

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan resistensi antimikrobal yang dilaporkan oleh *the Centers for Disease Control and Prevention* tahun 2019 bahwa *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) menyebabkan 2,8 orang terinfeksi dan mengakibatkan 35.000 kematian di Amerika Serikat dan 33.000 di Eropa setiap tahunnya. Diperkirakan pada tahun 2050 akan mencapai 10 juta kasus mortalitas dan morbiditas, bisa tidak ada aksi yang segera diambil untuk mencegah hal tersebut terjadi (Al-Orphaly *et al.*, 2021). *P. aeruginosa* adalah penyebab infeksi yang mempunyai tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi hingga lebih dari 50% terutama pada pasien *immunocompromised*. *P. aeruginosa* juga meningkatkan laju mortalitas hingga 18-61% pada pasien *hospital acquired infection* dengan bakteremia (Tannous *et al.*, 2020). Di Amerika, 8% *Healthcare-associated infection* (HAI) disebabkan oleh *P. aeruginosa* dan 13% dari mereka merupakan *multiple drug resistance* (MDR) (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Di Eropa, 13.7% isolat *P. aeruginosa* adalah MDR paling sedikit pada 3 kelas antimikroba dan 5.5% untuk lima kelas antimikrobal (Eurosurveillance Editorial Team, 2015). Dari 51.000 HAI disebabkan *P. aeruginosa* setiap tahun, sekitar 6.000 menyebabkan MDR dan estimasi 440 kematian (Reynaldo *et al.*, 2021). Secara general dapat diasumsikan,

hubungan langsung antara bakteri *multiple drug resistance* dengan *outcome* klinis adalah buruk, terutama pada pasien dengan komorbid (Horcajada *et al.*, 2019).

Angka persentase seperti yang disebutkan di atas sangat didukung karena banyaknya faktor virulensi yang dimiliki bakteri *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* selain berbahaya dan mempunyai resisten terhadap banyak antimikrobal, menyebabkan bakteri ini sulit untuk diterapi (MacDougall *et al.*, 2005). Masalah utama pada penanganan penyakit infeksi sekarang ini adalah meningkatnya bakteri yang resistensi terhadap banyak antibiotik. Sejak Alexander Fleming menemukan *penicillin*, antimikrobal terus dikembangkan, tetapi kecepatan munculnya bakteri yang resistensi pada antibiotik berbanding terbalik dengan perkembangan penemuan antibiotik baru (Spellberg *et al.*, 2008; Bassetti *et al.*, 2013). Langkah untuk menyelesaikan masalah resistensi ini, para peneliti berusaha keras untuk menemukan cara yang efektif pada terapi penyakit infeksi dengan menggunakan antibiotik yang sudah tersedia (Horcajada *et al.*, 2019). Cara efektif yang dimaksud dapat dalam hal pemilihan jenis antibiotiknya atau dalam hal penggunaan dosis yang tepat sehingga kegagalan terapi penyakit infeksi menggunakan antibiotik dapat dikurangi. Resistensi antibiotik banyak disebabkan oleh terlambatnya menentukan agen antibiotik, rendahnya dosis pemberian, panjangnya periode antara dosis (tidak adekuatnya farmakokinetik) dan pemberian *single drug* pada infeksi yang disebabkan lebih dari satu patogen (Bauernfeind *et al.*, 1995). Pemilihan antibiotik dapat berdasarkan data epidemiologi mikroorganisme dan sensitifitas retrospektif di tempat tersebut. Sehingga penting hasil tes mikrobiologi untuk panduan terapi empiris yang optimal dan target terapi

yang tepat. Selain itu antibiogram sebagai panduan pemilihan antibiotik yang diharapkan efektif secara klinis. Terapi empiris dengan spektrum luas antibiotik mempunyai riwayat kegagalan terapi, sehingga tetap diperlukan panduan dalam memilih antibiotik yang akan berkerja optimal/efektif (Cantón & Morosini, 2011;Kowalska-Krochmal & Dudek-Wicher, 2021;).

Panduan Penatagunaan Antimikroba menyebutkan bahwa *ciprofloxacin* masuk ke dalam golongan obat *access*. *Ciprofloxacin* juga masuk dalam daftar obat esensial menurut WHO, sehingga obat ini sering digunakan untuk terapi pada penyakit infeksi. Antibiotik *levofloxacin* dan *ofloxacin* masuk dalam golongan *watch* di Panduan Penatagunaan Antimikroba, kedua obat ini sangat mudah didapatkan sehingga menjadi sering digunakan sebagai terapi penyakit infeksi (Direktorat Pelayanan Kesehatan Rujukan, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, Kementrian Kesehatan RI, 2021)

