*Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii* CRAB). Demikian pula, tingkat infeksiya di China telah mencapai 62% atau lebih. CRAB terutama terkait dengan produksi kelas D *carbapenem-hydrolyzing-laktamase* (CHDL) dan lebih jarang dengan metallo- $\beta$ -laktamase (MBL) (Zhao *et al.*, 2019).

Umumnya beta-laktamase lebih aktif dan resisten pada antibiotik spektrum luas seperti karbapenem. Enzim karbapenemase memediasi resistensi ini dimana dibedakan menjadi tiga kelas molekular berdasarkan klasifikasi Ambler. Ketiga kelas tersebut adalah kelas A yang termasuk beta-laktamase yang memiliki serin pada sisi yang aktif dan dihambat oleh

asamklavulanat. Kelas A telah terdeteksi terutama di Enterobacteriaceae. Kelas B meliputi *metallo-beta-laktamase* (MBL). Kelas D yang merupakan kelas molekul ketiga disebut jenis oxa-karbapenemases (Try *et al.*, 2018).

Resistensi terhadap karbapenem pada *A. baumannii* dapat terjadi karena mekanisme yang berbeda, termasuk perolehan oksasilinase kelas D dan, lebih jarang, produksi metalo-beta-laktamase kelas B (MBL) atau hilangnya porin. Oksasilinase yang diperoleh, seperti OXA-23, OXA-24/40 dan OXA-58, secara signifikan memiliki peran yang menyebabkan resistensi karbapenem pada *A. Baumannii* (Brigante *et al.*, 2012).

*Acinetobacter baumannii* resisten terhadap banyak antibiotik sehingga jika menggunakan antibiotik berspektrum luas sebelum infeksi *A. baumannii* dapat menjadi penyebab berkembangnya *Multidrug Resistant* (MDR) *A. baumannii*. Hasil yang diperoleh dari sebuah penelitian Lestari *et al.* (2020), bahwa menggunakan antibiotik karbapenem berpeluang 7 kali lebih beresiko menyebabkan infeksi *Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii* jika dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antibiotik golongan lain. Dari penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan antibiotik golongan karbapenem dengan riwayat rawat di ICU. Penggunaan antibiotik golongan karbapenem dengan riwayat rawat ICU selama pasien dirawat inap berpeluang tinggi meningkatkan infeksi *Carbapenem Resistant Acinetobacter baumani* (CRAB) (Lestari *et al.*, 2020).

#### **H. Multi Drug Resistant (MDR)**



Berdasarkan definisi secara internasional dari *Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance* menyatakan bahwa MDR adalah isolat yang resisten terhadap minimal 1 antibiotik dari  $\geq 3$  golongan antibiotik (Gustawan *et al.*, 2014). Saat ini *multidrug resistant* (MDR) *Acinetobacter baumannii* ditetapkan sebagai patogen yang sering dijumpai di rumah sakit. Dengan munculnya bakteri multiresisten, pengobatan *Nosocomial Blood Stream Infections* (NBSI)/ infeksi nosocomial melalui aliran darah telah menjadi suatu tantangan (Mahayani *et al.*, 2020).

*Acinetobacter baumannii* memiliki tingkat infeksi yang lebih rendah dari bakteri gram negatif lain secara global, tetapi sekitar 45% isolat *Acinetobacter baumannii* termasuk jenis *multidrug resistant* (MDR) empat kali lebih tinggi dari bakteri gram negatif lainnya, seperti *Klebsiella pneumonia* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Ezeddin *et al.*, 2022).

### **I. Vitek 2 Compact**

Vitek 2 compact adalah alat otomatis untuk mengidentifikasi dan uji sensitifitas mikroorganisme. Di beberapa rumah sakit dan laboratorium di Indonesia sudah menggunakan alat ini meski biayanya relatif mahal. Vitek 2 compact bersistem otomatis tinggi (*highly Automatic System*) yang memungkinkan hasil identifikasi dan sensitifitas selesai dalam waktu 5-8 jam dibandingkan dengan cara konvensional membutuhkan waktu >12 jam. Pemeriksaan yang telah selesai bisa mengeluarkan hasil rekam cetak (*print out*) secara otomatis (Prihatini, *et al.*, 2018). Hasil pemeriksaan yang

cepat dan akurat oleh Vitek 2 Compact tentu saja memberikan dampak positif bagi penderita, tenaga laboratorium, dan peklinik. Bagi penderita akan mengeluarkan biaya yang lebih kecil karena lama perawatannya berkurang. Bagi tenaga laboratorium tentu saja akan lebih menghemat waktu dan tenaga. Sedangkan bagi peklinik, diagnosis yang tepat akan memberi ketepatan terapi antibiotik sehingga dapat mengurangi penggunaan antibiotik yang tidak tepat yang akhirnya bisa mengurangi terjadinya *Multi Drug Resistant* (Prihatini, *et al.*, 2018).

#### **J. Combined Disk Test (CDT)**

Uji yang simple dan akurat dibutuhkan untuk mendeteksi produksi MBL. Saat ini, belum ada metode standar untuk deteksi MBL, tetapi CDT telah dilaporkan sebagai metode yang dapat diandalkan untuk mendeteksi MBL pada *Pseudomonas* dan *Acinetobacter* yang resisten terhadap karbapenem (Franklin *et al.*, 2006). CDT digunakan untuk deteksi fenotipik MBL pada bakteri Gram negatif yang resisten terhadap karbapenem (Anwar *et al.*, 2016).

Secara singkat, pada metode ini ditempatkan dua disk imipenem (IPM) pada permukaan agar kemudian EDTA ditambahkan ke salah satu disk IPM. Zona hambat ditampilkan di sekitar disk IPM dan IPM + EDTA. Adanya perbedaan diameter zona hambat 7 mm antara disk IPM+EDTA dengan disk IPM, dianggap sebagai positif menghasilkan MBL (Khosravi *et al.*, 2012). Skrining sederhana dan metode non-molekuler yang murah perlu diterapkan dalam praktik rutin laboratorium klinis diagnostik. MBL

dihambat oleh ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) yang sering digunakan dalam metode deteksi berbasis inhibitor. Beberapa tes telah diusulkan untuk mendeteksi MBLs pada bakteri gram negatif dengan uji Epsilometer (E-test) dan yang paling umum digunakan uji cakram gabungan (CDT). Tujuan uji ini ialah untuk menilai sensitivitas dan spesivitas berbasis inhibitor (Bedenic, et. al., 2019). Pada penelitian Anwar, et. al (2016), perbandingan dari beberapa tes fenotipik untuk mendeteksi *metallo beta lactamase* menunjukkan bahwa *combined disk test* memberikan tes positif tertinggi yaitu 95,4%.

Deteksi dini organisme penghasil MBL sangat penting karena memungkinkan penggunaan antibiotik yang tepat untuk mengendalikan infeksi secara efektif. Meskipun genotip berbasis PCR tetap sebagai standar emas untuk deteksi dan klasifikasi MBL, penggunaannya masih terbatas. IPM-EDTA (CDT) bekerja dengan membandingkan zona hambat yang diperoleh dengan cakram IPM dengan dan tanpa EDTA (Khosravi, et, al., 2012).

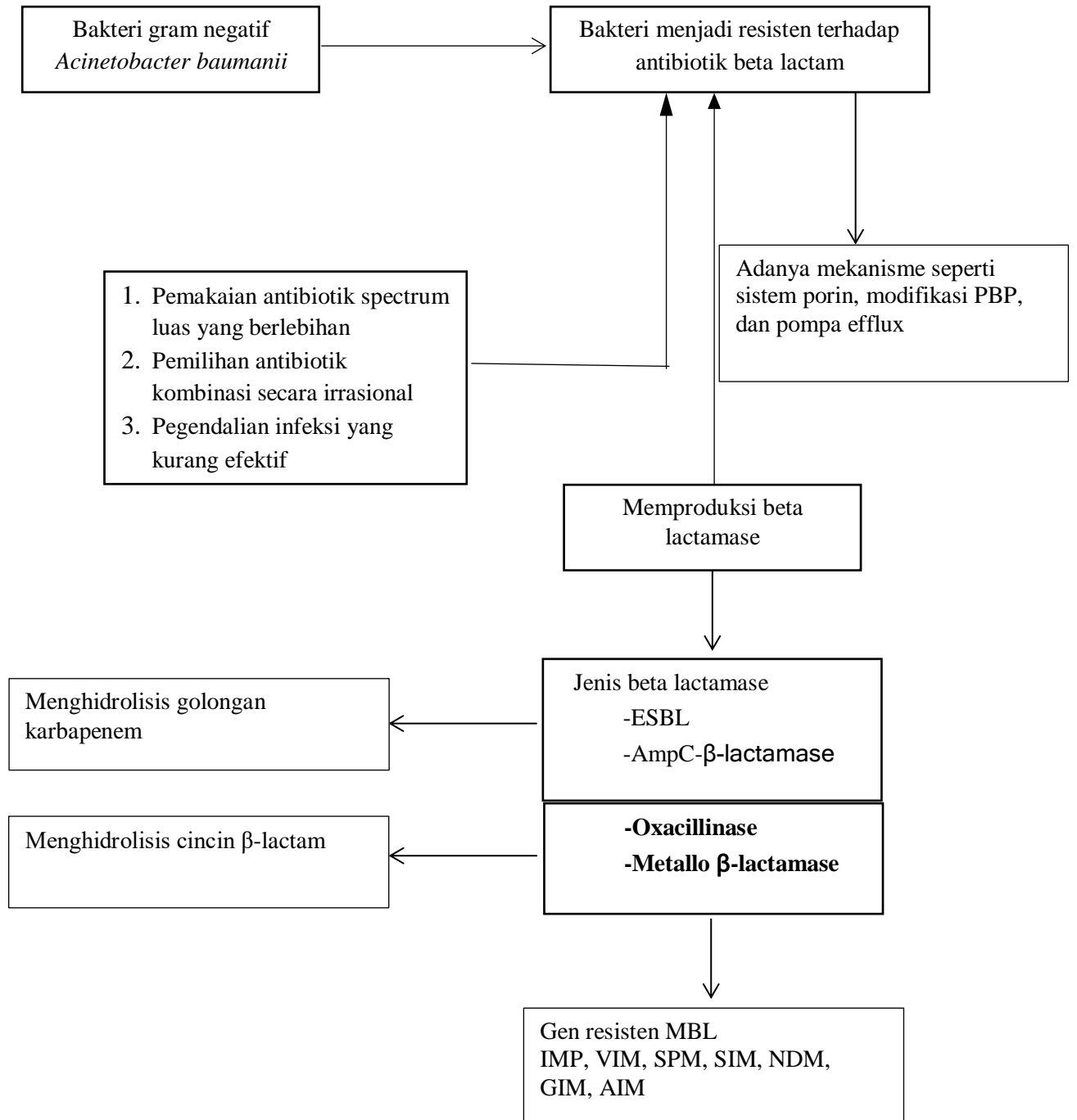
#### **K. Polymerase Chain Reaction (PCR)**

