



ANTIBIOTIK, INFEKSI DAN RESISTENSI

FADRIAN



ANTIBIOTIK, INFEKSI DAN RESISTENSI

FADRIAN



ANTIBIOTIK, INFEKSI DAN RESISTENSI

- Penulis** : Fadrian
- Desain Sampul** : Syamsul Hidayat
- Tata Letak** : Syamsul Hidayat
Ikhsanul Anwar
- ISBN** : 978-623-172-203-4
- Ukuran Buku** : 23 cm
- Tahun Terbit** : 2023
- Cetakan** : Pertama
- Anggota** : Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)

Dicetak dan diterbitkan oleh :

Andalas University Press

Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129

Telp/Faks. : 0751-27066

email : cebitunand@gmail.com

Hak Cipta Pada Penulis © 2023

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Syukur Alhamdulillah kepada Tuhan YME, Buku Antibiotik, Infeksi dan Resistensi ini sudah dapat diterbitkan. Buku ini merupakan hasil pemikiran dan beberapa penelitian saya terkait dengan antibiotik, infeksi dan resistensi. Saya berharap buku ini menjadi salah satu sumber bacaan yang bermanfaat dalam dunia kedokteran, yaitu pada bidang ilmu penyakit dalam khususnya subbidang penyakit tropik dan infeksi.

Buku antibiotik, infeksi dan resistensi ini kiranya dapat bermanfaat oleh masyarakat luas, mahasiswa dalam rumpun ilmu kesehatan, tenaga medis, paramedis dan pemangku kepentingan.

Dalam pembuatan dan penyusunan buku ini saya merasakan banyak kekurangan yang nantinya akan saya perbaiki pada edisi berikutnya. Terima kasih disampaikan kepada tim editor yang telah meluangkan waktu dengan bersungguh-sungguh dalam penyusunan buku ini.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua

Padang, Mei 2023

Penulis

KATA SAMBUTAN

KEPALA DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM FKUA

Puji syukur kita panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa dengan terbitnya Buku Antibiotik, Infeksi dan Resistensi yang sudah disiapkan dengan sangat baik oleh penulis. Sebagai Kepala Departemen saya menyampaikan selamat, terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada penulis dan tim editor dengan telah menerbitkan buku ini.

Buku Antibiotik, Infeksi dan Resistensi ini dapat menjadi sumber ilmu pengetahuan, bagi masyarakat luas, mahasiswa dalam rumpun ilmu kesehatan, tenaga medis dan paramedis.

Diharapkan buku ini dapat membantu para pembaca agar antibiotik, infeksi dan resistensi dapat lebih dipahami. Semoga buku ini menjadi amal ibadah bagi kita semua

Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Kepala Departemen

Dr. dr. Najirman, Sp.PD-KR, FINASIM

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
KATA SAMBUTAN KEPALA DEPARTEMEN	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II ANTIBIOTIK	3
2.1. Sejarah Antibiotik	3
2.2. Klasifikasi Antibiotik	5
2.3. Mekanisme Kerja Antibiotik	12
BAB III RESISTENSI ANTIBIOTIK	15
3.1. Penggunaan Antibiotik Rasional	15
3.2. Mekanisme Resistensi Anribiotik	17
3.3. <i>Multidrug Resistant Organisms</i> (MDROs)	19
3.4. Pengendalian Resistensi Antibiotik	20
BAB IV INFEKSI AKIBAT BAKTERI PENGHASIL EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)	23
4.1. Definisi	23
4.2. Mekanisme Resistensi	24
4.3. Klasifikasi	24
4.4. Faktor Risiko	26
4.5. Deteksi	29
4.6. Tatalaksana	30
BAB V INFEKSI AKIBAT BAKTERI PENGHASIL CARBAPENEMASE	33
5.1. Definisi	33
5.2. Mekanisme Resistensi	34

5.3. Klasifikasi	36
5.4. Faktor Risiko	37
5.5. Deteksi	38
5.6. Tatalaksana	41
BAB VI INFEKSI AKIBAT METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)	53
6.1. Definisi	53
6.2. Faktor Risiko	53
6.3. Deteksi	55
6.4. Tatalaksana	56
BAB VII INFEKSI AKIBAT VANCOMYCIN RESISTANT ENTEROCOCCUS (VRE)	61
7.1. Definisi	61
7.2. Mekanisme Resistensi	62
7.3. Deteksi	63
7.4. Tatalaksana	64
BAB VIII OPTIMALISASI EFEK TERAPEUTIK ANTIBIOTIK BERDASARKAN ASPEK FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK	67
8.1. Farmakokinetik dan Farmakodinamik (PK-PD) Antibiotik	67
8.2. Optimalisasi Efek Terapeutik Antibiotik	76
8.3. Peran Optimalisasi PKPD Antibiotik Terhadap Resistensi	84
DAFTAR PUSTAKA	87

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi antibiotik	6
Tabel 2.2	Penggolongan antibiotik berdasarkan kemampuan antibakteri terhadap gram-positif dan gram-negatif	10
Tabel 3.1	Pengelompokan antibiotik Kategori <i>ACCESS</i> , <i>WATCH</i> , dan <i>RESERVE</i> (AWaRe)	15
Tabel 4.1	Klasifikasi dari Beta-laktamase	25
Tabel 4.2	Model Prediktor ESBL	26
Tabel 4.3	Rekomendasi Antibiotik pada Bakteri ESBL	31
Tabel 4.4	Dosis Antibiotik untuk Pengobatan ESBL	32
Tabel 5.1	Jenis Karbapenemase pada CRO	36
Tabel 5.2	Faktor Risiko Infeksi CPO	38
Tabel 5.3	Rekomendasi IDSA untuk Infeksi Akibat CRE	42
Tabel 5.4	Rekomendasi IDSA tatalaksana infeksi akibat CRAB	45
Tabel 5.5	Rekomendasi IDSA untuk Infeksi MDR <i>P. Aeruginosa</i>	48
Tabel 5.6	Jenis Antibiotik dan Anjuran Dosis sebagai Terapi Infeksi Akibat Bakteri Resisten Karbapenem	50
Tabel 6.1	Faktor risiko MRSA	54
Tabel 6.2	Skor Shorrt	55
Tabel 6.3	Terapi Antibiotik pada Infeksi MRSA	57
Tabel 6.4	Antibiotik untuk bakteri gram positif uji klinis fase III	59
Tabel 7.1	Terapi untuk infeksi VRE	65
Tabel 8.1	Parameter Farmakokinetik Antibiotik	68
Tabel 8.2	Parameter Farmakodinamik Antibiotik	74
Tabel 8.3	Range MIC Antibiotik	75
Tabel 8.4	Pendekatan PKPD Antibiotik	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	<i>Timeline</i> munculnya kelas baru antibiotik per decade	3
Gambar 2.2	Mekanisme utama fungsi antibiotik	14
Gambar 3.1	Mekanisme utama resistensi bakteri	17
Gambar 4.1	<i>Decision tree</i> Penilaian Hopkins	28
Gambar 5.1	Pendekatan terapi pada infeksi CRAB	47
Gambar 5.2	Pilihan terapi untuk CAPT resisten <i>P. aeruginosa</i> berdasarkan mekanisme resistensi Karbapenem	49
Gambar 7.1	Mekanisme resistensi vankomisin	63
Gambar 8.1	Kurva Konsentrasi-Waktu terhadap Hubungan Parameter PKPD Antibiotik	69
Gambar 8.2	<i>Pathway</i> Farmakokinetik Obat	70
Gambar 8.3	Antibiotik Bakterisidal dan Bakteriostatik	73
Gambar 8.4	Tes Dilusi dan Agar, MIC dan MBC Antibiotik	76

BAB I

PENDAHULUAN

Antibiotik adalah golongan senyawa, baik alami maupun sintetik, yang mempunyai efek menekan atau menghentikan suatu proses biokimia di dalam organisme, khususnya dalam proses infeksi oleh bakteri. Peningkatan kejadian resistensi antibiotik atau *antimicrobial resistance* (AMR) menjadi salah satu ancaman masalah kesehatan terbesar di seluruh dunia, dengan dampak yang lebih besar pada negara berpenghasilan rendah dan menengah/*low- and middle-income countries* (LMIC). Penelitian terbaru secara global memperkirakan AMR menjadi penyebab langsung 1,27 juta kematian dan berperan dalam 4,95 juta kematian di tahun 2019.

Penggunaan antibiotik secara rasional secara nasional dan global masih menjadi masalah besar di bidang kesehatan. Penggunaan antibiotik secara rasional dikenal dengan penatagunaan antibiotik (*antibiotics stewardship*) yang bertujuan untuk meningkatkan *outcome* pasien secara terkoordinasi melalui perbaikan kualitas penggunaan antibiotik yang meliputi penegakan diagnosis, pemilihan jenis antibiotik, dosis, interval, rute dan lama pemberian antibiotik. Pengendalian penggunaan antibiotik dilakukan dengan cara pengelompokan antibiotik dalam kategori AWaRe : *ACCESS*, *WATCH*, dan *RESERVE*. Pemahaman farmakokinetik dan farmakodinamik juga penting dalam rasionalisasi dan penyesuaian pemberian antibiotik mengingat semakin tingginya prevalensi resistensi antibiotik.

Faktor-faktor yang berperan dalam resistensi antibiotik yaitu mutasi pada DNA bakteri, faktor lingkungan serta epidemiologis. Kejadian AMR memunculkan timbulnya *multidrug resistant organisms* (MDRO). MDRO adalah mikroorganisme yang resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik. Bakteri yang termasuk MDRO adalah: *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae* (ESBLs), *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), dan *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE). Berdasarkan GLASS 2021 WHO menjelaskan bahwa MDRO merupakan patogen prioritas dalam pengendalian AMR. MDRO menjadi penyebab masalah kesehatan dan dana kesehatan global. MDRO juga meningkatkan morbiditas, lama rawatan dan

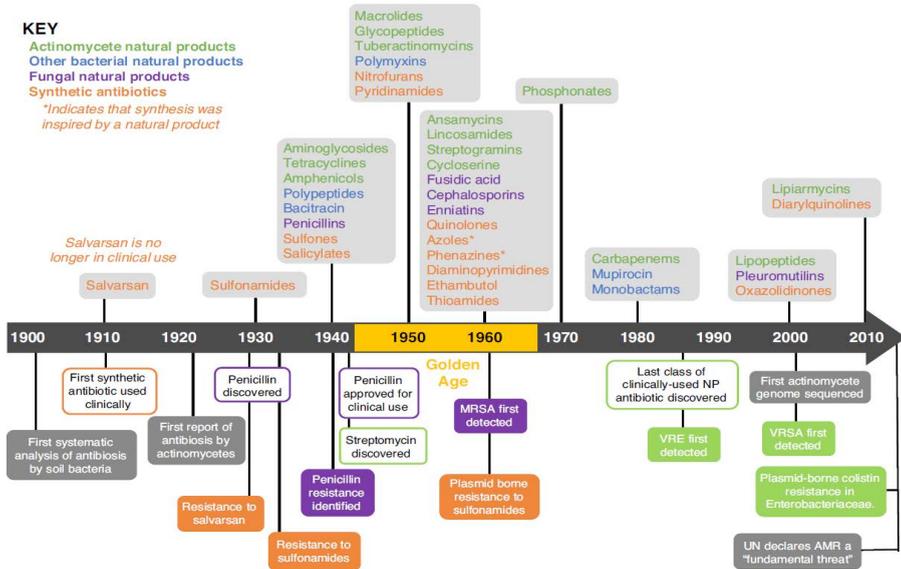
mortalitas terutama pada LMIC.

Di Sumatera Barat penelitian dalam pengendalian infeksi dan penggunaan antibiotik rasional dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Spesimen MDRO pada pasien rawat inap, ICU dan rawat jalan selama tahun 2021 ditemukan sebanyak 39,2% atau 2238 spesimen, dengan rincian yaitu ESBL *Klebsiella* ditemukan sebanyak 12,2% dengan persentase terbanyak di rawat inap, ESBL *E. coli* sebanyak 8,6%, *Carbapenem Resistance Acinetobacter Baumainii* (CRAB) sebanyak 7,4%, *Carbapenem Resistance Enterobacteriae* (CRE) *E.coli* 1,4% dan CRE *Klebsiella pneumonia* 3,6%, *Carbapenem Resistance Pseudomonas Aeruginosa* (CRAP) 3,2% dan MRSA 3,3%.

BAB II ANTIBIOTIK

2.1. Sejarah Antibiotik

Penggunaan antibiotik untuk mencegah penyakit sudah berkembang di masa milenial, tuam tradisional dari roti yang berjamur digunakan untuk menangani luka terbuka di Serbia, China, Yunani dan Mesir lebih dari 2000 tahun yang lalu. Resep *Anglo-Saxon* dari 1000 tahun yang lalu juga baru-baru ini terbukti dapat membunuh *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Tetapi perkembangan obat anti infeksi dan konsep yang mendasari kemoterapi dicetuskan oleh Paul Ehrlich, yang mengembangkan *pro-drug* salvarsan berbahan dasar arsenik sintetik dan neo-salvarsan pada 100 tahun yang lalu untuk menangani *Treponema pallidum* yaitu agen penyebab sifilis.



Gambar 2.1 Timeline munculnya kelas baru antibiotik per dekade
(Sumber : Hutchings, *et al*, 2019)

Gambar 2.1 merepresentasikan salah satu gambaran sistematis dalam penemuan obat dengan menggunakan bahan sintetik dan terinspirasi dari hasil kerja Ehrlich dalam pewarnaan spesifik terhadap sel bakteri. Salvarsan kemudian diungguli oleh *prodrug* sulfonamide yaitu Protonsil, yang ditemukan oleh Gerhard Domagk, seorang bakteriologis di Bayer yang menggunakan obat tersebut untuk mencegah amputasi pada lengan anaknya. Sulfonamide merupakan antimikroba spektrum luas yang benar-benar efektif secara klinis dan masih digunakan hingga sekarang. Tetapi Penisilin kemudian mengungguli penggunaan sulfonamide, setelah ditemukan oleh Alexander Fleming pada tahun 1928 dari suatu makanan Petri yang terkontaminasi.

Penisilin kemudian dimurnikan oleh Norman Heatley, Howard Florey, Ernst Chain dan sejawat di Oxford, yang berperan dalam berkembangnya penisilin sebagai obat. Dorothy Hodgkin merupakan penemu struktur beta-laktam pada penisilin di tahun 1945. Hal ini merupakan penemuan penting karena berkontribusi dalam perkembangan derivat semi-sintetik untuk melewati resistensi penisilin.

Antibiosis antara mikroba telah dideskripsikan dengan jelas sebelum penisilin ditemukan, termasuk oleh Louis Pasteur, yang menyatakan bahwa mikroba dapat mengeluarkan bahan yang dapat membunuh bakteri lain. Produksi bahan-bahan yang bersifat *diffusible* dan tahan panas oleh bakteri dilaporkan pada abad ke-20, dan kegunaannya dalam melawan agen infeksi telah dieksplorasi. Penggunaan antibiotik secara klinis pertama kali dilaporkan pada tahun 1900, dimana Emmerich dan Low menggunakan ekstrak dari *Pseudomonas aeruginosa* (yang kemudian dikenal sebagai *Bacillus pycyanus*) untuk mengobati ratusan pasien dan pycocyanase digunakan hingga 1910. Pycocyanase bersifat aktif melawan banyak patogen dan dulunya disalahartikan sebagai sebuah enzim. Pycocyanase pada dasarnya merupakan campuran dari pycocyanin, fenazin dan 2-alkyl-4-hydroxy-quinolones.

Penemuan terhadap penisilin, tirosidin, dan laporan lain tentang produksi bahan antimikroba membuat Selman Waksman memulai penelitian sistematis tentang mikroba sebagai produsen dari bahan antimikroba di tahun 1930. Waksman mendefinisikan antibiotik sebagai 'suatu bahan yang dibuat oleh mikroba untuk menghancurkan mikroba lain' dan berperan penting dalam identifikasi Actinomyceta

sebagai produsen bahan antimikroba. Waksman menemukan berbagai antibiotik yang terbuat dari actinomyceta, termasuk neomisin dan streptomisin, agen aktif pertama dalam melawan kuman tuberkulosis. Penemuan Waksman mengidentifikasi genus *Streptomyces* sebagai produsen prolifrik dari *natural products* (NP), atau metabolit sekunder, yaitu bahan yang tidak dibutuhkan dalam pertumbuhan, perkembangan atau reproduksi normal dari suatu organisme di laboratorium. Kebanyakan NP streptomikota bersifat aktif melawan bakteri, jamur, virus, nematoda dan serangga dan juga telah dikembangkan sebagai anti-kanker dan obat immunosupresan.

Hasil kerja Waksman menginisiasi penemuan antibiotik Golden Age di tahun 1940-1960. Sebagian besar antibiotik ini masih digunakan secara klinis tetapi efektifitasnya telah berkurang akibat peningkatan AMR. Faktanya, penemuan berbagai kelas antibiotik NP yang cepat dan relatif mudah dalam jangka pendek mendorong penggunaan berlebihan dari obat-obat ini. Hal ini didorong dengan penurunan penemuan antibiotik dari tahun 1970 ke atas, menyebabkan hanya sedikit antibiotik baru yang masuk dalam uji coba klinis. Sehingga, sebagian besar antibiotik pada uji klinis di masa kini merupakan derivat/turunan dari antibiotik NP atau sintetik yang telah ditemukan sebelumnya, dan bukan merupakan kelas baru dari antibiotik.

Dari seluruh antibiotik yang ditemukan antara 1945 hingga 1978, 55% merupakan genus *Streptomyces*. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan mengapa mikroba tanah dapat membuat banyak NP bioaktif. Penjelasan yang paling mungkin ialah bahwa mereka memiliki fungsi yang beragam, yaitu berperan sebagai senjata kimia untuk membunuh lawannya di dalam tanah baik sebagai proteksi (defensif) ataupun predasi (ofensif), sebagai molekul perantara dengan lingkungan sekitar atau sebagai mediator interaksi dengan host eukariotik seperti serangga dan tanaman.

2.2. Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotik bisa bersifat bakterisidal (membunuh bakteri) dan bakteristatik (menghambat perkembangbiakan bakteri). Antibiotik dapat dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas bakterinya. Berdasarkan mekanisme kerja spesifik, antibiotik dikelompokkan menjadi bakteristatik dan bakterisidal. Antibiotik yang bersifat bakteristatik seperti gliklisiklin

(tigesiklin), tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklin), linkosamid (clindamisin), makrolid (azitromisin, klaritromisin, eritromisin), oxazolidindion (linezolid) dan sulfonamid (sulfametoxazol), sedangkan antibiotik yang bersifat bakterisidal adalah aminoglikosida (tobramisin, gentamisin, amikasin), betalaktam (amoksisiklin, sefazolin, meropenem), fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), glikopeptida (vankomisin), lipopeptida siklik (daptomisin), nitroimidazole (metronidazol)

Tabel 2.1 Klasifikasi antibiotik

BETA LACTAMASE	Penicillins Cephalosporins Carbapenem Monobactam
Penisilin	
Natural Penicillin	Penicillin G Aqueous penicillin G Procaine penicillin G Benzathine penicillin G Penicillin V
Aminopenicillins	Ampicillin Amoxicillin
Penicillinase-resistant-penicillins	Methicillin Nafcillin Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin
Antipseudomonal penicillins	Carbenicillin Ticarcillin Piperacillin
Sefalosporin	
Bakterisidal: menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui inhibisi kompetitif pada enzim transpeptidase	

1st generation	Cefazolin Cephalexin
2nd generation	Cefoxitin Cefaclor Cefuroxime
3rd generation	Ceftriaxone Cefotaxime Ceftazidime Cefepime (4th generation)
Beta-lactamase Inhibitors (bactericidal: blocking cross linking)	Clavulanic Acid Sulbactam Tazobactam
Carbapenems	Imipenem (+ cilastatin) Meropenem Doripenem Ertapenem
Monobactam	Aztreonam
Inhibitor dinding sel lainnya	
Vancomycin q (bactericidal:disrupts peptio-glycan cross-linkage)	Vancomycin
Polymyxins	Polymyxin B Polymyxin E
Bacitracin	Bacitracin
INHIBISI SINTESIS PROTEIN	
Subunit ribosomal Anti-30S	
Aminoglycosides (bactericidal: irreversible binding to 30S)	Gentamicin Neomycin Amikacin Tobramycin Streptomycin

Tetracyclines (bacteriostatic: blocks tRNA)	Tetracycline Doxycycline Minocycline Demeclocycline
Subunit ribosomal Anti-50S	
Macrolides (bacteriostatic: reversibly binds 50S)	Erythromycin Azithromycin Clarithromycin
Chloramphenicol (bacteriostatic)	Chloramphenicol
Lincosamide (bacteriostatic: inhibits peptidyl transferase by interfering with amino acyl-tRNA complex)	Clindamycin
Linezolid (variable)	Linezolid
Streptogramins	Quinupristin Dalfopristin
INHIBITOR SINTESIS DNA	
Fluoroquinolon	
Bakterisidal: menghambat enzim girase DNA, menghambat sintesis DNA	
1st generation	Nalidixic acid
2nd generation	Ciprofloxacin Norfloxacin Enoxacin Ofloxacin Levofloxacin
3rd generation	Gatifloxacin
4th generation	Moxifloxacin Gemifloxacin
INHIBITOR DNA LAINNYA	

Metronidazole (bactericidal: metabolic biproducts disrupt DNA)	Metronidazole (Flagyl)
INHIBITOR SINTESIS RNA	
Rifampin (bactericidal: inhibits RNA transcription by inhibiting RNA polymerase)	Rifampin
INHIBITOR SINTESIS ASAM MIKOLAT	
Isoniazid	Isoniazidz
INHIBITOR SINTESIS ASAM FOLAT	
Trimethoprim/Sulfonamides (bacteriostatic: inhibition with PABA)	Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SMX) Sulfisoxazole Sulfadiazine
Pyrimethamine	Pyrimethamine

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan kemampuan antibakteri terhadap spektrum bakterinya. Pada table 2.3 dipaparkan lebih lanjut tentang pembagian antibiotik berdasarkan kelas ini.

Tabel 2.3 Penggolongan antibiotik berdasarkan kemampuan antibakteri terhadap gram-positif dan gram-negatif.

Kelompok	Antibiotik
Gram positif	Dapsomisin; Klindamisin; Linkomisin; Makrolid (azitromisin, eritromisin dan klaritromisin); Penisilin (benzatil benzil penisilin, dikloksasilin, fenoksimetil penisilin, kloksasilin, prokain benzil penisilin, nafsilin, oksasilin); Sefalosporin generasi 1 (sefadroksil, sefaleksin, sefalotin, sefazolin) Tetrasiklin dan doksisisiklin; Teikoplanin; Vankomisin.
Gram Negatif	Aztreonam; Aminoglikosida; Kolistin; Polimiksin B; Selafosporin generasi kedua (sefaklor, sefoksitin, cefotetan, sefuroksim).
Gram-positif dan gram-negatif	Ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin, amoksisilin-asam klavulanat; Flurokuinolon (levofloxacin; moksifloksasin; ciprofloxacine); Fosfomisin; Karbapenam (doripenam, imipenam, meropenem, ertapenam); Kloramfenikol; Kotrimoksazol, nitrofurantoin; Piperasilin, piperasilin-tazobaktam, dan titarisilin (baik untuk <i>pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Sterptococcus</i> dan <i>Enterococcus</i>)'

Sefalosporin generasi ke 3 (sefdinir, sefiksिम, sefoperazon, sefotaksim, sefpodoksim, seftazidim, seftriakson);
Sefepim;
Tigesiklin (kurang aktif untuk *Psuedomonas* dan *Proteus*).

Beberapa antibiotik memperlihatkan aktivitas antibakteri yang khusus, yaitu :

- Sulfonamid efektif terhadap *Nocardia spp*, *Chlamydia spp*, dan beberapa protozoa.
- Metronidazol efektif terhadap bakteri anaerob gram-positif dan gram-negatif.
- INH, etambutol, pirazinamid, rimfampisin, streptomisin, dapson, azitromisin/klaritromisin efektif terhadap mikobakteri.
- Kolistin efektif terhadap *Acinetobacter spp* dan *Pseudomonas spp* tapi tidak efektif terhadap *Proteus*, *Serratia*, *Providentia*, *Burkholderia*, *Stenotrophomas*, Kokus gram-positif, atau anaerob.
- Kelompok tetrasiklin efektif terhadap bakteri atipikal, *Rickettsia*, *Spirochaeta*.
- Kelompok makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin) efektif terhadap bakteri atipikal, *Haemophilus influenza*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium avium*.
- Trimetoprim/sulfametoksazol efektif terhadap *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Listeria*, *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*), *Toxoplasma gondii*.
- Klindamisin efektif terhadap kokus gram-positif, kuman anaerob, dan *Plasmodium spp*.

2.3 Mekanisme Kerja Antibiotik

Antibiotik pada umumnya bekerja melalui 5 proses utama, yaitu menghambat sintesis dinding sel, merusak fungsi sel membran, menghambat sintesis protein, menghambat sintesis asam nukleat, dan menghambat jalur metabolic/enzim bakteri.

a. Menghambat sintesis dinding sel

Dinding sel bakteri merupakan suatu makromolekul elastis yang berperan penting dalam mempertahankan bentuk sel bakteri dan memproteksi bakteri dari lisis akibat tingginya tekanan osmotik intraselular. Peptidoglikan merupakan komponen utama pada dinding sel bakteri yang terdiri dari rantai glikan panjang *N-acetylglucosamine* (GlcNAc) and *N-acetylmuramic acid* (MurNAc) yang berikatan silang dengan peptida pendek (4 asam amino) dengan bantuan transpeptidase dan karboksipeptidase, atau yang biasa dikenal sebagai *Penicillin-binding protein* (PBP). Barrier fisik ini merupakan target utama dari beberapa antibiotik seperti β -laktam dan glikopeptida. Obat antibakteri yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri yaitu β -laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam) dan glikopeptida (vankomisin dan teikoplanin).

b. Merusak fungsi sel membran

Sel bakteri dilapisi oleh membran plasma dan dinding sel. Dinding sel bakteri memiliki fungsi utama melindungi sel dari tekanan internal. Dinding sel bakteri terdiri dari peptidoglikan yang terletak di luar membran sitoplasma dan dianggap sebagai barrier permeabilitas kecuali untuk molekul berukuran kecil.

Molekul antibiotik polimiksin memiliki muatan positif dan menarik bakteri yang bermuatan negatif (akibat adanya peptidoglikan dan lipopolisakarida (LPS) pada membran luar). Molekul polimiksin akan berikatan dengan sel membran bakteri sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran dan kerusakan struktur dinding sel bakteri. Perubahan ini akan menyebabkan ketidakseimbangan osmotik dan pengeluaran molekul sel, masuknya cairan secara cepat ke dalam sel, menghambat proses respirasi sel sehingga terjadilah kematian sel.

c. Menghambat sintesis protein

Sintesis protein merupakan proses biologis yang kompleks dan penting dimana setiap sel akan mensintesis protein spesifik. Sintesis protein terdiri dari proses transkripsi dan translasi yang dibagi lagi menjadi 4 langkah yaitu inisiasi, elongasi, terminasi dan *recycling*. Antibiotik yang menghambat sintesis protein bekerja karena adanya perbedaan struktural pada ribosom dan ribosom eukariotik. Sehingga, antibiotik ini dapat menghambat pertumbuhan bakteri secara selektif, biasanya pada subunit 30S dan subunit 50S pada ribosom bakteri 70S.

Antibiotik yang bekerja menghambat subunit 30S yaitu makrolid, aminoglikosida dan tetrasiklin. Antibiotik ini memiliki kelompok karbohidrat grup positif sehingga ketika masuk ke dalam sel bakteri, mereka akan berikatan dengan membran plasma yang bermuatan negatif sehingga kemudian terjadi difusi. Antibiotik ini akan menyebabkan mistranslasi pada sintesis protein. Sedangkan antibiotik yang bekerja menghambat subunit 50S yaitu kloramfenikol.

d. Menghambat sintesis asam nukleat

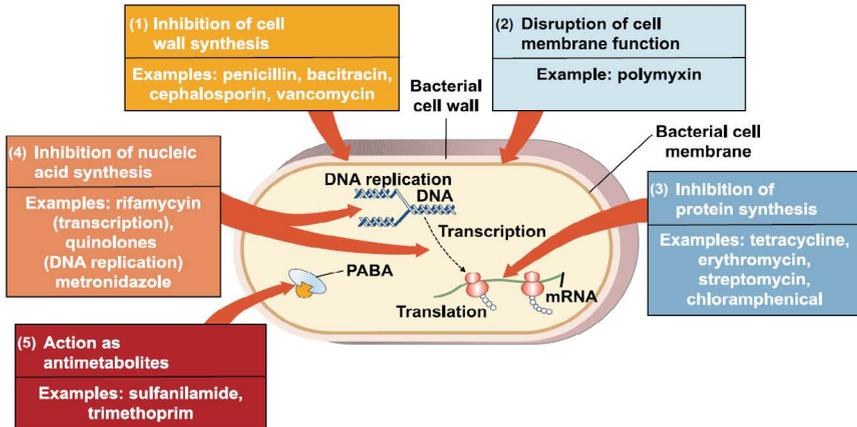
Sintesis DNA bakteri membutuhkan sekelompok enzim kunci yang disebut sebagai topoisomerase. Enzim ini kemudian dikategorikan ke dalam tipe IA dan dibagi menjadi Topo I dan Topo III, serta tipe IIA yang dibagi menjadi DNA 5 Gyrase dan Topo IV. Kekurangan pada enzim ini akan menyebabkan pembentukan DNA yang abnormal.

Fluoroquinolon merupakan antibiotik spektrum luas yang berguna untuk melawan bakteri gram positif, gram negatif serta bakteri anaerob. Fluoroquinolon berfungsi sebagai inhibitor enzim DNA gyrase pada bakteri negatif, yang berperan dalam inisiasi replikasi DNA dan sebagai inhibitor enzim topo IV pada bakteri gram positif, yang berperan dalam segregasi sel anak (dekatenasi).

e. Menghambat jalur metabolik/enzim bakteri

Sel eukariotik mengambil folat melalui sistem transpor aktif dan mikroorganisme membutuhkan folat dalam jalur sintesis *de novo*. Hal ini membuat jalur biosintesis folat menjadi target yang baik dalam pembuatan antibiotik. Sulfonamid akan menghambat *para-aminobenzoic acid* (PABA) yang berfungsi

dalam proses sintesis folat bakteri. Sulfonamid memiliki struktur yang serupa dengan PABA dan berfungsi sebagai penghambat kompetitif untuk mencegah pertumbuhan bakteri dengan mengonsumsi folat yang ada. Antibiotik diaminopiridin (contoh: trimetoprim) telah digunakan sebagai penghambat dihidrofolat reduktase (DHFR) yang merupakan enzim terakhir dalam jalur sintesis.



Gambar 2.2 Mekanisme utama fungsi antibiotik
(Sumber : Romo, *et al*, 2019)

BAB III

RESISTENSI ANTIBIOTIK

3.1 Penggunaan Antibiotik Rasional

Penggunaan antibiotik secara rasional dikenal dengan penatagunaan antibiotik (*antibiotics stewardship*) yang bertujuan untuk meningkatkan *outcome* pasien melalui perbaikan kualitas penggunaan antibiotik yang meliputi penegakan diagnosis, pemilihan jenis antibiotik, dosis, interval, rute dan lama pemberian antibiotik. Pengendalian penggunaan antibiotik dilakukan dengan cara pengelompokan antibiotik dalam kategori AWARe : *ACCESS*, *WATCH*, dan *RESERVE*.

Tabel 3.1 Pengelompokan antibiotik Kategori *ACCESS*, *WATCH*, dan *RESERVE* (AWARe).

Kategori ACCESS		Kategori WATCH	Kategori Reserve
Amoksisilin	Primetamin	Amikasin	Azetronam
Ampisilin	Prokain penisilin	Azitromisin	Dapsomisin
Amoksisilin- asam klavulanat	Sefadroksil	Fosfomisin	Golongan karbapenem
Ampisilin sulbaktam	Sefaleksin	Klaritromisin	Kontrimoksazol inj
Benzatin benzil penisilin	Sefazolin	Levofloxacin	Linezolid
Doksisiklin	Siprofloksasin PO	Moksifloxacin	Nitrofurantoin
Eritromisin	Spiramisin	Netilmisin	Piperasilin-tazobaktam
Fenoksimetil penisilin	Streptomisin	Ofloksasin	Polimiksin B
Gentamisin	Sulfadiazine	Sefiksim	Polimiksin E
Kanamisin	Tetrasiklin	Sefoperazom-sulbaktam	Sefepim
Klindamisin (oral)	Tiamfenikol	Sefotaksim	Sefpirom
Kloksasilin	Ko-trimoksazol oral	Sefpodoksim proksetil	Seftarolin

Kloramfenikol	Seftazidim	Teicoplanin
Metronidazole	Seftriakson	Tigesiklin
Oksitetrasiklin inj	Sefuroksim	Vankomisin
	Siprofloksasin Inj	Seftolozane-tazobaktam
		Seftazidime avibaktam

Pada tatalaksana kasus infeksi, keputusan untuk memberikan antibiotik harus memenuhi prinsip tepat diagnosis, tepat pasien, tepat jenis antibiotik, tepat regimen dosis, serta waspada efek samping dan interaksi obat.

Pada prakteknya antibiotik dapat digunakan sebagai terapi terapeutik dan profilaksis. Penggunaan antibiotik terapeutik dibedakan atas terapi empiris dan definitif. Terapi antibiotik empiris adalah pemberian antibiotik pada kasus infeksi atau yang diduga infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya dan pola kepekaannya. Pemilihan antibiotik pada terapi empiris berdasarkan penelitian sebelumnya yang sudah memetakan pola kuman tersering pada kasus-kasus serupa. Kemudian dilakukan pemeriksaan mikrobiologi sehingga pada kasus tersebut ditemukan bakteri penyebab dan dapat dilakukan de-eskalasi antibiotik menjadi antibiotik definitif. Terapi antibiotik definitif adalah pemberian antibiotik yang dipilih berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi sehingga sudah diketahui bakteri penyebab dan pola kepekaannya. Antibiotik diberikan adalah antibiotik berspektrum sempit untuk mengurangi tekanan seleksi dan menurunkan resiko resistensi.