Terapi pada *P. aeruginosa* dengan *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, dan *ofloxacin* sebagai monoterapi akan menimbulkan resistensi obat, walaupun terapi kombinasi juga tidak memberikan *outcome* yang lebih baik. Penelitian di rumah sakit Ardabil Iran, dengan mengumpulkan 84 isolat *P. aeruginosa* sepanjang juni 2019 sampai februari 2021, 48.8% (n=41) resistensi terhadap *ciprofloxacin*, terbanyak didapatkan dari sampel sputum 31.7% (n=13) (Gellatly & Hancock 2013). Khademi *et al.*, 2021). Studi di jerman selama 10 tahun, mulai januari 2004 hingga agustus 2014, respon *levofloxacin* pada tes sensitivitas, didapatkan 30.6% dari 168 isolat yang resisten, memperlihatkan buruknya efektifitas *levofloxacin* untuk *community acquired* atau *nosocomial acquired* pneumonia (Yayan *et al.*,

2015). Tes sensitifitas *levofloxacin* pada *P. aeruginosa* yang diambil dari isolat pus dan urin di RSUD Dr. Soetomo pada agustus 2005 sampai februari 2006 memperlihatkan 42.76% (n=145) resisten terhadap *levofloxacin*. Pada studi selanjutnya di tempat yang sama pada tahun 2019 dinyatakan bahwa *levofloxacin* masih aktif sebagai bakterisidal untuk isolat *P. aeruginosa* (Nathalie *et al.*, 2019). Untuk *ofloxacin*, penelitian di Iraq dengan jumlah isolat *P. aeruginosa* dikumpulkan sejak tahun 2019 – 2020 berjumlah 150, ditemukan hanya 25% resisten terhadap *ofloxacin* (Mubarak, 2021). Dapat terlihat bahwa angka resistensi obat *fluoroquinolone* semakin tinggi setiap tahunnya.

Untuk melihat aktivitas farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik dalam percobaan *in vitro*, dapat berdasarkan *Minimum inhibitory concentration* (MIC) dan *time-kill curve*. Efek antibiotik pada satu waktu yang terjadi selama masa inkubasi dengan konsentrasi yang sama dari agen antibiotik berhubungan dengan MIC. MIC tidak memberikan informasi dari laju pertumbuhan bakteri terhadap waktu maupun efek antibiotik. Pada nilai MIC yang sama, MIC tidak bisa menghasilkan kombinasi aktivitas laju pertumbuhan dan kematian mikroorganisme. Sehingga lebih tepat menggunakan metode *time-kill curve* untuk mengamati aktivitas antibiotik setelah mikroorganisme dipaparkan antibiotik. Informasi yang akan didapatkan lebih rinci dan dinamis karena metode ini memperlihatkan aktivitas antibiotik yang bergantung pada besarnya konsentrasi dan waktu (Nunart *et al.*, 2017).

Berdasarkan data yang ada sebelumnya mengenai resistensi pada *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* terhadap *P. aeruginosa*, ketiga antibiotik ini masih sering digunakan sebagai terapi, maka penelitian ini ingin melihat

perbandingan potensi antibiotik - antibiotik tersebut secara in vitro dengan analisis *time-kill curve* terhadap isolat bakteri *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah antibiotik *ciprofloxacin* lebih baik dibandingkan *levofloxacin* dan *ofloxacin* untuk menghambat pertumbuhan koloni *P.aeruginosa* dan MDR *P.aeruginosa* dengan analisis *time-kill* secara in vitro ?
2. Apakah antibiotik *levofloxacin* lebih baik dibandingkan *ciprofloxacin* dan *ofloxacin* untuk menghambat pertumbuhan koloni *P.aeruginosa* dan MDR *P.aeruginosa* analisis *time-kill* secara in vitro ?
3. Apakah antibiotik *ofloxacin* lebih baik dibandingkan *ciprofloxacin* dan *levofloxacin* untuk menghambat pertumbuhan koloni *P.aeruginosa* dan MDR *P.aeruginosa* analisis *time-kill* secara in vitro ?

3.1 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

1. Menganalisis efek hambat *ciprofloxacin* terhadap pertumbuhan koloni *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* melalui *time kill curve* secara invitro.
2. Menganalisis efek hambat *levofloxacin* terhadap pertumbuhan koloni *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* melalui *time kill curve* secara invitro.

3. Menganalisis efek hambat *ofloxacin* terhadap pertumbuhan koloni *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* melalui *time kill curve* secara invitro.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung jumlah koloni *P. aeruginosa* dan MDR *P.aeruginosa* setelah dipaparkan antibiotik *ciprofloxacin* melalui analisis *time-kill curve* secara invitro
2. Menghitung jumlah koloni *P. aeruginosa* dan MDR *P.aeruginosa* setelah dipaparkan antibiotik *levofloxacin* melalui analisis *time-kill curve* secara invitro
3. Menghitung jumlah koloni *P. aeruginosa* dan MDR *P.aeruginosa* setelah dipaparkan antibiotik *ofloxacin* melalui analisis *time-kill curve* secara invitro

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai efek antibiotik *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* dalam menghambat pertumbuhan bakteri *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* secara invitro.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi pilihan terapi antibiotik pada infeksi yang disebabkan bakteri *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya