

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acinetobacter spp adalah bakteri kokobasil Gram-negatif, aerob, non-fermenter, non-motil, non-*fastidious*, katalase-positif, oksidase negative, yang merupakan bagian dari famili *Moraxellaceae*. Diantara spesies *Acinetobacter spp*, *Acinetobacter baumannii* merupakan spesies yang paling menjadi sorotan karena berkaitan dengan tingginya frekuensi penemuannya sebagai agen utama penyebab *health-care associated infection* (HAI) di seluruh dunia (Lin dan Lan, 2014). Dalam beberapa tahun terakhir, isolat klinis *A. baumannii* menunjukkan resistensi multiple terhadap berbagai jenis antibiotik sehingga meningkatkan risiko morbiditas, mortalitas, dan perpanjangan lama rawat di rumah sakit yang berkaitan dengan peningkatan biaya perawatan (Vrancianu, *et al*, 2020). *A. baumannii* dapat menyebabkan berbagai sindrom penyakit infeksi termasuk *bloodstream infection*, *health-care associated pneumonia* (HAP), *ventilator-associated pneumonia* (VAP), infeksi saluran kemih, meningitis, infeksi gastrointestinal, dan infeksi pada luka, terutama pada pasien dengan penyakit kritis dan dalam keadaan immunosupresi (Kyriakidis, *et al*, 2021).

Insiden infeksi *A. baumannii* secara global mencapai 1.000.000 kasus per tahun, dimana 50% kasus disebabkan oleh isolat yang resisten terhadap multiple antibiotik termasuk karbapenem, membuat *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan *A. baumannii* sebagai salah satu organisme ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan spesies *Enterobacter*) yang memerlukan perhatian khusus karena tingginya angka resistensi antibiotik dari isolat (Li, *et al*, 2017). *A. baumannii* memiliki spectrum resistome dan virolome yang luas, membuat spesies ini memiliki kemampuan adaptif yang signifikan terhadap lingkungan, dapat membentuk *biofilm*, menghindari system imun manusia, serta resisten terhadap berbagai antibiotik (Vrancianu, *et al*, 2020; Kim dan Cha, 2021; Rodrigues, *et al*, 2021). Karbapenem merupakan pilihan terapipada infeksi *multidrug-resistant* (MDR) *A.baumannii*, namun akhir-akhir ini pilihan terapi semakin terbatas dengan banyaknya kasus infeksi akibat *extensively drug-resistant* (XDR) *A. baumannii* (Kyriakidis, *et al*, 2021). MDR *A. baumannii* adalah isolat yang menunjukkan resistensi terhadap lebih dari tiga kelas antibiotik, sedangkan XDR *A. baumannii* adalah isolat yang menunjukkan resistensi terhadap hampir semua kecuali dua kelas antibiotik (Magiorakos, *et al*, 2012).

Keterbatasan pilihan antibiotik diiringi dengan lambatnya penemuan antibiotik baru membuat para ahli mencari solusi atas terapi infeksi MDR dan XDR *A. baumannii*. Penggunaan kembali antibiotik lama seperti polimiksin B dan E memiliki hambatan akibat efek samping neurotoksik dan nefrotoksik yang berat dan sempitnya

dosis terapeutik dari antibiotik (Basetti dan Giacobe, 2019). Opsi terapi yang lain seperti aminoglikosida dan tigesiklin juga memiliki keterbatasan farmakodinamik disertai peningkatan angka resistensi isolat sehingga tidak dapat dijadikan opsi terapi yang optimal (Isler, *et al*, 2019). Penggunaan terapi kombinasi antibiotik dipertimbangkan sebagai regimen yang efektif dalam mengatasi infeksi MDR dan XDR *A. baumannii*. Berbagai penelitian mengkonfirmasi efikasi dari berbagai antibiotik dalam menangani kasus infeksi, pada umumnya menggunakan sulbaktam dan kolistin sebagai *backbone*. Penelitian terkait kombinasi regimen terefektif dan teraman, terutama dalam seting klinis, masih terbatas (Liu, *et al*, 2021; Kengkla, *et al*, 2018).