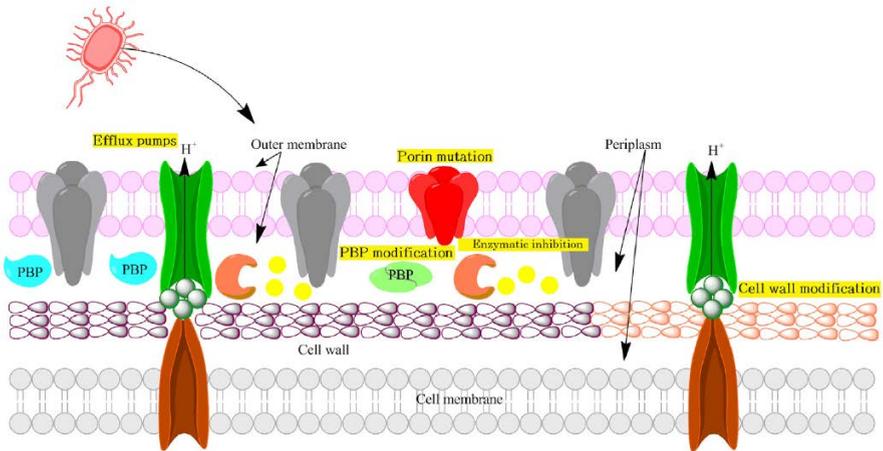
Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan sebelum, saat, dan setelah prosedur operasi untuk mencegah terjadinya komplikasi infeksi atau infeksi daerah operasi (IDO). Penggunaan antibiotik profilaksis bertujuan mencegah kolonisasi atau perkembangan bakteri yang masuk ke jaringan target operasi. Pemberian antibiotik profilaksis dilakukan sebelum, selama prosedur operasi dan paling lama 24 jam pasca operasi. Diberikan pada prosedur operasi bersih dan bersih terkontaminasi.

Pemberian antibiotik profilaksis juga bisa diberikan pada kasus non bedah seperti pada kasus febril neutropenia, pasien HIV, profilaksis endokarditis pada prosedur pencabutan gigi, pasien sirosis

hepatitis dengan perdarahan gastrointestinal akut, pasien *peritoneal dialysis* dan lain sebagainya.

3.2 Mekanisme Resistensi Antibiotik

Terdapat banyak mekanisme terjadinya resistensi bakteri, 5 yang paling sering di antaranya adalah: inhibisi enzim, modifikasi *penicillin-binding protein* (PBP), mutasi porin, pompa efluks, dan perubahan target.



Gambar 3.1 Mekanisme utama resistensi bakteri.

(Sumber : Oliveira, *et al*, 2016)

a. Inhibisi enzim/inaktivasi agen antimikroba

Mekanisme paling sering terkait resistensi bakteri ialah inhibisi enzim. Terdapat dua cara bakteri dapat menginaktivasi obat, yaitu degradasi obat secara langsung, atau dengan menambahkan kelompok kimia ke dalam obat. Pengikatan secara langsung dari enzim bakteri ke antibiotik dan disintegrasinya terjadi karena aksi hidrolitik dari antibiotik. Inaktivasi obat melalui perpindahan kelompok kimia ke dalam obat biasanya dengan menggunakan acyl, fosforil, thiol, nukleotidil, ADP-ribosyl, glikosil.

Pada modifikasi enzim, penambahan kelompok asetil, adenil, atau fosfat dari bakteri ke lokasi spesifik dari antibiotik

terjadi untuk melakukan perubahan secara kimiawi dan menginaktivasi agen antimikroba, sehingga bakteri tidak dapat berikatan ke lokasi target. Contoh, fosforilasi dan adenilasi biasanya terjadi pada golongan makrolid, sedangkan asetilasi biasanya terjadi pada aminoglikosida, kloramfenikol, streptogamin dan fluoroquinolon.

b. Modifikasi PBP

Penicillin-binding protein merupakan protein penting yang terlibat dalam pembentukan peptidoglikan, struktur utama pembentuk dinding sel bakteri. Enzim ini mengkatalisasi rantai glikan (transglukosilasi) dan bereaksi silang antara rantai glikan (transpeptidasi). Lokasi aktif transpeptidase merupakan target dari agen β -laktam. Senyawa ini dapat meniru suatu dipeptida yang terdapat dalam peptidoglikan dan membentuk kompleks acyl-enzim yang sangat stabil dan menyebabkan terjadinya inaktivasi enzim.

c. Modifikasi porin

Bakteri gram negatif memiliki membran di luar dinding sel yang terdiri dari 2 lapisan lipid. Struktur utama dari lapisan ini adalah LPS, dan karena sifat hidrofobiknya, proses keluarnya material hidrofilik sangat sulit, sehingga dibutuhkan porin atau membran luar porin dalam membantu proses lewatnya protein ke dalam membran berlapis lipid tersebut.

Penurunan produksi porin merupakan salah satu karakteristik beberapa bakteri, seperti *P. aeruginosa* yang rentan terhadap agen β -laktam. Banyak penelitian menunjukkan tekanan yang dihasilkan akibat penggunaan antibiotik dalam jangka panjang merupakan faktor penting dari munculnya bakteri MDR, dan modifikasi porin merupakan faktor penting pada proses ini. Mekanisme tersering adalah penurunan ekspresi porin dan mutasi porin, yang dapat menghambat masuknya antibiotik ke dalam sel.

d. Pompa efluks

Bakteri memiliki kode genetik untuk terjadinya pompa efflux. Beberapa akan diekspresikan secara berurutan, sedangkan beberapa lagi akan terinduksi atau diekspresikan berlebihan dalam beberapa kondisi tertentu atau ketika substansi yang sesuai ditemukan. Fungsi pompa efflux adalah untuk mengeluarkan substansi toksik dari sel bakteri, dan banyak

pompa ini yang akan mengeluarkan komponen besar (pompa efflux MDR).

Sebagian besar bakteri memiliki jenis pompa efflux yang berbeda. Terdapat 5 kategori utama pompa efflux pada bakteri berdasarkan struktur dan sumber energinya yaitu: famili *ATP-binding cassette* (ABC), famili *multidrug and toxic compound extrusion* (MATE), *small multidrug resistance* (SMR), famili *major facilitator superfamily* (MFS), dan famili *resistance-nodulation-cell division* (RND).

e. Perubahan pada lokasi target antibiotik

Salah satu mekanisme dalam perkembangan resistensi terhadap β -laktam ialah dengan merubah struktur PBP untuk menurunkan ikatan antara antibiotik dan PBP. Penurunan kerentanan antibiotik pada *S. aureus* dan munculnya *Enterococcus* yang resisten terhadap glikopeptida akibat mutasi enzim transpeptidase merupakan masalah utama dalam kesehatan.

Pada antibiotik aminoglikosida, salahsatu metode resistensi terseing adalah perubahan target pada antibiotik. Adanya mutasi di gen *rrs*, yang memengaruhi 16S pada lokasi A ribosom. Tetapi mutasi ini tidak sering ditemukan dan hanya pernah terlihat pada *mycobacteria tuberculosis*.

Multi-drug resistance merupakan resistensi yang didapat pada bakteri yang terjadi karena beberapa mekanisme seperti perubahan membran (baik karena penurunan *uptake* obat ataupun peningkatan efflux), inaktivasi obat maupun modifikasi obat. Bakteri Gram negatif merupakan salah satu MDR yang menghambat efektifitas berbagai macam antibiotik yang banyak digunakan secara klinis. Mekanisme terbanyak dalam MDR adalah metode membran yang permeabel.

3.3 Multi Drug Resistance Organism (MDRO)

Multi Drug Resistance Organism (MDRO) adalah mikroorganisme yang resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik. Bakteri yang termasuk MDRO adalah *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae* (ESBLs), *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), dan *Carbapenem-resistant*

Enterobacteriaceae (CRE).

WHO mengeluarkan daftar patogen MDRO prioritas berdasarkan tingkat urgensinya. Daftar tersebut secara khusus menyoroti ancaman bakteri yang memiliki kemampuan bawaan untuk menemukan cara baru untuk menolak pengobatan dan dapat meneruskan materi genetik yang memungkinkan bakteri lain juga menjadi resisten terhadap antibiotik. WHO membagi menjadi 3 prioritas, yaitu:

A. Prioritas kritikal

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

B. Prioritas tinggi

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter spp.*, fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

C. Prioritas medium

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

3.4 Pengendalian Resistensi Antibiotik

Strategi untuk meningkatkan penggunaan antibiotik secara rasional dapat dilakukan dengan beberapa cara seperti:

3.4.1 Strategi di rumah sakit

Pencegahan penyebaran mikroba resisten di rumah sakit dilakukan melalui upaya Pencegahan Pengendalian Infeksi (PPI) dan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA). Pasien yang terinfeksi atau membawa koloni mikroba resisten dapat menyebarkan

mikroba tersebut ke lingkungan, sehingga perlu dilakukan upaya membatasi terjadinya transmisi mikroba tersebut, terdiri dari 4 (empat) upaya yaitu meningkatkan kewaspadaan standar (standard precaution), melaksanakan kewaspadaan transmisi, dekolonisasi serta tata laksana Kejadian Luar Biasa (KLB) mikroba multiresisten atau Multidrug-Resistant Organisms (MDRO)

3.4.2 Antimicrobial stewardship (AMS)

Pada tahun 2007, *the Infectious Disease Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America* mengeluarkan panduan tentang cara pengembangan program institusional dalam menguatkan *antimicrobial stewardship*. Terdapat 3 tujuan dalam program ini yaitu mendapatkan hasil klinis terbaik pada pasien yang menjalani pengobatan dengan antibiotik dengan kondisi *cost-effective*, meminimalisir risiko kejadian yang tidak diharapkan dan interaksi antar obat yang berhubungan dengan penggunaan antibiotik serta memperpanjang masa hidup dari antibiotik yang telah ada dengan menurunkan tekanan dalam pemilihan antibiotik yang dapat mempercepat terjadinya resistensi.

3.4.3 Strategi dalam kondisi rawat jalan

Mayoritas peresepan antibiotik dilakukan di layanan primer. Panduan *antibiotic stewardship* bagi pasien rawat jalan telah ada, dan ditujukan pada klinisi, spesialis dan doktergigi di layanan primer serta ruang emergensi, fasilitas kronik dan sistem layanan kesehatan. Panduan ini berisi tentang daftar situasi dimana penggunaan antibiotik dapat dioptimalkan. Contohnya, infeksi saluran napas bukan merupakan indikasi tatalaksana antibiotik empiris, dan diagnosis yang tepat dari infeksi streptokokus harus didabatkan sebelum pemberian antibiotik (misalnya kasus faringitis pada anak). Usaha lebih lanjut harus dilakukan untuk menjelaskan alasan antibiotik belum atau tidak diindikasikan, dan untuk kebutuhan pasien ketika diberikan tatalaksana alternatif.

3.4.4 Profilaksis non-antibiotik

Pencegahan non-antibiotik merupakan strategi untuk membatasi infeksi dan mengontrol resistensi, yang terdiri dari pilihan imunogenik, nonimunogenik dan mikrobiologi. Pilihan imunogenik yaitu vaksin

yang bekerja melawan organisme MDR dan imunostimulan. Pilihan nonimunogenik dan mikrobiologi dapat berperan penting pada pasien usia lanjut dan pasien dengan kondisi *immunocompromised*. Pilihan nonimunogenik pada pasien dengan infeksi saluran kemih seperti estrogen vaginal pada pasien wanita post-menopause, garam methenamine, dan D-mannose. Penggunaan estrogen oral, probiotik, suplemen *cranberry* dan asam askorbat serta intravesika non-antibiotik dalam pencegahan ISK masih belum terbukti secara pasti.

BAB IV

INFEKSI AKIBAT BAKTERI PENGHASIL EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL)

4.1 Definisi

Antibiotik betalaktam adalah golongan antibiotik yang mempunyai komponen cincin betalaktam yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui proses penghambatan karboksipeptidase dan transpeptidase dimana kedua enzim ini berperan dalam proses sintesis dinding sel disebut juga PBP. Beta-laktamase adalah suatu enzim yang diproduksi oleh beberapa bakteri dimana menghasilkan resistansi terhadap antibiotik betalaktam. Betalaktam bekerja dengan mekanisme menghambat sintesis dinding sel yang nantinya akan menyebabkan kematian sel dikarenakan ketidakseimbangan osmotik yang disebabkan kegagalan sintesis dinding sel. Antibiotik golongan betalaktam terdiri dari 4 jenis yaitu Penisilin, Sefalosporin, Monobactam, dan Carbapenem.

ESBL adalah sebuah kelompok enzim dengan mediator plasmid yang diproduksi oleh mikroorganisme atau bakteri yang dapat menyebabkan infeksi yang resisten terhadap antibiotik golongan betalaktam. ESBL telah ditemukan di banyak *enterobacterales* serta di *pseudomonas aeruginosa*. ESBL secara biokimia memiliki kemampuan untuk menghidrolisis antibiotik betalaktam spektrum luas akan tetapi dapat dihambat mekanisme kerjanya oleh inhibitor beta-laktamase. Antibiotik yang dapat dihidrolisis oleh ESBL diantaranya Penisilin, Aztreonam, serta Sefalosporin generasi pertama, kedua, ketiga dan keempat, namun tidak dapat mempengaruhi antibiotik Cephamecins, Moxalactam, dan Carbapenems. Selain itu, ESBL dapat dihambat oleh inhibitor beta-laktamase, seperti Asam klavulanat, Tazobactam, dan Sulbactam. Organisme penghasil ESBL juga dapat menginduksi resistensi terhadap beberapa antibiotik non betalaktam termasuk Aminoglikosida, Quinolones, dan Trimethoprim sulfamathoxazoles.

Enzim ESBL yang paling penting adalah varian dari *Temoneira* (TEM) dan *sulphydryl reagent variable* (SHV) yang memiliki asam amino yang menyebabkan perubahan profil substrat mereka yang menyebabkan resistensi terhadap golongan sefalosporin. Dengan meluasnya penggunaan *DNA sequencing* untuk mengidentifikasi gen

beta-laktamase dalam isolat klinis, beberapa varian dari enzim TEM dan SHV telah teridentifikasi. Castenheira et al (2021) mengemukakan sampai saat ini 243 varian TEM dan 228 varian SHV telah diidentifikasi, meskipun tidak semua memiliki fenotipe ESBL.

4.2 Mekanisme Resistensi

Strain bakteri memiliki berbagai jenis mekanisme dalam proses resistensi antibiotik seperti proses inaktivasi antibiotik. Inaktivasi antibiotik dapat terjadi dengan proses hidrolisis dan proses redoks. Banyak antibiotik memiliki ikatan kimia seperti amida dan ester yang rentan secara hidrolitik. Beberapa enzim dari bakteri diketahui merusak aktivitas antibiotik. Enzim ini sering diekskresikan pada bakteri ESBL dengan menyebabkan resistensi terhadap semua Penisilin, Sefalosporin generasi ketiga misalnya Ceftazidime, Cefotaxime, dan Ceftriaxone dan Aztreonam, tetapi tidak untuk Cephamycins Cefoxitin dan Cefotetan dan Carbapenem.

Fenomena resistensi pada ESBL umumnya disebabkan dua faktor utama, pertama, antibiotik itu sendiri yang memberikan tekanan selektif yang mendominasi penyebab terjadinya ESBL serta faktor penting kedua yaitu gen. Tekanan selektif ialah keadaan yang terjadi penggunaan antibiotik baik tepat maupun tidak tepat yang memicu bakteri tertentu bertahan dan berevolusi. Penemuan resistensi antibiotik pada isolat klinis di rumah sakit sebenarnya memperingatkan para klinisi tentang penggunaan obat-obatan tertentu. Dalam hal ini, penemuan unsur resistensi baru pada bakteri, misalnya, pada bakteri komensal dapat meramalkan resistensi yang akan terjadi di masa depan pada patogen pada isolat klinis rumah sakit maupun komunitas.

4.3 Klasifikasi

Bakteri ESBL memiliki sifat biokimia menghidrolisis antibiotik betalaktam spektrum luas dan penghambat Klavulanat. Gen yang mengkode enzim beta-laktamase ini dapat dikelompokkan menjadi beberapa jenis klasifikasi yang berbeda. Untuk klasifikasi beta-laktamase, yang paling terkenal dikembangkan oleh Bush et al (1995) yang mengklasifikasikan berdasarkan fungsinya. Pada klasifikasi Bush ini membagi beta-laktamase menjadi 4 grup dan beberapa grup kecil berdasarkan substrat dan kemampuan menghambat betalaktam.

Selain klasifikasi Bush, terdapat klasifikasi Ambler yang membagi berdasarkan molekular. Beta-laktamase terbagi secara molekular berdasarkan pada urutan asam amino dan nukleotidanya.

Tabel 4.1 Klasifikasi dari Beta-laktamase

<i>Ambler Class</i>	<i>Bush Group</i>	Karakteristik beta-laktamase	Jumlah enzim
C	1	Kromosomal enzim pada gram negative, tidak dihambat klavulanat	51
A	2a	Stafilokokal dan enterococcal penicillinases	23
	2b	Beta-laktamase spectrum luas termasuk TEM-1 dan SHV-1 terutama gram negative	16
	2be	ESBL	200
	2br	<i>Inhibitor-resistant TEM (IRT) betalactamase</i>	24
	2c	Enzim carbenicillin-hydrolising	19
	2d	Enzim cloxanicilin- hydrolising	31
	2e	Enzim sefalosporin oleh asam klavulanat	20
	2f	Inhibisi sefalosporin oleh asam klavulanat	4
B	3	Enzim carbapenem-hydrolising dihambat oleh asam klavulanat	24
		<i>Metallo-enzymes</i> hydrolase carbapenem and betalactam	
D	4	Enzim	9

Grup 2be dalam klasifikasi yang dikembangkan oleh Bush et al (1995) merupakan bakteri penghasil ESBL yang juga merupakan enzim yang dari kelas A dari klasifikasi Ambler. Selain grup 2be, terdapat bakteri penghasil ESBL lain seperti grup 1, grup 2b, grup 2br dan grup 3. Saat ini masih diteliti mengenai asam amino, nukleotida, molekul serta fungsinya.

