

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pseudomonas aeruginosa adalah batang Gram-negatif yang umumnya terkait dengan infeksi nosokomial. Dalam daftar prioritas patogen global 2017, *World Health Organization* (WHO) menempatkan *Pseudomonas aeruginosa* dalam kategori prioritas tertinggi. Ini juga merupakan bagian dari patogen ESKAPE, satu set enam mikroorganisme (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter* spp.) dengan ciri-ciri khas dalam hal pola resistensi yang meningkat; memang, ESKAPE tidak hanya berkembang dalam hal jumlah resistensi, misal, peningkatan insiden, tetapi juga karena kualitas karena pengembangan mekanisme resistensi baru (Karruli dkk., 2023). *Pseudomonas aeruginosa* adalah penyebab paling umum kelima dari *Hospital-acquired infections* (HAI) dalam studi prevalensi titik dari 28 negara Eropa pada tahun 2016-2017, dengan prevalensi 7.1%. Dalam penelitian, HAI memiliki prevalensi keseluruhan sebesar 6,8%, dimana 33,1% di antaranya disebabkan oleh patogen *Multidrug-Resistant* (MDR) / *Extensively drug-Resistant* (XDR). Prevalensi *P. aeruginosa* dapat mencapai 23% pada pasien dengan infeksi yang didapat di *Intensive Care Unit* (ICU) dan prevalensi *P. aeruginosa* yang resisten dapat mencapai 48,7% di ICU. Seperti yang dilaporkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) AS, 32.600

Pasien rawat inap terinfeksi oleh MDR *Pseudomonas aeruginosa* pada tahun 2017 (Karruli dkk., 2023).

Pseudomonas aeruginosa dapat menunjukkan mekanisme resistensi intrinsik maupun yang didapat dan beberapa isolat klinis mungkin resisten terhadap semua kelas antimikroba yang dipasarkan saat ini (Tenover, Nicolau dan Gill, 2022). Data yang tersedia menunjukkan bahwa frekuensi resistensi mungkin paling tinggi untuk *ceftolozam-tazobactam* dan *ceftazidime-avibactam*, meskipun lebih sedikit data yang tersedia yang menyelidiki masalah ini untuk *imipenem-cilastatin-relebactam* dan *cefiderocol*. Berdasarkan data yang tersedia, munculnya resistensi *P. aeruginosa* terhadap β -laktam yang lebih baru tampak paling jelas pada *ceftolozane-tazobactam* dan *ceftazidime-avibactam*. Hal ini mungkin setidaknya sebagian karena agen-agen ini telah diresepkan lebih sering dalam praktik klinis daripada *imipenem-cilastatin-relebactam* dan *cefiderocol* (Tamma dkk., 2024). Fenomena resisten ini membuat pola antibiogram pada masing-masing institusi berbeda-beda. *The cumulative antibiogram* adalah profil periodik kerentanan antimikroba dari berbagai organisme yang diisolasi dari pasien di dalam suatu institusi atau dapat dikembangkan untuk melacak pola resistensi di wilayah geografis yang lebih luas dengan menggunakan data dari beberapa institusi. Antibiogram ini biasanya digunakan untuk memantau pola kerentanan antimikroba terkini untuk memandu pemilihan terapi antimikroba secara empiris. Komponen antibiogram kumulatif meliputi nama organisme, jumlah isolat yang dianalisis, agen antimikroba yang diuji, dan persentase setiap organisme yang ditafsirkan

rentan terhadap agen antimikroba yang terdaftar berdasarkan *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommended breakpoints*. Meskipun antibiogram telah digunakan secara umum oleh berbagai lembaga selama beberapa dekade terakhir, terdapat variasi dalam metodologi pengembangan antibiogram kumulatif. Pembaruan CLSI dengan breakpoints yang lebih rendah telah terbukti meningkatkan tingkat resistensi organisme tertentu (Truong *dkk.*, 2021)

Pemilihan kombinasi meropenem dan amikacin sebagai fokus penelitian ini didasarkan pada beberapa pertimbangan farmakologis, epidemiologis, dan klinis yang relevan dalam konteks pengelolaan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem (CRPA) di Indonesia.

Pertama, secara mekanisme aksi, meropenem (sebuah karbapenem) dan amikasin (sebuah aminoglikosida) memiliki target yang berbeda dan bersifat bakterisidal melalui cara kerja yang saling melengkapi. Meropenem menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan berikatan pada *Penicillin-Binding Proteins* (PBPs), sementara amikasin menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 30S (Bush dan Bradford, 2016). Secara teoritis, kerusakan integritas dinding sel oleh meropenem dapat meningkatkan permeabilitas sel bakteri, sehingga memfasilitasi penetrasi amikacin yang lebih baik ke dalam sitoplasma untuk mencapai target ribosomnya (Avent *dkk.*, 2022). Interaksi sinergis atau aditif antara β -laktam dan aminoglikosida terhadap *P. aeruginosa* telah dilaporkan dalam berbagai penelitian *in vitro*, menjadikannya sebuah hipotesis yang kuat untuk diuji (Tängdén, 2014a).

