

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Biofilm adalah komunitas mikroba dalam matriks ekstraseluler yang melekat pada permukaan biotik maupun abiotik dan berperan dalam 65% kasus infeksi pada manusia dan 80% kasus infeksi kronik (Miguel, *et al*, 2016; Jamal, *et al*, 2017; Olivares, *et al*, 2020). Pembentukan biofilm berperan dalam patogenesis infeksi yang berkaitan dengan alat seperti kateter, tube endotrakeal, dan sendi prostetik hingga infeksi kronis seperti endokarditis (Sharma, *et al*, 2019). Bakteri dalam biofilm memiliki toleransi terhadap antibiotik, sistem imun tubuh, dan stres lingkungan melalui mekanisme perlindungan matriks ekstraseluler dan perubahan laju metabolisme serta laju pertumbuhan yang menyebabkan kesulitan dalam penanganan kasus infeksi yang disebabkan oleh biofilm. Pelepasan alat sebagai upaya kontrol sumber infeksi menjadi tindakan utama dalam penanganan kasus infeksi biofilm yang berkaitan dengan alat, namun hal ini tidak selalu dapat dilakukan sehingga terkadang antibiotik menjadi satu-satunya terapi yang dimungkinkan (Boakye, *et al*, 2018; Sharma, *et al*, 2019; Silva, *et al*, 2021).

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan salah satu penyebab utama dari infeksi bakteri persisten pada manusia (Silva, *et al*, 2021). MRSA merupakan patogen penyebab dari infeksi ringan terkait komunitas seperti *skin and soft*

tissue infection, namun dapat juga menyebabkan infeksi berat terkait pusat kesehatan seperti pneumonia, osteomyelitis, abses serebral, dan sepsis dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Cascioferro, *et al*, 2020). Selain resistensi antibiotik yang menimbulkan kesulitan terapi pada kasus infeksi MRSA, kemampuan MRSA membentuk biofilm membuat MRSA menjadi salah satu patogen utama infeksi nosokomial dan infeksi terkait *device* (El-Hamid, *et al*, 2020).

Istilah antibiofilm muncul dalam literatur pada tahun 1990, dengan definisi sebagai substansi alami atau sintetis yang memiliki kemampuan menurunkan biomasa bakteri melalui perubahan formasi, integritas, dan kualitas dari biofilm (Miguel, *et al*, 2016). Studi dalam beberapa tahun terakhir berfokus pada substansi yang dapat mencegah terbentuknya biofilm maupun mengeradikasi biofilm matur yang telah terbentuk (Boudet, *et al*, 2021). Eksperimen *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan *minimum bactericidal concentration* (MBC) dari sel sesil jauh lebih tinggi daripada sel planktonik, dengan angka mencapai 10-1.000 kali lebih tinggi (Hengzhuang, *et al*, 2012; Marques, *et al*, 2015). Pemberian antibiotik secara lokal dapat meningkatkan konsentrasi antibiotik pada lokasi infeksi dengan konsentrasi antibiotik serum yang minimal dan dikembangkan sebagai modalitas terapi infeksi terkait biofilm (Ciofu, *et al*, 2017).

Vankomisin merupakan antibiotik golongan glikopeptida yang menjadi pilihan utama dalam mengatasi infeksi MRSA. Angka resistensi *S.aureus* terhadap vankomisin di seluruh dunia relatif sedikit, namun laporan kegagalan terapi

vankomisin yang diduga terjadi akibat infeksi isolat *heterogenous vancomycin intermediate Staphylococcus aureus/ vancomycin intermediate Staphylococcus aureus* (hVISA/VISA) mulai meningkat dalam beberapa tahun terakhir (Cikman, *et al*, 2015; Trakusomboon, *et al*, 2020).

Studi menunjukkan peningkatan MIC vankomisin pada isolat MRSA yang memproduksi biofilm (Rose dan Poppens, 2009; Britt, *et al*, 2020). Vankomisin memiliki struktur molekul yang kompleks dan berukuran besar, studi *in vitro* mengungkapkan kemampuan penetrasi vankomisin pada biofilm sebesar 64%, relatif lebih rendah dibandingkan antibiotik lain yang memiliki aktivitas terhadap MRSA (Kaneko, *et al*, 2021). Data tersebut mendukung perlunya diterapkan protokol pemberian antibiotik lokal pada kasus-kasus yang memungkinkan, seperti penggunaan antibiotik inhalasi pada kasus pneumonia, pemberian terapi antibiotik dengan *antibiotic lock technique* (ALT), penggunaan *beads* pada kasus infeksi ortopedi, maupun protokol prevensi seperti *selective oral/digestive decontamination* (SOD/SDD) (Hoiby, *et al*, 2015; Morimoto, *et al*, 2015; Palmer dan Smaldone, 2017; Sanchez-Ramirez, *et al*, 2018; Wittekamp, *et al*, 2020; Liang, *et al*, 2021).