4.4 Faktor Risiko

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah salah satu infeksi bakteri yang paling umum ditemukan. *Enterobacterium* golongan *Escherichia coli* (*E. coli*) ditemukan pada 70- 90 persen dari patogen penyebab ISK. Pengobatan antibiotik untuk infeksi ini sering bersifat empiris. Oleh karena itu, identifikasi faktor yang meningkatkan risiko ISK yang disebabkan oleh *E. coli* penghasil ESBL merupakan tantangan utama dalam mengoptimalkan pengobatan antibiotik empiris dan membatasi penyebaran resistensi antibiotik.

Infeksi yang disebabkan oleh ESBL menyebabkan tingkat mortalitas yang lebih tinggi daripada yang disebabkan oleh bakteri yang sensitif dengan antibiotik Betalaktam. Tingkat mortalitas dan tingginya morbiditas mungkin disebabkan terapi yang definitif sering tertunda karena pemeriksaan penunjang yang membutuhkan waktu akibatnya terdapat risiko signifikan yang terkait dengan terapi suboptimal, sehingga penting untuk mengidentifikasi faktor risiko bakteremia ESBL dan memulai terapi yang tepat sesegera mungkin. Faktor risiko infeksi bakteri akibat ESBL telah digunakan beberapa pusat kesehatan di dunia untuk mendeteksi ESBL secara dini dan mendapat terapi yang tepat dan cepat. Beberapa metode prediktor telah dirancang dan divalidasi untuk mengoptimalkan penggunaan antimikroba.

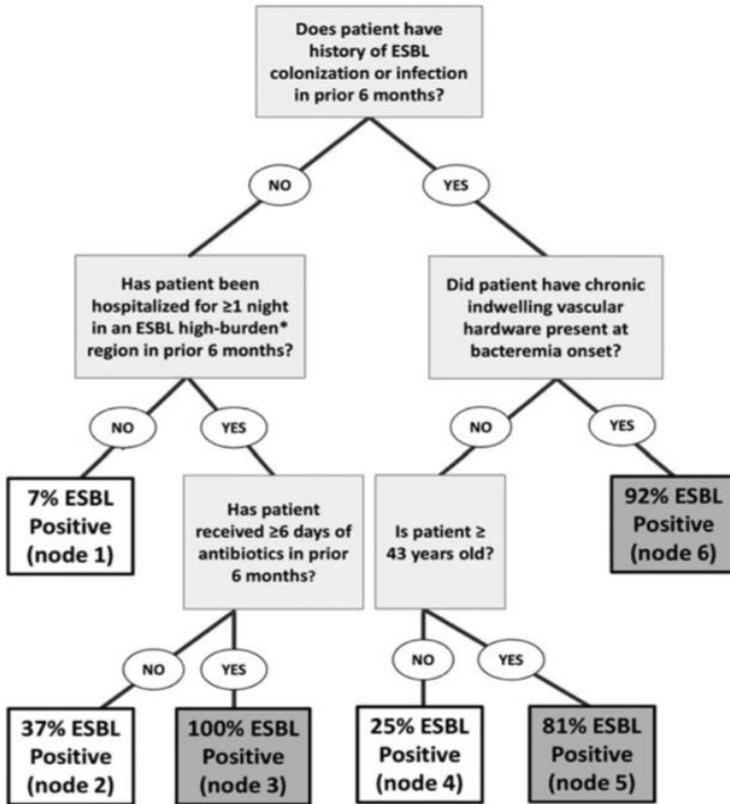
Tabel 4.2 Model Prediktor ESBL

M o d e l Prediktor	Variabel yang diukur	Interpretasi
Italian	Umur > 70 tahun	2
	Riwayat rawatan di rumah sakit < 12 bulan terakhir	3
	Rujukan dari RS lain	3
	Penggunaan betalaktam atau quinolone	2
	3 bulan terakhir	2
	Penggunaan kateter urin dalam 30 hari terakhir	>7
	Charlson comorbidity index score >4	
	Nilai prediksi positif	

Duke	Riwayat rawatan di rumah sakit < 12 bulan terakhir	2 4
	Rujukan dari RS lain	3
	Penggunaan betalaktam atau quinolone 3 bulan terakhir	5 2
	Penggunaan kateter urin dalam 30 hari terakhir	>7
	Penggunaan immunosupresan dalam 3 bulan terakhir	
	Nilai prediksi positif	
Hopkins	Umur > 42 tahun	
	Rawatan di rumah sakit dengan angka ESBL tinggi	
	Riwayat kolonisasi ESBL dalam 6 bulan terakhir	
	Penggunaan antibiotik lebih dari 5 hari dalam 6 bulan terakhir	
	Penggunaan kateter intravena	

Penilaian *Duke* memperhitungkan beberapa faktor risiko yang diidentifikasi termasuk mendapat terapi antibiotik dengan Betalaktam dan atau Fluoroquinolones selama 3 bulan terakhir, kondisi dalam rawat inap sebelumnya yaitu 12 bulan sebelum rawat inap sekarang, rujukan dari fasilitas kesehatan lain, riwayat kateterisasi urin selama 30 hari sebelum rawat inap sekarang dan usia 70 tahun atau lebih dan penggunaan immunosupresan. Penilaian *Duke* memiliki sensitifitas 58 persen dan spesifisitas 95 persen.

Penilaian *Hopkins* memasukkan 5 prediktor yaitu kateter vaskular sentral, usia ≥ 43 tahun, dan dalam 6 bulan sebelumnya terdapat riwayat kolonisasi/infeksi ESBL, rawat inap ≥ 1 malam di wilayah dengan infeksi ESBL tinggi, dan/atau ≥ 1 minggu mendapatkan terapi antibiotik. Penilaian ini menggunakan *decision tree* seperti dapat dilihat di gambar 2.2. Penilaian *Hopkins* memiliki sensitivitas dan spesifisitas adalah 51,0 persen dan 99,1 persen.



Gambar 4.1 *Decision tree* Penilaian Hopkins
(Sumber : Madrid-Morales, et al, 2021)

Penilaian *Italian* memperhitungkan beberapa faktor risiko yang diidentifikasi termasuk mendapat terapi antibiotik dengan Betalaktam dan atau Fluoroquinolone selama 3 bulan terakhir, kondisi dalam rawat inap sebelumnya yaitu 12 bulan sebelum rawat inap sekarang, rujukan dari fasilitas kesehatan lain, Skor Charlson lebih dari 4, riwayat kateterisasi urin selama 30 hari sebelum rawat inap sekarang dan usia 70 tahun atau lebih. Penilaian *Italian* memiliki sensitifitas 50 persen dan spesifisitas 95 persen.

4.5 Deteksi

Deteksi Enterobacteriales penghasil ESBL secara umum menggunakan metode fenotipik yang dilakukan di laboratorium mikrobiologi klinis. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) dan The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) mendukung pemeriksaan deteksi tersebut baik untuk skrining dan maupun konfirmasi untuk mendeteksi bakteri produsen ESBL.

Sepuluh tahun lalu CLSI dan EUCAST menganjurkan menurunkan suseptibilitas Sefalosporin dalam mengidentifikasi organisme penghasil ESBL, untuk mengurangi beban pengujian konfirmasi di laboratorium mikrobiologi menyebabkan perubahan data farmakokinetik dan farmakodinamik untuk distribusi MIC dan dari data hasil pemeriksaan menunjukkan peningkatan hasil pasien yang diobati dengan sefalosporin. Dengan penurunan breakpoint tersebut, rekomendasi untuk melakukan tes konfirmasi ESBL hanya untuk tujuan pengendalian epidemiologi atau pengobatan infeksi. Berdasarkan panduan ini, banyak laboratorium memperbarui breakpoint Sefalosporin dan akibatnya berhenti melakukan pengujian konfirmasi ESBL rutin. Dengan demikian, MIC dan interpretasi yang dilaporkan diuji untuk Penisilin, Sefalosporin dan Aztreonam tanpa mengidentifikasi mekanisme yang menyebabkan resistensi Sefalosporin generasi ketiga.

Metode fenotipik yang dapat digunakan ialah metode berbasis disc diffusion dan broth micro-dilution yang dapat mendeteksi bakteri yang memproduksi ESBL yang signifikan secara klinis. Pemeriksaan bakteri yang memproduksi ESBL melalui dua tahap proses yang melibatkan skrining dan konfirmasi bakteri yang memproduksi ESBL pada isolat. Skrining dan konfirmasi bakteri ESBL melewati pengujian bakteri terhadap berbagai antibiotik yaitu Cefpodoxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefotaxime dan Aztreonam. Pengujian dengan lebih dari satu antibiotik dilakukan untuk meningkatkan sensitifitas deteksi ESBL. Pemeriksaan bakteri dianjurkan menggunakan cefotaxime, karena mudah dipengaruhi oleh CTX-M dan ceftazidime. Kerentanan terhadap salah satu antibiotik seperti yang ditentukan oleh CLSI adalah syarat pengujian ESBL dan memerlukan pengujian konfirmasi fenotipik untuk mengkonfirmasi diagnostik.

Konfirmasi fenotipik produksi ESBL dapat dicapai dengan menggunakan berbagai metode, termasuk penggunaan metode disk

diffusion kombinasi sefalosporin/klavulanat, broth micro-dilution, metode double disc synergy (DDS) dan modifikasi metode ini, metode modified double disc synergy (MDDS), dapat mengkonfirmasi bakteri yang memproduksi ESBL dan juga membedakan bakteri memproduksi ESBL dan ekspresi berlebih dari bakteri dengan AmpC beta-laktamase.

Selain metode fenotipik, metode molekuler yang menargetkan gen ESBL spesifik telah dikembangkan dan diimplementasikan di laboratorium mikrobiologi klinis. Yang paling banyak digunakan termasuk panel sepsis yang tersedia secara komersial, dilakukan dari kultur darah positif yang mencakup CTX-M sebagai satu-satunya target ESBL yang terkait dengan deteksi Enterobacterales, *P. aeruginosa* atau *A. baumannii*. Peningkatan deteksi gen ESBL yang dominan secara global membantu pemilihan terapi yang tepat secara lebih cepat. Panel cepat ini membutuhkan waktu 1 sampai 4 jam dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik untuk mendeteksi CTX-M.

Metode deteksi genotipik bergantung pada target molekuler dan didasarkan pada terdeteksinya gen resistensi antimikroba dengan MIC tinggi yang diinterpretasikan sebagai kategori menengah atau kategori resisten sehingga metode genotipik juga memberikan informasi mengenai mekanisme resistensi antimikroba. Keterbatasan dari pemeriksaan genotipik adalah ketidakmampuan untuk membedakan antara infeksi monomikroba dan polimikroba yang mengandung satu atau lebih spesies.

4.6 Tatalaksana

Sampai saat ini, antibiotik yang tersedia untuk mengobati infeksi akibat ESBL masih terbatas. Carbapenem merupakan pilihan pengobatan pada pasien sakit kritis akibat infeksi ESBL, dan biasanya memiliki kegagalan pengobatan yang lebih rendah dengan hasil yang lebih baik. Vardakas et al (2012) menganalisis beberapa penelitian tentang perbandingan antara Carbapenem dan antibiotik alternatif dalam mengobati infeksi ESBL dan menemukan bahwa terapi empiris dan definitif dengan carbapenem memiliki mortalitas yang sama jika dibandingkan dengan penggunaan kombinasi antibiotik non betalaktam dan betalaktam-beta-laktamase inhibitor (BLBLI).

Tabel 4.3 Rekomendasi Antibiotik pada Bakteri ESBL

Sumber Infeksi	Antibiotik lini pertama	Alternatif antibiotik
Sistitis	<ul style="list-style-type: none"> Cotrimoxazole, Nitrofurantoin, atau Aminoglikosida 	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillin-clavulanate, Aminoglikosida, Fosfomicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ertapenem, Meropenem
Pyelonephritis atau ISK komplikata	<ul style="list-style-type: none"> Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, atau Cotrimoxazole 	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglikosida
Infeksi di luar saluran kemih yang sensitif carbapenem	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem, Imipenem-Cilastatin, Ertapenem 	

Carbapenem biasanya direkomendasikan untuk mengobati infeksi oleh ESBL, oleh karena itu peningkatan dramatis penggunaa Carbapenem untuk ESBL menyebabkan resistensi Carbapenem sehingga menimbulkan regimen antibiotik lain yang bisa digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan bakteri ESBL. Antibiotik yang dapat digunakan antara lain golongan Carbapenem, BLBLI, Oxymino- sefalosporin, Aminoglikosida, Tygecycline, Fosfomicin, Floroquinolones dan Trimethoprim-sulfamethoxazole.

Tabel 4.4 Dosis Antibiotik untuk Pengobatan ESBL

Antibiotik	Dosis dewasa pada fungsi hati dan ginjal normal
Amikasin	Sistitis : 15mg/kgbb satu kali sehari Infeksi lain : 20mg/kgbb satu per 24 jam
Amoxicillin – clavulanate	Sistitis : 875mg (komponen amoxicillin) setiap 12 jam
Ceftazidime-avibactam	2,5 gr IV secara infus selama 3 jam diberikan setiap 8 jam
Ciprofloxacin	400 mg setiap 8 jam atau 750mg IV setiap 12 jam
Ertapenem	1 gr setiap 24 jam dengan infus selama 30 menit
Fosfomycin	Sistitis : 3 gr PO 1x sehari
Imipenem-cilastatin	Sistitis : 500 mg IV secara infus selama 30 menit setiap 6 jam Infeksi lain : 500 mg
Levofloxacin	750 mg IV/PO per satu kali per 24 jam
Meropenem	Sistitis : 1 gr setiap 8 jam Infeksi lain : 2 gr setiap 8 jam, secara infus selama 3 jam
Nitrofurantoin	Sistitis : 100 mg PO
Tigecycline	Infeksi intra-abdomen : 1x100mg IV dilanjutkan 50 mg IV per 12 jam Intra abdomen komplikata : 200 mg IV dilanjutkan 100 mg IV per 12 jam
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Sistitis : 160 mg (trimetoprim) setiap 12 jam Infeksi lain : trimethoprim 8-10mg/kgbb/hari PO setiap 8-12 jam

BAB V

INFEKSI AKIBAT BAKTERI PENGHASIL CARBAPENEMASE

5.1 Definisi

Karbapenem merupakan antimikroba β -laktam, bersifat bakterisidal, memiliki efikasi yang sudah terbukti pada infeksi berat akibat bakteri penghasil extended spectrum β -laktamase (ESBL). Karbapenem dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama untuk berbagai bakteri resisten seperti *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella* spp, dan *Mycobacterium tuberculosis*.

Antibiotik golongan karbapenem memiliki struktur yang unik, yaitu berikatan dengan cincin β -laktam, yang memberikan perlindungan terhadap sebagian besar β -laktamase serta MBLs sehingga memiliki aktivitas antibakterial yang lebih luas. Mekanisme kerja karbapenem adalah dengan penetrasi pada dinding sel bakteri, berikatan dengan Penicilin-binding proteins (PBP) dan menyebabkan inaktivasi enzim penghambat autolitik intraselular, sehingga pada akhirnya membunuh sel bakteri. Target utama karbapenem adalah enzim penghambat transpeptidase selama sintesis dinding sel bakteri, mencegah aktivitas ikatan silang peptida, menyebabkan peningkatan aktivitas autolitik sehingga terjadi kematian sel. Oleh sebab itu, karbapenem dianggap sebagai antimikroba yang efektif untuk mengobati infeksi yang invasif dan mengancam jiwa karena memiliki "efek membunuh tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi" pada infeksi bakteri.

Beberapa contoh antibiotik golongan karbapenem, seperti imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, panipenem, dan biapenem, digunakan diseluruh dunia akibat peningkatan resistensi antimikroba sefalosporin terhadap kelompok Enterobacteriaceae. Mekanisme resistensi terbaru adalah akibat penyebaran karbapenem-destroying β -laktamase.

Penggunaan karbapenem yang meningkat dalam praktik klinis, menjadikan patogen resisten karbapenem menjadi ancaman besar bagi kesehatan. Ancaman besar bakteri resisten antibiotik berasal dari organisme gram negatif multidrug resistant (MDR), khususnya

pada bakteri yang resisten terhadap karbapenem yaitu carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) dan carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) berada pada urutan teratas daftar prioritas patogen resisten antibiotik World Health Organization (WHO). Bakteri ini menimbulkan ancaman terbesar bagi kesehatan manusia. Hal ini menyebabkan bakteri ini menjadi spesies prioritas untuk dilakukannya penelitian dan pengembangan antibiotik baru dan efektif.

5.2 Mekanisme Resistensi

Resistensi karbapenem disebabkan oleh dua mekanisme dasar yaitu produksi karbapenemase (carbapenem-hydrolyzing enzymes) dan aktifitas β -laktamase ditambah mutasi struktural (ESBL dan AmpC sefalosporinase). Resistensi karbapenem dapat terjadi baik akibat mekanisme resistensi instrinsik maupun dan yang didapat. Resistensi terkadang terjadi akibat gabungan dua mekanisme ini. Karbapenem resisten secara instrinsik pada *Staphylococcus aureus*, *E. coli* dan *P. aeruginosa*. Mekanisme resistensinya dapat berupa hilangnya target spesifik, atau perbedaan instrinsik komposisi membran sitoplasma atau ketidakmampuan melintasi membran terluar.