Meropenem, salah satu antibiotik golongan karbapenem, memiliki toksisitas yang rendah dan tidak terhidrolisis oleh serine β -laktamase yang diproduksi oleh banyak bakteri MDR Gram-negatif, termasuk *A. baumannii*. Kemampuan ini yang menjadi kunci dalam penggunaan meropenem sebagai *backbone* terapi kombinasi (Katip, *et al*, 2020). Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang mengujikan kombinasi meropenem dan kolistin, namun kesulitan akses terhadap antibiotik kolistin beserta permasalahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang menjadi karakteristiknya menjadi kelemahan dalam penggunaan kombinasi tersebut (Kengkla, *et al*, 2018; Basetti dan Giacobe, 2019; Katip, *et al*, 2020). Penggunaan kombinasi meropenem dan ampicilin-sulbaktam merupakan kombinasi lain yang menjanjikan, dalam satu penelitian klinis dinyatakan berhasil menangani pneumonia yang diakibatkan infeksi *A. baumannii* yang resisten terhadap karbapenem, aminoglikosida, polimiksin, dan tigesiklin

(Anandan, *et al*, 2016). Dalam sebuah studi meta-analisis, ditemukan hasil studi yang menyatakan kombinasi meropenem dan amikasin memiliki efek sinergis dalam uji *time-kill* (Jiang, *et al*, 2018).

Pemilihan regimen yang digunakan dalam terapi kombinasi pada umumnya berdasarkan data hasil uji sinergisme *in vitro*, namun uji-uji tersebut pada umumnya menggunakan isolat dalam jumlah yang terbatas sehingga sulit menggambarkan efektifitas antibiotik kombinasi pada isolat dengan strain lainnya. Studi yang menguji antibiotik kombinasi seringkali menggunakan isolat yang menunjukkan susceptibilitas terhadap minimal salah satu regimen yang diujikan, sementara secara klinis seringkali diisolasi CRAB yang tidak memiliki susceptibilitas terhadap antibiotik apapun. Selain itu, konsentrasi antibiotik yang digunakan pada umumnya mencapai kelipatan *minimum inhibitory concentration* (MIC) yang tinggi dan sulit tercapai dalam pemberian dosis antibiotik terapeutik, hal-hal ini mempersulit penerapan hasil studi secara klinis (Lee, *et al*, 2008; Marie, 2015; Anandan, *et al*, 2016; Bremmer, *et al*, 2016; Lenhard, *et al*, 2017; Diani, *et al*, 2020; Karakostas, 2021).

Dalam penelitian ini, penulis mencoba melakukan uji *time-kill* dengan modifikasi serta menggunakan beberapa fenotip dari isolat *A. baumannii* untuk mengetahui efektivitas antibiotik kombinasi dengan regimen yang memang sering digunakan secara klinis sehari-hari. Data dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait kombinasi antibiotik yang efektif beserta dosis paling tepat untuk mencapai eradikasi mikrobiologi.

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana penurunan jumlah isolat *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Multidrug-Resistant* (MDR) *Acinetobacter baumannii*, dan *Extensively Drug-Resistant* (XDR) *Acinetobacter baumannii* yang dipapar dengan meropenem dan ampicilin-sulbaktam dibandingkan terhadap yang dipapar dengan meropenem dan amikasin secara in vitro?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis perbedaan penurunan jumlah isolat *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Multidrug-Resistant* (MDR) *Acinetobacter baumannii*, dan *Extensively Drug-Resistant* (XDR) *Acinetobacter baumannii* yang dipapar dengan meropenem dan ampicilin-sulbaktam dibandingkan terhadap yang dipapar dengan meropenem dan amikasin secara in vitro.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membandingkan penurunan jumlah isolat *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 yang dipapar dengan meropenem dan ampisilin-sulbaktam terhadap yang dipapar dengan meropenem dan amikasin secara in vitro.
2. Membandingkan penurunan jumlah isolat MDR *Acinetobacter baumannii* yang dipapar dengan meropenem dan ampisilin-sulbaktam terhadap yang dipapar dengan meropenem dan amikasin secara in vitro.
3. Membandingkan penurunan jumlah isolat XDR *Acinetobacter baumannii* yang dipapar dengan meropenem dan ampisilin-sulbaktam terhadap yang dipapar dengan meropenem dan amikasin 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 *time-kill curve* yang menggambarkan efektivitas antibiotik kombinasi yang diujikan terhadap isolat *Acinetobacter baumannii*.
2. Memberi informasi dampak modifikasi dosis antibiotik in vitro yang diperlukan sebagai data dasar dalam studi farmakoterapi-farmakodinamik antibiotik.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini dapat memberikan manfaat praktis sebagai berikut:

1. Menjadi dasar pemilihan antibiotik terutama antibiotik kombinasi dalam kasus infeksi *MDR* dan *XDR A.baumannii*.
2. Menjadi dasar bagi praktisi Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) dalam evaluasi panduan pemberian antimikroba.