Kedua, dari sudut pandang resistensi, kombinasi ini menawarkan strategi untuk mengatasi mekanisme resistensi majemuk yang dimiliki oleh CRPA. Resistensi terhadap karbapenem pada *P. aeruginosa* dapat dimediasi oleh produksi karbapenemase, hilangnya porin OprD, atau ekspresi berlebih dari pompa efflux (Lister, Wolter dan Hanson, 2009). Sementara itu, resistensi terhadap aminoglikosida sering kali melibatkan enzim pemodifikasi aminoglikosida (*aminoglycoside-modifying enzymes/AMEs*). Penggunaan kedua antibiotik secara bersamaan dapat menimbulkan tekanan selektif ganda pada bakteri, yang secara potensial menyulitkan munculnya mutasi resistensi terhadap kedua kelas obat secara simultan dan dapat membunuh subpopulasi yang mungkin bertahan terhadap satu jenis antibiotik saja (Tamma *dkk.*, 2024).

Ketiga, dan yang paling krusial, adalah pertimbangan ketersediaan dan kelayakan di Indonesia. Panduan terapi internasional terbaru untuk infeksi Gram-negatif resisten, seperti dari *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), memang merekomendasikan antibiotik baru seperti ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, atau cefiderocol untuk infeksi CRPA (Tamma *dkk.*, 2024). Namun, ketersediaan agen-agen baru ini di Indonesia sangat terbatas dan harganya pun sering kali tidak terjangkau. Meropenem dan amikacin merupakan antibiotik yang telah lama tersedia, termasuk dalam formularium rumah sakit di Indonesia, sehingga evaluasi efektivitas kombinasinya memiliki relevansi dan implikasi praktis yang langsung dapat diterapkan dalam konteks sistem kesehatan lokal (Karruli *dkk.*, 2023). Penelitian ini bertujuan untuk memberikan bukti ilmiah lokal yang dapat

mendukung penggunaan kombinasi yang rasional dan terjangkau ini sebagai alternatif yang valid dalam pengelolaan infeksi CRPA.

Dengan demikian, pemilihan kombinasi meropenem-amikacin didorong oleh dasar mekanistik yang kuat, strategi untuk mengatasi resistensi, dan urgensi klinis untuk mengoptimalkan obat yang tersedia di tengah keterbatasan akses terhadap antibiotik baru di Indonesia.

Menurut IDSA (*Infectious Disease Society of America*) 2024 *Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections* 2024, untuk pasien yang sakit kritis atau pasien dengan *source control* yang buruk dengan isolat *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem tetapi sensitif terhadap β -laktam tradisional, penggunaan agen β -laktam yang lebih baru di mana sensitif terhadap *P. aeruginosa* (misalnya, *ceftolozane-tazobactam*, *ceftazidime-avibactam*, *imipenem-cilastatin-relebactam*) juga merupakan pendekatan pengobatan yang masuk akal. Merangkum data surveilans Amerika Serikat, *ceftolozane-tazobactam*, *ceftazidime-avibactam*, *imipenem-cilastatin-relebactam*, dan *cefiderocol* aktif terhadap sekitar 90%, 85%, 86%, dan 99% isolat *P. aeruginosa* yang tidak sensitif terhadap karbapenem (Tamma dkk., 2024)(Tamma dkk., 2024). Tetapi ketersediaan *ceftolozane-tazobactam*, *ceftazidime-avibactam*, *imipenem-cilastatin-relebactam*, dan *cefiderocol* di Indonesia masih terbatas. Beberapa penelitian di luar negeri menunjukkan hasil yang baik pada kombinasi meropenem-amikasin, sehingga dapat digunakan dalam pilihan terapi pada hasil CRPA dan MDR-PA.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk

membandingkan efektivitas meropenem dan kombinasi meropenem-amikasin pada isolat *Carbapenem Resistant Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) dan *Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan metode *checkerboard* sebagai pertimbangan dalam menentukan kombinasi yang digunakan. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengelolaan infeksi bakteri resisten dan membantu praktisi medis dalam membuat keputusan terapi yang lebih tepat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas antara pemberian antibiotik meropenem dengan kombinasi meropenem-amikasin terhadap isolat *Carbapenem Resistant Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) dan *Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan efektivitas antara pemberian antibiotik meropenem dengan kombinasi meropenem-amikasin terhadap isolat CRPA dan MDR-PA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) meropenem terhadap isolat CRPA dan MDR-PA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Mengidentifikasi *Fractional Inhibitory Concentration* (FIC)

kombinasi meropenem-amikasin terhadap isolat CRPA dan MDR-PA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

3. Menganalisis adanya *synergy* antara kombinasi meropenem-amikasin terhadap isolat CRPA dan MDR-PA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya
4. Membandingkan efektivitas meropenem dan kombinasi meropenem-amikasin terhadap isolat CRPA dan MDR-PA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah dan referensi bagi klinisi dan peneliti lainnya mengenai perbandingan pemberian antibiotik meropenem dengan kombinasi meropenem-amikasin pada bakteri CRPA dan MDR-PA.

1.4.2 Manfaat di Bidang Pelayanan

Apabila terbukti ada perbedaan yang signifikan atau didapatkan sinergi pada uji pemberian antibiotik kombinasi meropenem-amikasin terhadap hasil kultur dengan bakteri CRPA dan MDR-PA, maka diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan terapi pada pasien dengan hasil kultur CRPA dan MDR-PA.

1.4.3 Manfaat Bagi Pasien

Pengetahuan yang didapatkan dari penelitian ini berupa efektivitas pada pemberian antibiotik meropenem atau kombinasai

meropenem-amikasin pada bakteri CRPA dan MDR-PA dapat digunakan untuk mengembangkan panduan klinis untuk pemberian terapi antibiotik pada pasien dengan hasil kultur bakteri CRPA dan MDR-PA.