Efektivitas penggunaan antibiotik topikal dalam penanganan kasus infeksi MRSA telah banyak diteliti, namun penggunaan secara klinis belum diterapkan secara luas. Salah satu faktor yang menjadi penghalang dalam penerapan secara klinis adalah kekhawatiran akan meningkatnya angka resistensi akibat penggunaan antibiotik lokal dengan dosis yang tinggi (Haas dan Schultz, 2010).

Studi in vitro mengemukakan berbagai mekanisme resistensi vankomisin pada isolat *Staphylococcus aureus*, dengan mekanisme utama penurunan permeabilitas dan peningkatan ketebalan dari dinding sel yang menyebabkan penurunan konsentrasi vankomisin yang mencapai target molekul (Gazel, *et al*, 2021; Shariati, *et al*, 2021). Perubahan fenotipik ini bersifat poligenik, beberapa mutasi sekuensial yang melibatkan berbagai gen dapat terjadi (Rose, *et al*, 2010). Isolat hVISA menunjukkan MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ dalam uji mikrodilusi, namun subpopulasi dari isolat (10^{-5} hingga 10^{-6}) dapat menunjukkan MIC 4-8 $\mu\text{g/mL}$ hingga ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$ (Deresinski, 2009).

Penggunaan vankomisin sebagai terapi infeksi MRSA menjadi faktor seleksi isolat dengan susceptibilitas yang menurun terhadap vankomisin (Lenhard, *et al*, 2016). Terapi infeksi MRSA terkait biofilm yang membutuhkan dosis dan durasi terapi yang tinggi menimbulkan kekhawatiran akan induksi maupun seleksi isolat hVISA/VISA. Dalam penelitian ini penulis mencoba memaparkan vankomisin dengan dosis dan durasi serta frekuensi menyerupai protokol terapi antibiotik lokal dan mengamati efektivitas dari paparan dalam eradikasi biofilm isolat MRSA. Data dari penelitian diharapkan dapat menunjukkan pengaruh paparan vankomisin secara in vitro terhadap kemunculan isolat hVISA/VISA sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam penerapan regimen vankomisin sebagai terapi infeksi terkait biofilm.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat perbedaan nilai *optical density* biofilm MRSA yang dipaparkan vankomisin?
2. Apakah terdapat hubungan antara paparan vankomisin dengan kemunculan isolat hVISA/VISA secara in vitro?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh dosis dan lama paparan vankomisin terhadap *optical density* biofilm MRSA dan kemunculan isolat hVISA/VISA secara in vitro.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan *optical density* dari biofilm MRSA setelah paparan vankomisin konsentrasi 1 kali MIC, 1.000 kali MIC, dan 10.000 kali MIC.
2. Menganalisis perbedaan *optical density* dari biofilm MRSA setelah paparan *continous* selama 24 jam dan intermiten 6 jam per hari selama 3 hari.
3. Menganalisis hubungan antara konsentrasi vankomisin yang dipaparkan pada biofilm MRSA terhadap kemunculan isolat hVISA/VISA secara in vitro.

4. Menganalisis hubungan antara lama paparan vankomisin terhadap kemunculan isolat hVISA/VISA secara in vitro.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan manfaat teoritis sebagai berikut:

1. Memberi kontribusi ilmiah berupa data dosis dan lama paparan vankomisin yang efektif mengeradikasi biofilm yang terbentuk oleh isolat MRSA.
2. Memberi informasi terkait pengaruh paparan vankomisin dalam kemunculan isolat hVISA dan VISA.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini dapat memberikan manfaat praktis sebagai berikut:

1. Menjadi dasar dalam penyusunan protokol pemberian antibiotik lokal untuk terapi kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA pembentuk biofilm.
2. Menjadi masukan bagi klinisi dan pemerhati terapi kasus infeksi dalam pemberian vankomisin dan risiko kemunculan resistensi vankomisin selama pemberian terapi.