

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) adalah bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan bakteremia dan sepsis, infeksi saluran kemih, pneumonia, dan infeksi nosokomial (Ashurst dan Dawson, 2018). Studi yang dilakukan di rumah sakit pada 10 negara di Asia pada tahun 2008 – 2009 menemukan *K. pneumoniae* sebagai penyebab tersering dari infeksi nosokomial yaitu pneumonia yang berhubungan dengan pemasangan ventilator (Chung *et al.*, 2011). Resistensi terhadap antibiotik telah menjadi masalah besar diseluruh dunia.. Pada era peningkatan resistensi antibiotik dan kurangnya penemuan antibiotik yang baru maka diperlukan optimisasi dari penggunaan antibiotik yang sudah ada untuk mengobati infeksi (Mędrzycka-Dąbrowska *et al.*, 2021). Resistensi antibiotik dari *Klebsiella* spp. tertinggi di Asia ( $\geq 60\%$ ), data ini menunjukkan peningkatan resistensi yang mengkhawatirkan dari bakteri ini. Peningkatan resistensi terutama pada berbagai golongan antibiotik yang diklasifikasikan WHO sebagai obat esensial, sehingga harus dibatasi penggunaan antibiotik yang baru dan lebih berspektrum luas jika masih terdapat antibiotik yang berspektrum lebih sempit dan masih efektif (Llor, dan Bjerrum, 2014; WHO, 2021)

Prevalensi infeksi *K. pneumoniae* sebesar 13 % di Amerika, 5 % di Pakistan, 64,2% di Nigeria, 33,9% di India, 17,4% di Denmark, dan 14,1 % di Singapura. Infeksi *K. pneumoniae* *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) di

Indonesia adalah 35,35 %, sejumlah 297 merupakan isolat pasien yang rawat inap dari January – April 2005 dan 38,5% dari semua isolat dari Oktober 2014 – Mei 2015 di RS Dr Soetomo Surabaya (Virawan, Nuryastuti, dan Nirwati, 2020). Studi yang dilakukan di Turki tahun 2016, terdapat 190 pasien dengan nosokomial bakteremia yang disebabkan *K. pneumoniae* dengan angka mortalitas sebesar 47.9% (Durdu *et al.*, 2016). Studi lain di Taiwan tahun 2020 dengan melibatkan 150 pasien dengan bakteremia yang disebabkan *K. pneumoniae* angka mortalitasnya sebesar 20 - 40% (Chen *et al.*, 2020). Studi di Yogyakarta tahun 2019 pada 26 pasien dengan bakteremia yang disebabkan *K. pneumoniae* ESBL angka mortalitasnya sebesar 30.8% (Sianipar *et al.*, 2019).

*Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* merupakan antibiotik yang sudah lama ada dan termasuk dalam obat esensial WHO karena efikasinya yang baik, efek samping yang minimal, dan relatif murah. Bentuk sediaanya juga ada injeksi dan oral dengan bioavailabilitas yang baik sehingga mempermudah penggunaannya dan relatif mudah didapatkan. Panduan penatagunaan antimikroba di rumah sakit 2021 dari kementrian kesehatan juga mengelompokkan antibiotik-antibiotik ini dalam kelompok *access* (Direktorat Pelayanan Kesehatan Rujukan, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, 2021; WHO, 2021). Antibiotik-antibiotik tersebut masih cukup efektif untuk mengobati berbagai infeksi Gram negatif berdasar data yang ada, termasuk *K. pneumoniae*. Studi di Perancis tahun 2016 dengan 40 sampel *K. pneumoniae*, sebanyak 75% *susceptible* terhadap *ciprofloxacin*, studi tersebut juga menganalisis *time kill curve* *ciprofloxacin* terhadap *K. pneumoniae* (Grillon *et al.*, 2016). Studi lain tahun 2019

di China menunjukkan penggunaan *cotrimoxazole* untuk *K. pneumoniae* secara invitro, dari 812 isolat *K. pneumoniae* 175 (21.6%) isolat resisten terhadap *cotrimoxazole* (Li *et al.*, 2020). Studi di Mumbai India tahun 2019 dengan metode retrospektif melibatkan 2951 sampel yang dikumpulkan mulai Januari 2017 – Desember 2018 dimana 263 dari sampel tersebut adalah isolat *K. pneumoniae* dari sputum, menunjukkan *susceptible doxycycline* sebesar 68.4% (Subramanian Swaminathan *et al.*, 2020). Beberapa studi mengatakan resistensi *quinolone* adalah sekitar 18 – 56% pada isolat klinis *K. pneumoniae* ESBL (Itokazu *et al.*, 1996; Lautenbach *et al.*, 2001; Paterson *et al.*, 2000). *Clinical infectious disease* menyatakan berdasar data farmakokinetik dan MIC untuk UTI yang disebabkan *Enterobacter* ESBL, *doxycycline* dapat berpotensi digunakan untuk terapi (Jodlowski, Ashby, dan Nath, 2021). Studi di Thailand tentang UTI pada anak yang patogennya adalah *K. pneumoniae* ESBL resistensi *cotrimoxazole* sekitar 58%.

*Time kill curve* dapat digunakan untuk mempelajari aktifitas antimikroba yang tergantung konsentrasi dan juga yang tergantung waktu sehingga *time kill curve* bisa menjadi pilihan alternatif yang menyediakan informasi yang lebih detail dan dinamis daripada MIC. Pertimbangan dari data profil *susceptible* terhadap antibiotik *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, dan *doxycycline*, maka penelitian ini ingin membandingkan efektifitas antibiotik – antibiotik tersebut secara invitro terhadap isolat *K. pneumoniae* dan *K. pneumoniae* ESBL di RSUD Dr Soetomo dalam bentuk analisis dari *time kill curve* bakteri.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *ciprofloxacin* lebih baik dibanding *cotrimoxazole* dan *doxycycline* dalam menghambat pertumbuhan koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL dengan analisis *time kill curve* secara invitro?
2. Apakah *cotrimoxazole* lebih baik dibanding *ciprofloxacin* dan *doxycycline* dalam menghambat pertumbuhan koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL dengan analisis *time kill curve* secara invitro?
3. Apakah *doxycycline* lebih baik dibanding *ciprofloxacin* dan *cotrimoxazole* dalam menghambat pertumbuhan koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL dengan analisis *time kill curve* secara invitro?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

1. Menganalisis efek hambatan *ciprofloxacin* terhadap pertumbuhan koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL melalui *time kill curve* secara invitro
2. Menganalisis efek hambatan *cotrimoxazole* terhadap pertumbuhan koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL melalui *time kill curve* secara invitro

3. Menganalisis efek hambatan *doxycycline* terhadap pertumbuhan koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL melalui *time kill curve* secara invitro

#### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung jumlah koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL setelah pemberian *ciprofloxacin* melalui *time kill curve* secara invitro.
2. Menghitung jumlah koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL setelah pemberian *cotrimoxazole* melalui *time kill curve* secara invitro.
3. Menghitung jumlah koloni *K. pneumoniae* non ESBL dan *K. pneumoniae* ESBL setelah pemberian *doxycycline* melalui *time kill curve* secara invitro.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat teoritis

Membuktikan efektivitas *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* untuk terapi infeksi bakteri *K.pneumoniae* non ESBL dan *K.pneumoniae* ESBL secara invitro.

#### 1.4.2. Manfaat praktis

Memberikan informasi yang diharapkan dapat membantu untuk menangani pasien dengan infeksi yang disebabkan bakteri *K. pneumoniae* non ESBL dan *K.pneumoniae* ESBL..