PCR merupakan teknik amplifikasi DNA yang pertama kali dikembangkan oleh Karry Mullis pada tahun 1985. Tahap-tahap PCR terdiri dari: Pra-denaturasi, denaturasi, penempelan primer (*annealing*), pemanjangan primer (*extension*), dan *post extension*. Tahap denaturasi sampai *post extension* merupakan tahap yang berulang (siklus) dan setiap siklusnya terjadi duplikasi jumlah DNA. Umumnya, jumlah siklus PCR yaitu

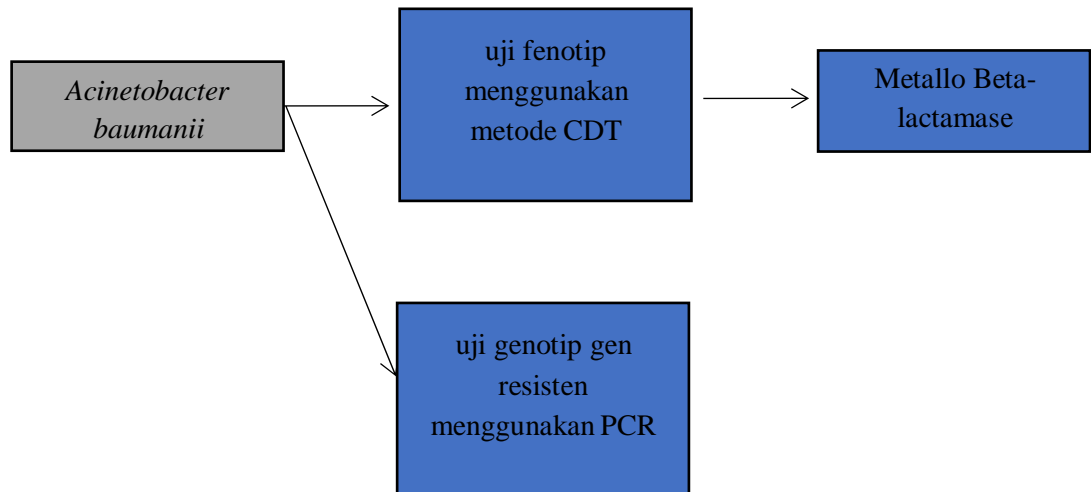
30 siklus. Keberhasilan proses PCR sangat bergantung pada primer yang digunakan (Handoyo & Rudiretna, 2001).


Pada tahap denaturasi, umumnya membutuhkan waktu 30-90 detik. Jika waktu denaturasi terlampau lama maka dapat merusak template DNA sedangkan jika waktunya terlalu singkat akan menyebabkan proses denaturasi tidak sempurna. Adapun suhu yang dibutuhkan untuk denaturasi yaitu 93-95° C. Tahap annealing membutuhkan waktu 30-60 detik dan suhu berkisar 37-60° C. Untuk ekstensi, waktu yang dibutuhkan sekitar 30-60 detik dan suhu 72° C (Handoyo & Rudiretna, 2001).


## Kerangka Teori



## Kerangka Konsep



 = Variabel bebas

 = variable terikat

Hipotesis:

Terdapat enzim *Metallo beta lactamase* penyebab resisten *A.baumannii*.