Terdapat tiga mekanisme utama resistensi antibiotik secara instrinsik, yaitu antibiotik dengan penetrasi yang buruk pada membran luar bakteri atau efluks antibiotik, modifikasi target antibiotik oleh bakteri melalui mutasi genetik atau modifikasi post-translasi serta terdapatnya bakteri yang bekerja dengan enzyme-catalyzed modification, enzim karbapenemase yaitu sebuah β -laktamase yang dapat menyebabkan inaktivasi karbapenem.

5.2.1 Mekanisme Resistensi Non Hidrolisis Enzimatik

A. Penurunan Permeabilitas Membran

Resistensi antibiotik β -laktam dapat dikaitkan dengan ketidakmampuan antibiotik mencapai situs aksi akibat berkurangnya porin. Porin merupakan saluran nonspesifik pada membran luar bakteri gram negatif yang memungkinkan transportasi pasif molekul kecil hidrofilik dan nutrisi serta beberapa antibiotik melintasi membran nonpermeabel. Jumlah, bentuk dan kualitas porin tersebut dapat bermutasi

pada bakteri gram negatif. Contohnya *P. aeruginosa* secara intrinsik resisten terhadap berbagai antibiotik akibat penurunan ekspresi porin. Ampisilin, amoxicillin dan sebagian besar sefalosporin dapat berdifusi melalui porin pada *E. Coli* lebih cepat dibandingkan penisilin G.

B. Ekspresi Pompa efluks yang berlebihan

Ekspresi berlebihan pompa efluks menyebabkan hilangnya antibiotik pada situs aksi sebelum antibiotik bekerja. Mekanisme ini merupakan mekanisme penting pada *P. aeruginosa*, *E. coli*, dan *Neisseria gonorrhoea* dan dihubungkan dengan mutasi genetik. Mutasi tersebut merupakan modifikasi bagian tertentu pada kromosom bakteri. Penangkapan, akumulasi dan penyebaran gen resistensi sebagian besar merupakan peran Mobile genetic element (MGE), yang merupakan elemen yang mempromosikan mobilitas DNA intasel (seperti dari kromosom ke plasmid atau antarplasmid) sehingga terjadi mobilitas DNA interseuler. MGE berperan dalam penyebaran mutasi gen pada bakteri sensitif. Oleh karenanya, resistensi dapat berpindah dari mikroorganisme resisten ke DNA mikroorganisme sensitif. Protein yang berperan dalam mekanisme efflux terbagi menjadi 7 famili. Salah satunya adalah famili resistance-nodulation-division (RND), seperti AcrB *E. coli* dan MexB pada *P. aeruginosa* yang berperan pada resistensi multi obat.

5.2.2 Mekanisme Resistensi Hidrolisis Enzimatik

Sistem klasifikasi Ambler membagi enzim β -laktamase menjadi 4 kelas (A, B, C dan D) berdasarkan domain katalitik sentral dan preferensi substratnya. Dari empat kelas ini, kelas A, B dan D termasuk enzim karbapenemase sementara enzim kelas C menghidrolisis terutama sefalosporin. Enzim kelas A, C dan D memiliki serin pada situs katalitik aktif, sementara enzim kelas B memiliki MBLs dengan zink pada situs aktifnya.

Karbapenemase terdistribusi secara global oleh banyak bakteri, dan secara khusus berkaitan dengan wilayah atau negara tertentu. Namun, di era perjalanan internasional yang semakin luas dan paparan perawatan medis, hubungan antara mekanisme resistensi tertentu dan wilayah atau negara tertentu dapat berubah. Oleh karena itu penting untuk dilakukan pengawasan rutin baik secara lokal ataupun nasional.

5.3 Klasifikasi

5.3.1 Karbapenemase/ β -laktamase Kelas A

Karbapenemase kelas A membutuhkan serine pada situs aktif dan mampu menghidrolisis β -laktam spektrum luas termasuk penisilin, sefalosporin, dan aztreonam. Karbapenemase kelas A terutama terdiri dari KPC, SME dan imipenemase/non-metallokarbapenemase-A (IMI/NMC-A).

Kelompok enzim KPC merupakan karbapenemase yang berkaitan paling banyak tersebar di seluruh dunia. KPC kelas A telah dilaporkan secara luas teridentifikasi pada *K. pneumoniae* dan Enterobacteriaceae lainnya, dan juga teridentifikasi pada patogen gram negatif lainnya seperti *P. aeruginosa*. Hasil penelitian kohort pada pasien kondisi kritis dengan bakteremia akibat CR-KP, KPC dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi dibanding MBL. Di antara karbapenemase kelas A, GES-2 adalah karbapenemase yang pertama kali diidentifikasi pada *P. aeruginosa* pada isolat pasien di Afrika selatan.

Tabel 5.1 Jenis Karbapenemase pada CRO

Jenis Karbapenemase	CRE	CRAB	CRPA
Kelas A	KPC	-	KPC, GES
Kelas B (<i>Metallo-β-lactamase</i>)	NDM, VIM, IMP	NDM, IMP	IMP, VIM, SPM, GIM
Kelas D	OXA-48, OXA 181, OXA-232	OXA-23, OXA 24/40, OXA- 58	OXA-50, OXA 40, OXA-148

5.3.2 Karbapenemase/ β -laktamase Kelas B

β -laktamase kelas B atau MBLs secara umum teridentifikasi pada Enterobacteriaceae dan *P. aeruginosa*. Di antara MBLs, enzim NDM, VIM dan IMI adalah jenis yang paling sering ditemukan. Bakteri gram negatif penghasil imipenemase metallo- β -lactamase (IMP) paling sering ditemukan di Cina, Jepang, dan Australia, paling banyak pada *A. baumannii*. Bakteri penghasil VIM paling banyak ditemukan di Italia dan Yunani (Enterobacteriaceae) dan di Rusia (*P. aeruginosa*).

5.3.3 Karbapenemase/ β -laktamase Kelas D

Enzim β -laktamase kelas D relatif jarang ditemukan dan selalu dimediasi oleh plasmid. Enzim kelas D serine-karbapenemase terdiri dari OXA β -laktamase. Enzim kelas D yang paling sering ditemukan pada Enterobacteriaceae adalah enzim OXA-48 yang secara lemah menghidrolisis karbapenem dan tidak memiliki aktivitas terhadap sefalosporin spektrum luas. Sejumlah penelitian menunjukkan sebanyak 69-92% karbapenemase merupakan OXA-48. Bakteri penghasil OXA-48 menyebar ke negara Eropa lainnya seperti Belgia, Prancis, Rumania dan Spanyol.

Karbapenem-hydrolyzing- β -laktamase kelas D sering dilaporkan pada *A. baumannii* (terutama OXA [oxacilinase]-23, OXA-24/40 dan OXA-58-like enzyme). Kelompok OXA-23 merupakan β -laktamase kelas D yang pertama kali ditemukan pada *Acinetobacter*. Kelompok OXA-58 dikodekan pada plasmid seperti kelompok OXA-23. Kelompok OXA-24/40 terdapat pada kromosom. Hal ini yang membedakan kelompok OXA-23 dan kelompok OXA-58. Terdapat sepuluh varian OXA-48 β -laktamase yang telah diketahui dan dilaporkan meningkat di seluruh dunia, terutama pada isolat yang berasal dari infeksi nosokomial akibat *K. pneumoniae* dan infeksi *E. coli* dari komunitas. Sementara, data penyebaran karbapenemase di Indonesia belum diketahui.

Enzim kelas D yang terkodekan secara alami pada *P. aeruginosa* adalah OXA-50, namun spektrum enzim OXA yang lebih luas seperti OXA-11, OXA-13, OXA-14, OXA-16, OXA-19, OXA-31, OXA-36, OXA-128, OXA-142, OXA-145, dan OXA-183 juga dapat ditemukan pada *P. aeruginosa*.

5.4 Faktor Risiko

Secara umum Faktor risiko yang berhubungan dengan infeksi akibat patogen resisten karbapenem yang disebabkan oleh bakteri gram negatif pada pasien rawat inap adalah paparan antibiotik khususnya golongan karbapenem. Faktor risiko lainnya adalah penggunaan alat atau prosedur invasif dan paparan terhadap lingkungan rumah sakit (seperti rawatan di ICU dan penggunaan ventilasi mekanik). Riwayat infeksi sebelumnya dapat menjadi faktor risiko infeksi/kolonisasi akibat *A. baumannii*. Penggunaan ventilasi mekanik, gagal napas dan VAP dapat menjadi faktor risiko infeksi CRO. Penggunaan kateter vaskular menjadi faktor utama terjadinya infeksi aliran darah.

Tabel 5.2 Faktor Risiko Infeksi CPO

Faktor Resiko Infeksi CPO	<i>Carbapenemase Producing Organisms (CPO)</i>		
	CRE	CRAB	CRPA
Riwayat kolonisasi CPO/ infeksi sebelumnya	v	v	v
Riwayat penggunaan antibiotik (terutama karbapenem)	v	v	v
Rawatan di ICU	v	v	v
Lama rawatan yang panjang	v	v	
Penggunaan alat medis (Katater urine, kateter intravena)	v	v	v
Transplantasi organ solid/ <i>stem cell</i>	v	v	v
Penggunaan imunosupresif	v	v	v
Penggunaan ventilasi mekanik	v	v	v
Tindakan bedah	v	v	-
Keganasan hematologi	-	v	v

5.5 Deteksi

Pemilihan tes deteksi karbapenemase (carbapenemase detection test/CDT) bergantung pada beberapa faktor seperti epidemiologi, kinerja diagnostik, intensitas labor, kompleksitas, dan biaya. Pentingnya waktu penyelesaian bergantung pada apakah pengujian yang dilakukan akan digunakan untuk pengambilan keputusan terapi dan/atau mengontrol infeksi atau surveilans.

CDT dibedakan menjadi dua kelompok yaitu fenotipik (bergantung pada pertumbuhan/biokimia) dan berbasis asam nukleat. Tes fenotipik memantau aktivitas karbapenemase melalui berbagai metode yaitu pertumbuhan strain yang peka setelah inaktivasi obat dengan tes strain penghasil karbapenemase, pengamatan perubahan pH setelah hidrolisis cincin β -laktam, deteksi produk hidrolisis karbapenem, atau

melalui inhibisi dengan molekul kecil. Sebaliknya, tes asam nukleat mendeteksi penentu genetik terkait dengan karbapenemase.

5.5.1 Deteksi Karbapenemase secara Fenotipik

a. The Modified Hodge Test (MHT)

The Modified Hodge Test (MHT) merupakan CDT yang paling sering dideskripsikan secara luas dan digunakan pada Enterobacteriaceae. Tes ini memiliki sensitivitas yang dapat diterima sebagian besar karbapenemase, khususnya enzim KPC namun memiliki sensitivitas rendah untuk strain yang menghasilkan NDM. Selain itu, MHT memiliki spesifitas yang rendah pada isolat yang menghasilkan sefalosporinase dan berhubungan dengan mutasi porin yang sering memberikan hasil positif palsu.

b. The Carbapenem Inactivation Method (CIM)

The carbapenem inactivation method (CIM), sebuah metode yang memiliki konsep seperti MHT. Sensitivitas CIM dilaporkan berkisar 98%-100%. Namun teknik ini membutuhkan langkah kultur dalam satu malam. Modified version of the CIM (mCIM) telah dievaluasi pada penelitian multisenter dan menunjukkan sensitivitas sebesar 97% dan spesifitas sebesar 99% untuk mendeteksi Enterobacteriaceae penghasil karbapenemase.

c. Tes Carba NP

Tes Carba NP (RAPIDEC CARBANP, bioMèrieux, Durham, North Carolina), turunannya dan matrix-assisted laser desorption/ionization-time off flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) memantau hidrolisis karbapenem menggunakan ekstrak bakteri dan memberikan hasil pada hari yang sama. Pada tes Carba NP, hidrolisis yang bergantung karbapenemase pada imipenem menyebabkan penurunan pH, yang diamati dari perubahan warna indikator pH. Perubahan warna dapat diamati dalam waktu 2 jam.

d. MALDI-TOF MS

MALDI-TOF MS dapat mengidentifikasi produk degradasi karbapenem setelah inkubasi ekstrak protein dengan substrat karbapenem. Secara keseluruhan, sensitivitas MALDI-TOF MS untuk tujuan ini tinggi dan sensitivitas untuk isolat penghasil

OXA-48 ditingkatkan dengan memasukkan bikarbonat pada buffer reaksi. Terlepas dari potensi pengujian mass spectrometry assay, karena pemeriksaan ini kompleks untuk dilakukan dan diinterpretasikan, implementasinya dalam laboratorium mikrobiologi klinis, masih belum tersedia secara luas.

e. Metoda AST Konvensional

Metoda AST konvensional seperti mikrodilusi kaldu, difusi disk, dan difusi gradien dapat dimodifikasi untuk mendeteksi berbagai kelas karbapenemase yang berbeda dengan melakukannya dengan dan tanpa adanya molekul inhibitor kecil termasuk asam fenilboronat, yang menghambat serin situs aktif enzim dan asam etilen diamin tetraasetat, sebuah penghambat aktifitas MBL. Pemeriksaan ini dilaporkan memiliki spesifitas dan sensitivitas yang tinggi serta murah dan umumnya mudah untuk diterapkan dan diinterpretasikan namun membutuhkan waktu inkubasi semalam.

f. Vitek2

Vitek 2 adalah sistem mikrobiologi otomatis yang memanfaatkan teknologi berbasis pertumbuhan. Sistem ini tersedia dalam tiga bentuk (VITEK 2 compact, VITEK 2 dan VITEK 2XL) yang berbeda pada kapasitas dan otomatisasi. Ketiga sistem ini diakomodasi oleh kartu kolorimetri reagen yang diinkubasi dan diinterpretasikan secara otomatis. Terdapat 4 jenis kartu reagen untuk mengidentifikasi kelas organisme yang berbeda yaitu GN untuk basil gram negatif non fermenting dan fermenting, GP untuk kokus gram positif dan basil tidak berspora, YST untuk jamur dan organisme mirip jamur, serta BCL untuk basil gram positif berspora. Identifikasi mikroorganisme dilakukan berdasarkan databased.

5.5.2 Deteksi Carbapenemase Berbasis Asam Nukleat

a. Polymerase Chain Reaction (PCR)

CDT berbasis asam nukleat termasuk polymerase chain reaction (PCR) yang tersedia secara komersial dan dikembangkan oleh laboratorium serta microarray platform untuk mendeteksi gen karbapenemase pada isolat bakteri atau langsung dari spesimen klinis. Keduanya

menunjukkan sensitivitas dan spesifitas yang relevan secara klinis dan memiliki waktu penyelesaian pada hari yang sama namun biasanya dikaitkan dengan biaya yang tinggi. PCR dan microarray-based platform hanya mendeteksi gen karbapenemase tertentu dan tidak dapat mendeteksi karbapenemase baru atau karbapenemase yang sebelumnya jarang ditemukan.

b. Whole Genom Sequencing

Platform Whole-genome sequencing (WGS) berpotensi mewakili CDT molekuler canggih dengan menganalisa seluruh konten genom, kromosom, dan ekstrakromosomal bakteri untuk mengidentifikasi determinan resistensi karbapenem. Selanjutnya data WGS menyediakan informasi tambahan termasuk hubungan strain, tipe plasmid yang mengkode karbapenemase dan faktor lain yang mempengaruhi resistensi karbapenem (seperti mutasi porin) dan keberadaan faktor resistensi tambahan dan data dapat dianalisa dalam waktu singkat/real-time atau diarsipkan untuk kebutuhan mendatang.

5.6 Tatalaksana

5.6.1 Tatalaksana Infeksi Akibat *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*

IDSA telah mengeluarkan rekomendasi terapi infeksi akibat CRE. Rekomendasi ini dibuat berdasarkan jenis infeksi yaitu sistitis, cUTI dan infeksi selain infeksi saluran kemih serta hasil uji kepekaan antibiotik dan pemeriksaan enzim karbapenemase.

Tabel 5.3 Rekomendasi IDSA untuk Infeksi Akibat CRE

Sumber infeksi	Terapi pilihan	Terapi alternatif
Sistitis non komplikata	Ciprofloxacin, levofloxacin, nitrofurantoin, atau aminoglikosida ^a dosis tunggal	BL-BLI baru; Ceftazidim-avibactam ^d , meropenem-vaborbactam ^d , imipenem-cilastatin-relebactam ^d atau cefiderocol ^d
	Infus standar meropenem ^{b,c}	Colistin ^e
Pielonefritis dan cUTI	Ciprofloxacin, levofloxacin, atau TMP-SMX ^f	Aminoglikosida (amikasin dan plazomicin)
	<i>Extended infusion meropenem^c</i> Ceftazidim-avibactam, Meropenem-vaborbactam, Imipenem-cilastatin-relebactam dan cefiderocol ^g	
Infeksi selain UTI	<i>Extended-infusion meropenem^c</i>	Ceftazidime-avibactam ^c
	Ceftazidime-avibactam ^h	-
	Meropenem-vaborbactam ^h	
	Imipenem-cilastatin-relebactam ^h	
	Ceftazidime-avibactam + aztreonam ⁱ atau Cefiderocol ⁱ (monoterapi)	-

Infeksi di luar UTI berdasarkan enzim karbapenemase	<u>KPC-producing</u>	<u>KPC</u>
	Meropenem-vaborbactam	Cefiderocol(monoterapi)
	Ceftazidime-avibactam	
	Imipenem-cilastatin-relebactam	
	<u>NDM dan MBL lainnya</u>	<u>NDM dan MBL lainnya</u>
	Ceftazidime avibactam+aztreonam	Cefiderocol(monoterapi)
	<u>OXA-48-like</u>	<u>OXA-48-like</u>
	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol (monoterapi)
Untuk infeksi intraabdominal dan infeksi kulit serta jaringan lunak, osteomyelitis, infeksi saluran napas		Tigesiklin ^{jk} atau Eravasiklin ⁱ

- a. Sebuah dosis tunggal intravena aminoglikosida, secara umum efektif untuk sistitis dan memiliki toksisitas minimal. Plazomicin merupakan agen aktif untuk isolat resisten amikasin.
- b. Meropenem sensitif pada bakteri yang tidak memproduksi karbapenemase dan harus dihindari bila hasil tes karbapenemase positif walaupun pada isolat ditemukan sensitif meropenem.
- c. Diberikan pada CRE resisten ertapenem ($MIC \geq 2$ mcg/mL), namun sensitif terhadap meropenem ($MIC \leq 1$ mcg/mL), saat pemeriksaan karbapenemase tidak tersedia atau negatif.
- d. Diberikan bila agen pilihan tidak aktif
- e. Colistin sebagai agen alternatif untuk sistitis nonkomplikata akibat CRE bila tidak ada satupun pilihan terapi di atas yang tersedia. Colistin berubah menjadi bentuk aktif pada saluran kemih sehingga klinisi harus mempertimbangkan resiko nefrotoksitasnya.
- f. Antibiotik diberikan bila isolat sensitif terhadap antibiotik tersebut.

- g. Merupakan terapi pilihan pada pielonefritis dan cUTI yang disebabkan CRE resisten ertapenem dan meropenem.
- h. Merupakan terapi pilihan pada CRE resisten ertapenem ($MIC \geq 2$ mcg/ml) dan meropenem ($MIC \geq 4$ mcg /ml), ketika hasil pemeriksaan karbapenemase tidak tersedia atau negatif.
- i. Merupakan terapi pilihan pada pasien dengan riwayat rawatan di negara dengan prevalensi organisme penghasil MBL atau pasien yang terindetifikasi MBL organisme pada hasil kultur sebelumnya
- j. Diberikan bila agen β -laktam tidak aktif atau tidak dapat ditoleransi. Tidak direkomendasikan sebagai monoterapi pada UTI atau BSI
- k. Pemberian dengan dosis optimal (*high dose*)

5.6.2 Tatalaksana Infeksi Akibat *Carbapenam-Resistant Acinetobacter baumannii*

Manajemen infeksi akibat CRAB merupakan hal yang sulit. CRAB paling sering ditemukan pada spesimen yang berasal dari saluran pernapasan atau luka. Oleh karena itu, tidak selalu jelas apakah isolat tersebut merupakan kolonisasi organisme pada pasien akibat kondisi dasar pasien atau CRAB merupakan patogen yang benar-benar berperan terhadap kematian pasien. Hal ini menyebabkan ketidakpastian untuk menentukan pemberian terapi antibiotik. Dengan demikian, penentuan hasil pengobatan yang buruk disebabkan oleh pemberian antibiotik yang suboptimal atau akibat faktor yang mendasari pasien merupakan sebuah tantangan.

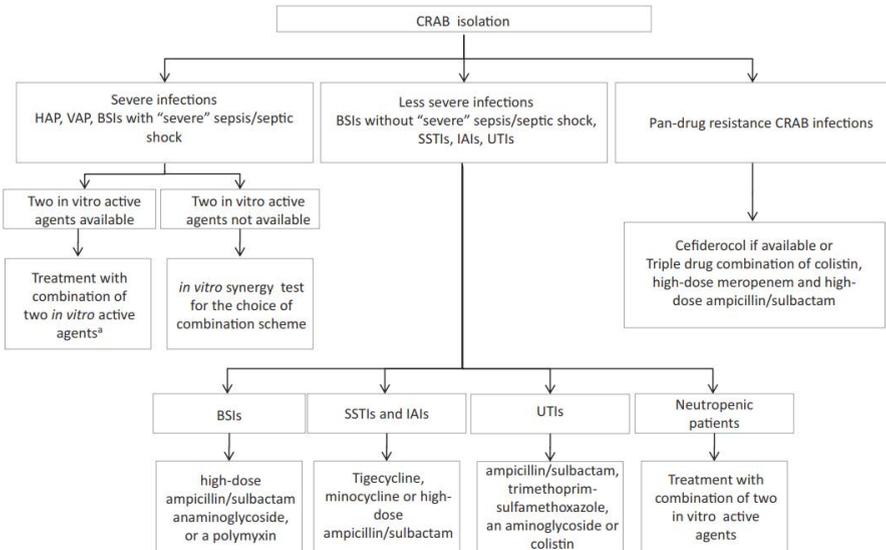
Tabel 5.4 Rekomendasi IDSA untuk tatalaksana infeksi akibat CRAB

Infeksi CRAB dengan klinis Ringan ^a
<p>Terapi pilihan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicillin sulbaktam dosis tinggi.^b <p>Terapi alternatif:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Turunan tetrasiklin yaitu minocycline^c (200 mg IV/PO per 12 jam) atau sebagai alternatif <i>high dose tigecycline</i>^c (200 mg IV single dose dilanjutkan dengan 100 mg IV per 12 jam) atau - Polymixin B^c (Colistin untuk untuk sistitis^c) atau - Cefiderocol.^c
Infeksi CRAB dengan klinis sedang-berat
<p>Dapat diberikan kombinasi 2 agen aktif yang sensitif secara invitro.^{d,e}</p> <ul style="list-style-type: none"> - Walaupun isolat tidak sensitif terhadap ampicillin sulbaktam, pemberian ampicillin sulbaktam dosis tinggi masih dianggap efektif sebagai terapi kombinasi. - <i>Extended-infusion</i> meropenem dosis tinggi dapat dipertimbangkan sebagai kombinasi. - Polimiksin direkomendasikan sebagai terapi kombinasi. Colistin direkomendasikan pada UTI dan lebih superior dibanding polimiksin B. - Terapi kombinasi yang dapat diberikan adalah meropenem, ampicillin sulbaktam, turunan tetrasiklin (minocycline atau tigecycline) atau polimyxin B. <p>Terapi alternatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imipenem-cilastatin dapat digunakan sebagai alternatif meropenem - Cefiderocol dapat diberikan secara terbatas pada infeksi CRAB yang refrakter terhadap antibiotik lain. Cefiderocol disarankan diberikan sebagai bagian terapi kombinasi.^f <p>Pilihan terapi kombinasi dapat berupa^g:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Extended-infusion</i> meropenem dosis tinggi (alternatif: imipenem-cilastatin), <i>high dose</i> ampicillin-sulbactam, minosiklin, atau - <i>Extended-infusion</i> meropenem dosis tinggi (alternatif: imipenem-cilastatin), <i>high dose</i> ampicillin-sulbactam, polimiksin

catatan:

- a. Infeksi dapat berupa infeksi saluran kemih, kulit dan jaringan lunak, treakeitis dengan perubahan klinis yang menunjukkan adanya infeksi bukan kolonisasi, namun tanpa bukti instabilitas hemodinamik.
- b. Diberikan pada infeksi dengan isolate sensitif ampicillin-sulbaktam. Dosis tinggi 3 gram per 8 jam dengan infus selama 4 jam.
- c. Diberikan sebagai agen tunggal
- d. Setelah klinis perbaikan, pada kondisi dimana dibutuhkan pemberian antibiotik jangka panjang seperti osteomielitis, pemberian antibiotik dapat ditunda menjadi agen tunggal.
- e. Apabila setelah pemberian antibiotik dicapai perbaikan klinis, pemberian antibiotik dapat dilanjutkan dengan antibiotik tunggal yang sensitif secara *in vitro*.
- f. Hasil yang buruk terlihat pada kasus pneumonia dan infeksi aliran darah
- g. Kombinasi Ampicilin sulbactam dengan meropenem (imipenem-cilastatin) dapat menimbulkan efek samping, sehingga harus dilakukan pemantauan ketat untuk kombinasi ini)

Pada HAP,VAP,BSIs dengan sepsis berat/syok sepsis dapat digunakan kombinasi 2 agen aktif *in vitro*, yaitu ampicillin sulbactam dosis tinggi, polymyxin, aminoglikosida, tigecyclin dosis tinggi dan minocyclin dosis tinggi. Kombinasi polymyxin dan aminoglikosida harus dihindari mengingat efek nefrotoksitasnya). Bila tidak terdapat dua agen aktif, dapat dilakukan *invitro synergy studies* untuk menentukan terapi.



Gambar 5.1. Pendekatan terapi pada infeksi CRAB

(Sumber : Piperaki ET, *et al*, 2019)

Pada infeksi pandrug resisten CRAB, penggunaan cefiderocol dapat dipertimbangkan. Bila cefiderocol tidak tersedia, penggunaan kombinasi tiga agen yaitu colistin, meropenem dosis tinggi, dan ampicillin sulbactam dosis tinggi dapat digunakan.

5.6.3 Tatalaksana Infeksi Akibat *Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa*

IDSA mendefinisikan MDR *P. aeruginosa* sebagai *P.aeruginosa* yang tidak peka terhadap sedikitnya satu jenis antibiotik pada sedikitnya tiga kelas antibiotik yang biasanya dapat digunakan untuk *P. aeruginosa*, yaitu penisilin, sefalosporin, fluoroquinolon, aminoglikosida, dan karbapenem. Pada tahun 2018, konsep resistensi “difficult to treat” (DTR) diperkenalkan. DTR didefinisikan sebagai *P. aeruginosa* yang tidak peka terhadap piperacilin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin dan levofloxacin.

Tabel 5.5 Rekomendasi IDSA untuk Infeksi MDR *P. Aeruginosa*

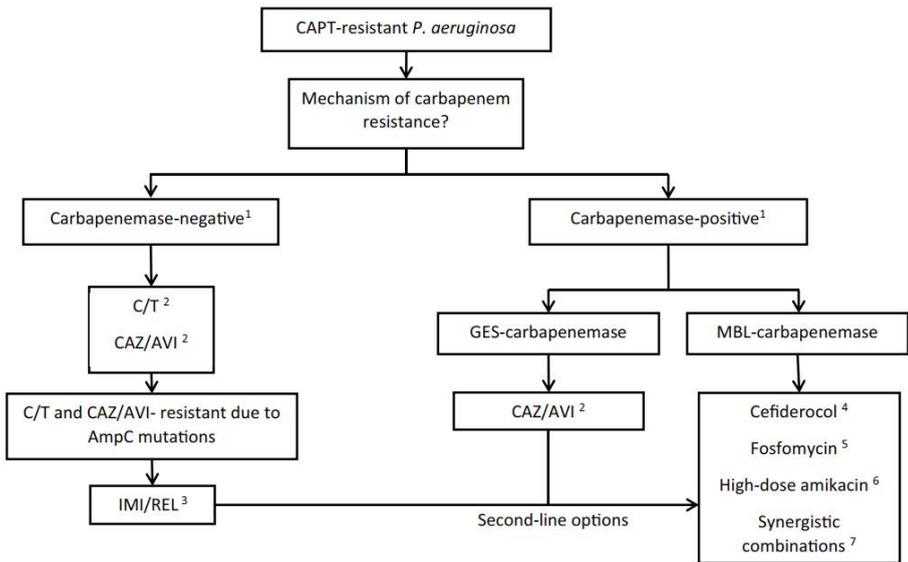
<p>Infeksi MDR <i>P.aeruginosa</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - Pada Isolat yang sensitif terhadap agen β-laktam tradisional non karbapenem^a atau fluoroquinolon^b, terapi agen β-laktam tradisional lebih disarankan dibanding karbapenem. - Pada infeksi akibat isolat <i>P. aeruginosa</i> yang resisten terhadap agen karbapenem namun sensitif terhadap agen β-laktam tradisional, disarankan pemberian <i>high-dose extended-infusion therapy</i> agen tradisional^a.
<p>Pada Pasien dengan Infeksi Sedang-Berat atau infeksi yang sulit terkontrol</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Pada isolat yang sensitif terhadap β-laktam tradisional, penggunaan agen β-laktam terbaru^c sesuai hasil uji kepekaan merupakan pilihan terapi.
<p>Terapi pada Sistitis non komplikata, pieloneritis, cUTI</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Rekomendasi IDSA adalah penggunaan ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam atau <i>single dose</i> aminoglikosida^d
<p>Alternatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colistin dapat menjadi pertimbangan terapi sistitis akibat DTR-<i>P. aeruginosa</i>, karena berubah menjadi bentuk aktif di saluran kemih.
<p>Pada Pielonefritis dan cUTI</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam dan cefiderocol
<p>Alternatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pada pasien yang dapat mentoleransi efek nefrotoksik, aminoglikosida satu kali sehari merupakan pilihan alternatif^d
<p>Terapi pada Infeksi Selain Infeksi Saluran Kemih</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam dan imipenem-cilastatin-relebactam sebagai monoterapi.
<p>Alternatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefiderocol dapat menjadi alternatif bila terdapat resistensi, intoleransi atau ketidaktersediaannya BL-BLI golongan baru

Catatan:

- a. piperacilin-tazobactam, ceftazidim, cefepime, aztreonam
- b. ciprofloxacin, levofloxacin
- c. ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam
- d. Plazomicin mungkin tidak memberikan manfaat bila isolate resisten pada jenis aminoglikosida lainnya.

Panel IDSA merekomendasikan pemeriksaan uji sensitivitas ulang pada pasien yang sebelumnya pernah terinfeksi *DTR-Paeruginosa* dengan gambaran seperti sepsis pada infeksi pada infeksi relaps. Pada pasien yang sebelumnya sudah pernah mendapatkan ceftolozane-tazobactam atau ceftazidime avibactam dan memiliki gejala infeksi, panel IDSA merekomendasikan penggunaan agen β -laktam baru lain. Terapi kombinasi tidak direkomendasikan secara rutin pada infeksi akibat *DTR-P aeruginosa*.

Pendekatan terapi DTR-PA direkomendasikan oleh Karakonstatis et al berdasarkan mekanisme resistensi karbapenem. Pilihan terapi tersebut terlihat dalam suatu algoritma sebagai berikut.



Gambar 5.2. Pilihan terapi untuk CAPT resisten *P. aeruginosa* berdasarkan mekanisme resistensi Karbapenem
(Sumber : Karakonstantis, et al, 2020)

Singkatan:

IMI/REL = imipenem/relebactam, CAZ/AVI = ceftazidime/avibactam, C/T= ceftolozan/tazobactam, / MVB=meropenem/vaborbactam

Tabel 5.6 Jenis Antibiotik dan Anjuran Dosis sebagai Terapi Infeksi Akibat Bakteri Resisten Karbapenem

Antibiotik	Dosis Dewasa pada Fungsi Ginjal dan hati normal	T a r g e t Organisme
Amikasin	Sistitis: 15mg per kgBB/dosis IV per 24 jam Infeksi lain: 20 mg per kgBB/dosis IV per 24 jam	CRE
A m p i c i l i n - sulbactam	9 gram per 8 jam atau 27 gram IV per 24 jam <i>continuous infus</i> Pada infeksi ringan akibat CRAB yang sensitif terhadap ampicillin-sulbactam, dapat dipertimbangkan dosis 3 gram per 4 jam IV , terutama bila pasien pasien intoleran atau toksisitas menghalangi penggunaan dosis yang lebih tinggi.	CRAB
Cefiderocol	2 gram per 8 jam IV, infus selama > 3 jam	CRE, CRAB, DTR-PA
C e t a z i d i m e - avibactam	2,5 gram per 8 jam IV, infus selama > 3 jam	CRE, DTR-PA
C e f t a z i m e - avibactam + aztreonam	Ceftazidime - avibactam: 2,5 gram per 8 jam IV, infus selama > 3 jam <i>PLUS</i> Aztreonam : 2 gram per 8 jam IV, infus selama > 3 jam, diberikan bersamaan dengan ceftazidime-avibactam bila memungkinkan	MBL CRE
C e f t o l o z a n e - tazobactam	Sistitis: 1,5 gram per 8 jam IV, infus > 1 jam Infeksi lain: 3 gram per 8 jam, infus selama > 3 jam	DTR-PA
Colistin	loading dose 300 mg iv infusion selama > 0,5-1 jam selanjutnya 300-360 mg iv infusion selama > 0,5-1 hour per 1 jam	CRE cystitis, D T R - P A cystitis, CRAB cystitis
Eravacycline	1mg/kgBB/dosis IV per 12 jam	CRE,CRAB

Gentamicin	Sistitis: 5 mg/kgBB per dosis IV per 24 jam Infeksi lain: 7 mg/kgBB per dosis	CRE, DTR-PA
Imipenem - cilastatin	Sistitis (infus standar): 500 mg IV per 6 jam, infus > 30 menit Infeksi CRE dan CRAB lainnya: 500 mg IV per 6 jam, infus > 3 jam	CRE, CRAB
Imipenem - cilastatin - relebactam	1,25 gram IV per 6 jam, infus > 30 menit	CRE, DTR-PA
Meropenem	Sistitis (infus standar): 1 gram IV per 8 jam, infus > 30 menit Infeksi CRE dan CRAB lainnya: 2 gram IV per 8 jam, infus > 3 jam	CRE, CRAB
Meropenem - vaborbactam	4 gram IV per 8 jam, infus > 3 jam	CRE
Minocycline	200 mg IV/PO per 12 jam	CRAB
Plazomicin	Sistitis: 15 mg/kgBB IV per 24 jam Infeksi lainnya: 15 mg per kgBB per 24 jam	CRE, DTR-PA
Polymyxin B	Loading dose 2-2,5 mg/kgBB iv infusion selama > 1 jam, dilanjutkan dengan 1,25-1,5 mg/kgBB per 12 jam iv infusion selama > 1 jam	DTR - PA , CRAB
Tigecyclin	200 mg Iv initial dose, selanjutnya 100 mg IV per 12 jam	CRE, CRAB
Tobramycin	Sistitis: 5 mg/kgBB per dosis IV per 24 jam Infeksi lainnya: 7 mg/kgBB IV per 24 jam	CRE, DTR-PA

BAB VI

INFEKSI AKIBAT METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

6.1 Definisi

Staphylococcus Aureus merupakan bakteri komensal gram positif, termasuk dalam genus *Staphylococcus*, tersusun seperti untai buah anggur. Bakteri ini tumbuh optimal pada suhu 37 derajat dengan pH 7,4. Koloni pada lempeng agar darah tebal berbentuk bulat dengan diameter 1-2 mm. *S. aureus* tidak memiliki flagel dan tidak membentuk spora, namun memiliki kapsul dan menghasilkan pigmen kuning keemasan. *Staphylococcus Aureus* merupakan bakteri paling umum yang menyebabkan infeksi nosokomial dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. *Staphylococcus Aureus* dapat menyebabkan infeksi kulit ringan hingga penyakit yang mengancam jiwa, termasuk pneumonia, osteomyelitis, sepsis dan bakteremia.

6.2 Faktor Risiko

Infeksi MRSA paling sering menyebabkan pneumonia dan bakteremia. Pneumonia dikelompokkan menjadi *hospital-associated pneumonia* (HAP) dan *ventilator-associated pneumonia* (VAP). HAP merupakan pneumonia yang berkembang setelah 48 jam rawat inap di rumah sakit, sedangkan VAP merupakan pneumonia yang berkembang setelah minimal 48 jam intubasi trakea. Faktor risiko utama yang terkait MRSA sebagai penyebab HAP/ VAP adalah penggunaan antibiotik intravena selama 90 hari sebelumnya. Pedoman terbaru untuk pasien VAP merekomendasikan pengobatan empiris dimulai jika >10- 20% isolat dari data resistensi antibiotika lokal adalah MRSA. Jika pasien memiliki risiko kematian yang tinggi akibat infeksi MRSA, antibiotik empiris direkomendasikan tanpa melihat pola antibiotik lokal. Pengobatan empiris yang direkomendasikan adalah terapi vankomisin dan linezolid.

Tabel 6.1 Faktor risiko MRSA

Faktor risiko MDR HAP	Faktor risiko MDR VAP
Penggunaan antibiotik intravena 90 hari terakhir	Penggunaan antibiotik intravena 90 hari terakhir Syok sepsis ARDS Rawat inap >5 hari sebelum terjadi VAP

Infeksi MRSA dapat menyebabkan bakteremia. Bakteremia MRSA dibagi menjadi dua kategori, yaitu nonkomplikata dan komplikata. Bakteremia MRSA nonkomplikata didefinisikan sebagai kultur darah positif namun tanpa endokarditis infektif, tidak ada protesis implan, kultur darah follow up negatif 48 jam setelah kultur darah awal positif, penurunan suhu tubuh dalam 72 jam setelah terapi antibiotik yang tepat, dan tidak ada tempat metastase infeksi. Sedangkan bakteri MRSA komplikata didefinisikan sebagai salah satu kondisi di atas dengan hasil kultur darah positif. Faktor risiko bakteremia MRSA adalah usia < 1 tahun dan lanjut usia, imunokompromis, pengguna narkoba suntik, hemodialisis, dan menggunakan kateter. Fokus utama infeksi MRSA termasuk kateter, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi osteoarticular dan endokarditis infektif (IE).

Saat *S. aureus* diidentifikasi sebagai MRSA, maka bakteri ini langsung dikategorikan sebagai MDR karena resisten terhadap cefoxiton dan oxacillin yang menyebabkan ketidakmampuan seluruh golongan antibiotik B-laktam (penisilin, sefalosporin, inhibitor B-laktamase, dan karbapenem) menghancurkan bakteri. Resistensi MRSA terhadap antibiotik B-laktam disebabkan urutan gen *mecA* yang memproduksi PB2a-transpeptidase sehingga menurunkan afinitas bakteri untuk berikatan dengan antibiotik B-laktam.

Infeksi MRSA menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi karena sifat patogen MRSA yang virulen dan resisten. Inisiasi cepat terapi antibiotik dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik pada pasien rawat inap akibat infeksi MRSA. Sehingga dibutuhkan metode cepat untuk menilai risiko infeksi MRSA saat pasien dirawat. Shorr *et al* membuat skor prediksi klinis yang mengelompokkan pasien berdasarkan risiko MRSA terutama pada pasien yang menderita pneumonia. Skor ini dikenal dengan Skor Shorr seperti terlihat pada

tabel 3, yaitu dua poin diberikan untuk riwayat rawat inap atau dirawat di ICU. Satu poin diberikan pada masing-masing hal berikut, yaitu usia >30 tahun atau < 79 tahun, mendapat terapi antibiotik intravena dalam 30 hari terakhir, demensia, penyakit paru, perempuan dengan diabetes, dan mendapatkan fasilitas perawatan jangka panjang. Skor total antara 0 sampai 10, dan pasien dikelompokkan menjadi risiko rendah (0-1), risiko sedang (2-5), dan risiko tinggi (6-10). Skor ini dapat menjadi panduan pemberian terapi MRSA empiris.

Tabel 6.2 Skor Shorr

Variabel	Poin
<i>Age < 30 years or > 79 years</i>	1
<i>Recent hospitalization (for ≥ 2 days and within the last 90 days)</i>	2
<i>Nursing home/skilled nursing facility/ long term acute care exposure within last 90 days</i>	1
<i>Prior IV antibiotics therapy within the last 30 days</i>	1
<i>Intensive care unit admission (on or before index culture)</i>	2
<i>Cerebrovascular disease (any), Prior to admission</i>	1
<i>Dementia</i>	1
<i>Female with diabetes mellitus</i>	1
Total	10

6.3 Deteksi

Skrining *S. aureus* dapat dilakukan dengan menggunakan teknik kultur konvensional atau dengan metode PCR pada swab hidung. Metode PCR memiliki beberapa manfaat dibandingkan metode kultur. Metode PCR mengeluarkan hasil kurang dari satu hari, sedangkan metode konvensional membutuhkan waktu 3 hari untuk menyediakan hasil kultur. Metode PCR juga lebih sensitif dari pada metode kultur. Hal ini disebabkan PCR dapat mendeteksi DNA MRSA, sedangkan metode kultur mendeteksi sel yang hidup. Penelitian yang dilakukan oleh Giancola *et al* tahun 2021 pada 200 orang pasien rawat inap di *intensive care* mendapatkan swab hidung MRSA PCR positif sebanyak 27,5% sedangkan hasil kultur MRSA positif dari saluran nafas sebanyak 10,5%.

Skrining MRSA dengan menggunakan swab hidung pada pasien infeksi saluran nafas bawah telah menyebabkan pengurangan durasi

terapi vankomisin. Skrining swab hidung MRSA negatif juga dapat mencegah inisiasi dan menghentikan terapi anti- MRSA. Sebaliknya, angka kematian tinggi akibat infeksi MRSA dapat menyebabkan pemberian terapi antimikroba lebih awal pada pasien dengan risiko infeksi MRSA.

Pengobatan yang tepat dapat dilakukan setelah melalui pemeriksaan kultur, identifikasi bakteri, dan uji kepekaan antibiotik. Di bidang mikrobiologi, telah dikembangkan berbagai cara kultur yang mempercepat pertumbuhan bakteri, diantaranya sistem *Bactec*, *BacT/ALERT*, dan *ESP*. Salah satu strategi global yang direkomendasikan oleh WHO untuk menekan laju peningkatan resistensi bakteri adalah dengan menekankan kepentingan pemeriksaan diagnosis yang cepat dan tepat. *BioMerieux* mengeluarkan produk andalan untuk mengidentifikasi dan menilai kepekaan antimikroba, yaitu *Vitek-2* yang berdasarkan prinsip *Advanced Colorimetry* dan *Turbidimetry*. Sehingga memungkinkan proses identifikasi dan uji kepekaan antibiotika selesai dalam waktu 5-8 jam. Sistem *Vitek-2* ini menguntungkan rumah sakit dan pasien karena deteksi lebih cepat dan pengobatan dapat segera diberikan.

Bakteri MRSA dapat diskruining dengan metode difusi cakram. Metode ini melibatkan pengaplikasian cefoxitin disk pada agar Mueller-Hinton atau menambahkan 6mcg/ml oxacilin ke agar Mueller-Hinton. Pada awalnya oxacillin digunakan sebagai penanda antibiotik untuk mendeteksi MRSA, tapi saat ini Institut Standar Klinik dan Laboratorium merekomendasikan cefoxitin karena penginduksi gen *mecA* dan *mecC* yang lebih baik dari oxacillin.

6.4 Tatalaksana

Biofilm merupakan penyebab utama resistensi antibiotik dan komplikasi dalam mengobati infeksi *S. aureus*. Sehingga penting untuk meminimalkan dan mengurangi kemungkinan resistensi antibiotik dengan menggunakan strategi antibiofilm. Terdapat 2 jenis strategi antibiofilm, yaitu penghambatan atau pencegahan pembentukan biofilm baru dan penghancuran biofilm yang ada. Vankomisin merupakan salah satu antibiotik yang digunakan untuk pengobatan MRSA yang efektif mengobati biofilm *S. aureus*.

American Thoracic Society Guidelines dan *IDSA 2021* merekomendasikan vankomisin, linezolid atau klindamisin untuk pengobatan pneumonia akibat MRSA. Klindamisin direkomendasikan

berdasarkan studi observasional yang diduga mengurangi produksi toksin. Linezolid adalah golongan oxazolidinone sintetik kimia yang bertindak sebagai antibakteri terhadap *S. aureus* dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui pengikatan dengan bagian 23S dari subunit 50S ribosom. Linezolid menunjukkan aktivitas antimikroba yang kuat terutama pada MRSA pneumonia.

Tabel 6.3 Terapi antibiotik pada infeksi MRSA

Antibiotik	Dosis	Efek samping
Vankomisin	15-20 mg/kg/ 12 jam IV	Ototoksik, nefrotoksik
Linezolid	600 mg/ 12 jam IV atau PO	Optik/ neuropati perifer, mielosupresi
Klindamisin	600 mg/ 8 jam IV atau PO	Diare, infeksi <i>Clostridium difficile</i>

Linezolid menghasilkan kesembuhan klinis yang baik namun belum menunjukkan penurunan mortalitas. Infeksi tulang dan sendi yang diakibatkan MRSA sulit diobati akibat penetrasi obat yang tidak baik. Namun vankomisin intravena yang diberikan minimal 2 minggu tetap menjadi terapi lini pertama walaupun tingkat kegagalan tinggi, yaitu sebesar 35-46%. Linezolid dapat menjadi alternatif karena bioavailabilitas hampir 100% dan penetrasi tulang yang sangat baik. Namun obat ini tidak boleh diberikan jangka panjang karena menyebabkan mielosupresi dan neuropati. Penggunaan linezolid lebih dari 14 hari menyebabkan 3 manifestasi, yaitu trombositopenia sehingga perlu pemeriksaan darah serial, disfungsi mitokondria yang diduga akan menyebabkan asidosis laktat dan neuropati, serta toksisitas serotonin.

Vankomisin dianggap sebagai obat terbaik untuk pengobatan infeksi MRSA. Obat ini dikenal sebagai garis pertahanan terakhir terhadap infeksi kokus gram positif. Efek samping penggunaan vankomisin yang menjadi perhatian utama adalah terjadinya *acute kidney injury* (AKI). Definisi AKI terkait vankomisin merupakan peningkatan kadar kreatinin serum 0,5 mg/dL atau peningkatan kreatinin 50% dari nilai awal, atau penurunan klirens kreatinin (Clcr) 50% dari nilai batas. Telah ada usulan baru ambang batas yang lebih sensitif bahwa peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dL selama 48 jam dianggap sebagai indikator AKI terkait vankomisin. Kejadian AKI meningkat ketika dosis vankomisin harian melebihi 650mg-1300mg.

Penelitian oleh Van Hal *et al* (2013) prevalensi AKI terkait vankomisin bervariasi dari 5% sampai 43%. Sebagian besar AKI terjadi antara 4-17 hari setelah inisiasi terapi.

Pada pasien dengan bakteremia MRSA nonkomplikata, pengobatan yang dianjurkan adalah dengan vankomisin atau daptomisin selama minimal 2 minggu, sedangkan infeksi bakteremia MRSA komplikata diterapi dengan kontrol sumber infeksi, yaitu drainase abses, pelepasan kateter dan pemberian antibiotik 4-6 minggu.

Pada infeksi MRSA pada kulit dan jaringan lunak (SSTI), abses atau bisul sederhana dapat ditangani dengan insisi dan drainase saja. Antibiotik direkomendasikan untuk pasien yang memiliki abses yang parah atau luas, selulitis, usia sangat tua atau muda, atau kurangnya respon terhadap insisi dan drainase saja. Pilihan antibiotik oral untuk SSTI pada pasien MRSA adalah klindamisin, kotrimoksazol, tetrasiklin (doksisisiklin atau minosiklin) dan linezolid. Sedangkan pada pasien rawat inap dengan MRSA SSTI pilihan terapi empiris meliputi vankomisin intravena, linezolid 600 mg oral atau intravena dua kali sehari, klindamisin 600 mg intravena atau oral tiga kali sehari.

Antibiotik lainnya yang juga berperan penting dalam tatalaksana penyakit infeksi MRSA adalah ceftarolin, yaitu sebuah antibiotik sefalosporin generasi ke-5. Ceftarolin dapat mengeradikasi bakteri dengan cara berikatan pada *penicillin binding protein* (PBP2a) yang menyebabkan proses pembentukan jembatan (*cross-linking*) antar komponen penyusun dinding sel bakteri tidak terjadi. Ceftarolin dapat diberikan dengan dosis 600 mg secara intravena selama 60 menit setiap 12 jam dalam 14 hari atau ceftarolin 600 mg selama 60 menit setiap 8 jam dalam 5 hari. Penggunaan ceftarolin tersebut diindikasikan pada infeksi SSTI dan pneumonia yang diduga disebabkan oleh MRSA. Ceftarolin dipertimbangkan diberikan pada pasien yang memiliki faktor risiko nefrotoksitas yang tinggi akibat vankomisin dan pasien MRSA di rumah sakit dengan prevalensi tinggi resisten vankomisin. Sehingga ceftarolin ditempatkan menjadi senjata terakhir.

Selama dekade terakhir, para peneliti berusaha mengembangkan antibiotik dengan aktivitas utama melawan bakteri gram positif. Tabel berikut menjelaskan beberapa antibiotik untuk mengatasi infeksi MRSA yang sedang dalam uji klinis fase III, seperti iclaprim, solithromycin, contezolid, contezlid acefisamil, lascufloxacin, nemonoxacin, levonadifloxacin, dan zabofloxacin.

Tabel 6.4 Antibiotik untuk bakteri gram positif dalam uji klinis fase III

Nama Obat	Golongan	Target terapi bakteri gram positif
Iclaprim	Penghambat dihidrofolat reductase	MRSA, <i>vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant</i> , and <i>macrolide-</i>
Solithromycin	Fluoroketolide	MRSA and <i>macrolide-resistant M. pneumoniae</i>
Contezolid	Oxazolidinone	MRSA, <i>penicillin-resistant and penicillin intermediate S. pneumoniae</i> , and VRE
Contezolid acefisamil	Oxazolidinone	MRSA, VRE
Lascufloxacin	Fluoroquinolone	MRSA, <i>S. epidermidis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , and <i>penicillin-resistant S. pneumoniae</i>
Nemonoxacin	Non-fluorinated quinolone	MRSA, <i>multidrug-resistant S. pneumoniae</i> and <i>vancomycin-resistant pathogens</i>
Levonadifloxacin	Fluoroquinolone	MRSA and <i>staphylococci resistant to levofloxacin and moxifloxacin</i>
Zabofloxacin	Fluoroquinolone	MRSA, <i>methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> and <i>S. pneumoniae</i>

BAB VII

INFEKSI AKIBAT VANCOMYCIN RESISTANT ENTEROCOCCUS (VRE)

7.1 Definisi

Enterococcus merupakan bakteri komensal di dalam usus manusia dan saluran genital. Bakteri ini termasuk kelompok bakteri gram positif anaerob fakultatif berantai pendek. Lebih dari 59 spesies *Enterococcus* ditemukan dan 2 spesies besar diantaranya yang menyebabkan infeksi serius dan mengancam jiwa pada manusia, adalah *Enterococcus faecium* dan *Enterococcus faecalis*. Bakteri *Enterococcus* dapat menyebabkan sepsis (infeksi aliran darah), infeksi saluran kemih, luka, termasuk infeksi luka operasi, dan endokarditis. Selama 20 tahun terakhir, bakteri *Enterococcus* menjadi patogen penting yang didapatkan di rumah sakit atau unit perawatan intensif, terutama pada pasien immunosupresi.

Bakteri *Enterococcus* memiliki kemampuan adaptasi yang kuat. Bakteri ini dapat bertahan pada suhu tinggi, konsentrasi garam tinggi, konsentrasi asam empedu tinggi, dan tahan terhadap zat-zat desinfektan. *Enterococcus* memiliki resistensi alami instrinsik terhadap beberapa antimikroba, termasuk sefalosporin, sulfonamide, dan konsentrasi rendah aminoglikosida. Secara alami, *Enterococcus* juga memiliki kerentanan rendah terhadap agen beta-laktam sebagai konsekuensi dari protein pengikat penisilin afinitas rendah. Selain itu *Enterococcus* juga dapat resisten terhadap antimikroba yang mengobati glikopeptida.

Tahun 2018 infeksi akibat bakteri *enterococcus* menjadi penyebab utama infeksi nosokomial di Amerika Serikat sekitar 20-30%. Studi Zhang *et al* (2017) di Beijing mendapatkan *Enterococcus faecium* merupakan patogen utama (74%) penyebab sepsis diikuti *Enterococcus faecalis* sebanyak 20%.

Enterococcus memiliki fenotipe berbeda yang dinamai untuk gen resisten vankomisin, yaitu VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, dan VanN. Gen ini menggambarkan derajat resisten vankomisin. *E. faecium* paling sering mengekspresikan gen VanA dan sering dikaitkan dengan fenotipe VanA. VanA ini mengidentifikasi resisten vankomisin tertinggi sehingga mengakibatkan fenotipe VanA

memiliki patogenesisitas tertinggi.

Vankomisin merupakan salah satu antibiotik glikopeptida utama dalam penggunaan klinis. Vankomisin aktif melawan bakteri gram positif. Glikopeptida bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Namun efek bakterisida glikopeptida terhadap bakteri *Enterococcus* menjadi terbatas jika digunakan sebagai agen tunggal.

7.2 Mekanisme Resistensi

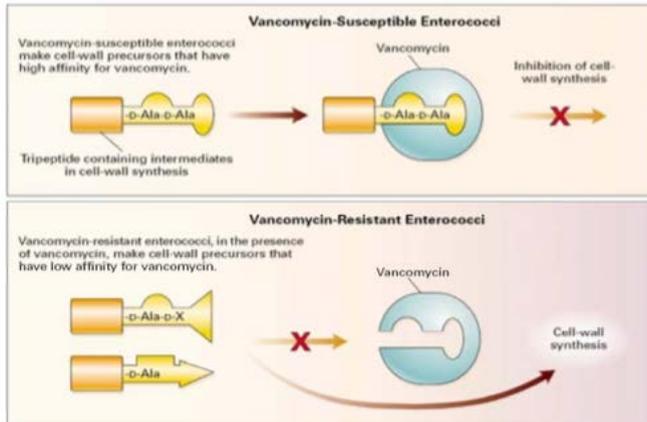
Penggunaan glikopeptida seperti vankomisin dan agen nonglikopeptida seperti polimiksin B, bacitracin, sefalosporin spektrum luas di rumah sakit dipercaya menjadi penyebab munculnya VRE. *Enterococcus* juga diketahui dapat menyebarkan gen resistensi ke spesies lain. Strain *E. faecium* biasanya resisten terhadap semua antibiotik. Infeksi yang disebabkan oleh VRE menyebabkan perpanjangan hari rawatan, peningkatan biaya, dan meningkatnya angka kematian. *Enterococcus faecium* yang resisten terhadap vankomisin telah diklasifikasikan sebagai ancaman serius oleh CDC dan prioritas menengah-tinggi oleh *Public Health Agency of Canada* (PHAC).

Cara kerja vankomisin dan antibiotik glikopeptida adalah dengan mengikat bagian terminal D-Ala-D-Ala dari Lipid II. Pengikatan ini menghalangi aktivitas protein pengikat penisilin untuk mengikat silang Lipid II menjadi peptidoglikan matang yang menyebabkan stress osmotik dan pecahnya sel. Dasar molekuler dan genetik VRE telah diteliti dimana VRE dapat menjadi reservoir dan sumber gen resisten antimikroba lainnya melalui mutasi atau pencapaian materi genetik seperti plasmid dan transposon, konjugasi atau metode transfer gen resisten lainnya.

Mekanisme utama resistensi glikopeptida (vankomisin) pada *Enterococcus* melibatkan perubahan jalur sintesis peptidoglikan, khususnya substitusi D-Alanine-D-Alanine (D-Ala-D-Ala) menjadi D-Alanine-D-Lactate (D-Ala-D-Lac) atau D-Alanine-D-Serine (D-Ala-D-Ser). Perubahan tersebut menyebabkan resistensi glikopeptida. Penggantian D-Ala-D-Ala menjadi D-Ala-D-Lac menyebabkan hilangnya satu ikatan hidrogen sehingga memberikan tingkat resistensi yang tinggi yang disebut VanA.

Enterococcus sensitif vankomisin mensintesis prekursor dinding sel D-Ala-D-Ala. Setelah translokasi dari sitoplasma ke permukaan

sel, vankomisin terikat dengan afinitas tinggi sehingga prekursor ini tidak dapat berpartisipasi dalam sintesis dinding sel. Sedangkan *Enterococcus* resisten vankomisin menghasilkan prekursor D-Ala-D-Lac atau D-Ala-D-Ser yang memiliki afinitas rendah terhadap vankomisin.



Gambar 7.1 Mekanisme resistensi vankomisin
(Sumber : Sennang, *et al*, 2008)

7.3 Deteksi

Pengujian VRE saat ini dilakukan terutama dengan kultur dan deteksi *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dari gen resistensi *vanA* dan *vanB*. *Food and Drug Administration* (FDA) AS menyetujui uji molekuler cepat, *GeneXpert vanA/vanB*. Metode ini dapat mendeteksi DNA dan hasil tersedia dalam waktu kurang dari satu jam. Li *et al* (2020) mendapatkan bahwa uji *GeneXpert vanA/vanB* memiliki akurasi diagnostik yang tinggi. Genotipe resisten VRE terutama adalah genotipe *vanA*, *vanB*, dan *vanM*. Genotipe *vanA* dan *vanM* menunjukkan resisten yang tinggi terhadap vankomisin dan teicoplanin. Skrining dan uji cepat genotipe enterokokus dianggap sebagai metode yang efektif untuk mengurangi kejadian penyakit terkait VRE.

Sebagian besar VRE ditemukan di dalam saluran pencernaan manusia tanpa menimbulkan gejala. Hal ini dikenal dengan kolonisasi VRE. Kolonisasi VRE dapat diskriminasi dengan cara melakukan kultur spesimen (swab rektal) pada media kultur yang mendukung pertumbuhan *Enterococcus* yang telah ditambahkan vankomisin.

Resistensi terhadap vankomisin dapat dideteksi dengan uji-E. Kokus gram positif dengan gambaran makroskopik atipikal, yaitu katalase-negatif dan spot pyrrolidonyl arylamidase positif diduga sebagai spesies *Enterococcus*. Pertumbuhan isolat dengan karakteristik yang sama pada media Cefoperazon-Vancomycin-Amphotericin (CVA) harus dianggap mengarah adanya VRE. Media CVA ini mendukung pertumbuhan *Enterococcus* dan mengandung vankomisin dalam konsentrasi yang memadai untuk skrining resistensi.

Isolat *Enterococcus* yang dicurigai selanjutnya diuji secara biokimia untuk identifikasi dan diuji kerentanan terhadap gentamisin, streptomisin dan ampicilin. Vankomisin juga diinokulasi sebagai skrining awal untuk resistensi vankomisin. Isolat yang diidentifikasi sebagai spesies *Enterococcus* yang tumbuh pada plat agar yang mengandung vankomisin selanjutnya diuji konfirmasi. Ini termasuk tes difusi dan motilitas disk vankomisin untuk menyaring VRE tingkat rendah (strain VanC). Metode berbasis PCR dapat digunakan untuk mendeteksi *Enterococcus* secara spesifik. PCR dapat membedakan antara berbagai jenis gen yang mengkode resistensi glikopeptida.

7.4 Tatalaksana

Kultur yang tepat sangat penting untuk memastikan pasien menerima pengobatan yang paling tepat. Tidak banyak agen antibiotik yang efektif untuk mengobati infeksi VRE. Saat ini antibiotik yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) AS untuk mengobati infeksi akibat VRE adalah linezolid dan daptomisin. Linezolid termasuk golongan oxazolidinone yang bersifat bakteristatik dan dilaporkan berhasil menjadi monoterapi pada kasus endokarditis infektif akibat VRE. Infeksi saluran kemih dan infeksi saraf pusat juga memiliki respon yang baik terhadap obat ini. Linezolid menyebabkan gejala sistem saraf pusat dan gastrointestinal pada pasien, termasuk sakit kepala, mual, muntah dan diare.

Daptomisin merupakan lipopeptide siklik dapat digunakan juga untuk infeksi saluran kemih dan endokarditis akibat VRE. Kelly et al melaporkan Sebagian besar pasien tidak memiliki efek samping setelah mendapatkan daptomisin 8-12 mg/kgbb/hari. Daptomisin dilaporkan memiliki efek samping miopati pada dosis tinggi, neuropati, dan pneumonia. Penggunaan linezolid dan daptomisin juga menyebabkan terjadinya anemia, trombositopenia, dan insufisiensi ginjal. Terdapat beberapa antibiotik lain yang diindikasikan untuk

infeksi VRE, seperti kloramfenikol dan dalfofristin, namun kedua obat ini sudah jarang digunakan karena memiliki efek samping yang berat dan efek bakteriostatik/ bakterisida yang rendah.

Tabel 7.1 Terapi untuk infeksi VRE

Obat	Golongan	Efikasi
Linezolid	Oxazolidinone	Endokarditis infeksi, infeksi saluran kemih, meningitis, peritonitis, bakteremia
Daptomisin	Lipopetide	Endokarditis infeksi, infeksi saluran kemih
Tigecycline	Glycycline	Infeksi saluran kemih, meningitis,
Dalfopristine	Streptogramin	Bakteremia, endocarditis infeksi, meningitis
Kloramfenikol	Amfenikol	Bakteremia, meningitis

Terdapat beberapa rekomendasi penatalaksanaan infeksi akibat enterokokus resisten vankomisin, yaitu Linezolid 600 mg IV atau PO setiap 12 jam. Daptomycin 8- 12 mg/kgBB IV kombinasi dengan B-laktam seperti penisilin, sefalosporin atau karbapenem. Tigecycline 100 mg IV dosis loading dilanjutkan dengan tigecycline 50 mg IV setiap 12 jam direkomendasikan untuk infeksi intraabdominal akibat VRE. Dosis Fosfomycin tunggal 3 gram PO direkomendasikan pada infeksi saluran kemih akibat VRE. Nitrofurantoin 100 mg PO setiap 8 jam juga direkomendasikan pada infeksi saluran kemih akibat VRE. Ampisilin dosis tinggi 18-30mg/kgBB atau amosisilin 500mg IV atau PO setiap 8 jam direkomendasikan pada infeksi saluran kemih akibat VRE.

BAB 8

OPTIMALISASI EFEK TERAPEUTIK ANTIBIOTIK BERDASARKAN ASPEK FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK

8.1. Farmakokinetik dan Farmakodinamik (PK-PD) Antibiotik

8.1.1. Farmakokinetik Antibiotik

Farmakokinetik adalah cabang ilmu farmakologi yang mempelajari tentang perubahan konsentrasi obat selama perjalanan hingga disposisi obat dalam tubuh yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

Prinsip farmakokinetik pada antibiotik adalah tercapainya konsentrasi obat yang cukup pada lokasi infeksi. Parameter-parameter farmakokinetik yang sebaiknya dipertimbangkan dalam pemberian antibiotik meliputi *volume of distribution* (Vd), *clearance* (Cl), waktu paruh ($t_{1/2}$), konsentrasi maksimum (C_{max}), konsentrasi minimum (C_{min}) dan *area under the curve* (AUC). Selain faktor-faktor dan perbedaan karakteristik diantara antibiotik pada absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi, farmakokinetik dapat dipengaruhi beberapa faktor lain seperti interaksi obat dengan obat, interaksi obat dengan makanan, faktor pasien atau status penyakit, serta genetik.

Terdapat beberapa interaksi farmakokinetik diantara antibiotik dan sejumlah obat. Interaksi yang paling umum bergantung pada pemberian kombinasi antibiotik dengan obat yang dapat menginduksi atau menghambat aktivitas dari enzim metabolisme seperti sistem sitokrom P450 (CYP P450) atau transporternya seperti P-glycoprotein (P-gp).

Interaksi antara makanan dan antibiotik oral dapat menurunkan atau meningkatkan absorpsi dan secara tidak langsung mempengaruhi efek antibiotik yang dapat menyebabkan kegagalan terapi atau peningkatan toksisitas. Mayoritas interaksi makanan-obat yang relevan secara klinis disebabkan oleh perubahan bioavailabilitas oleh makanan seperti absorpsi oral ciprofloxacin, doxycycline, norfloxacin menurun apabila diberikan bersamaan dengan susu dan efek klinis yang dapat diobservasi adalah kegagalan terapi.

Faktor pasien atau status penyakit yang dapat mempengaruhi farmakokinetik antibiotik misalnya pasien dengan kondisi disfungsi hati atau ginjal yang berhubungan dengan penurunan ekskresi antibiotik. Akumulasi antibiotik pada kompartemen tersebut sering berkorelasi dengan peningkatan toksisitas seperti pada meropenem, vancomycin dan daptomycin yang secara utama diekskresi melalui ginjal sehingga penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan disfungsi ginjal.

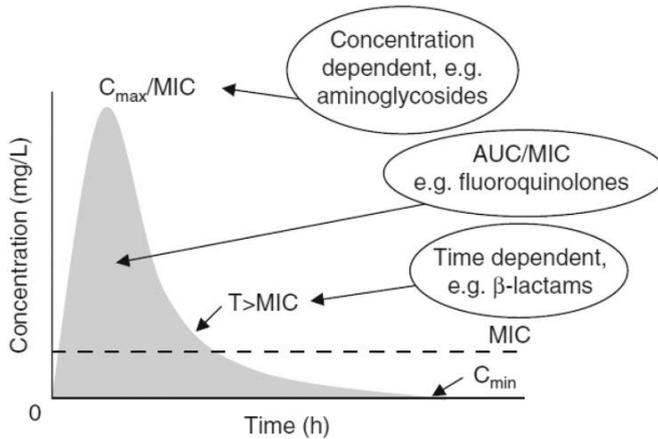
Adanya variasi genetik mempengaruhi respon pasien terhadap pemberian antibiotik. Variasi genetik memperlihatkan perbedaan sifat enzim metabolisme obat atau transporter obat pada berbagai kelompok etnis. Hal ini terlihat oleh perbedaan sensitivitas induksi enzim metabolisme obat oleh rifampisin atau obat kombinasi lainnya yang berbeda berdasarkan variasi polimorfisme gen yang terlihat. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) yang mengubah ekspresi protein transporter obat atau metabolisme obat dijumpai berhubungan dengan farmakokinetik obat.

Tabel 8.1 Parameter Farmakokinetik Antibiotik

Parameter	Deskripsi
<i>Volume of distribution</i> (Vd)	Rasio total dosis obat yang dijumpai didalam tubuh dengan konsentrasi pada plasmanya.
<i>Clearance</i> (Cl)	Volume dari darah, serum atau plasma yang telah sepenuhnya tereliminasi dari obat per satuan waktu.
Waktu paruh ($t_{1/2}$)	Waktu yang diperlukan untuk mencapai penurunan konsentrasi obat hingga 50%
Konsentrasi maksimum (Cmax)	Puncak konsentrasi serum obat yang dicapai dengan dosis tunggal
Konsentrasi minimum (Cmin)	Konsentrasi minimum serum obat selama periode dosis
<i>Area under the curve</i> (AUC)	Area dibawah kurva konsentrasi-waktu yang menunjukkan obat efektif membunuh bakteri

Secara umum berdasarkan karakteristik farmakologinya antibiotik dapat dibagi menjadi dua yaitu *concentration-dependent* atau *time-dependent*. Pada antibiotik *concentration-dependent*, kecepatan

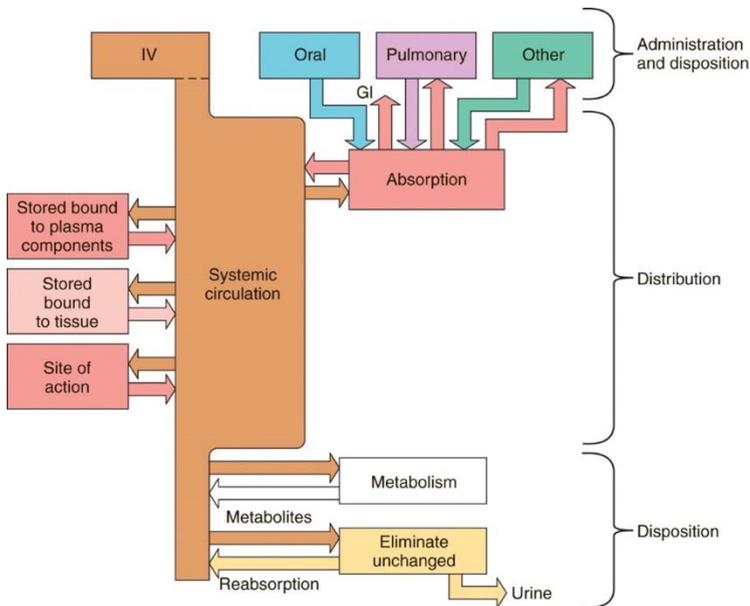
dan ekstensi efek meningkat dengan peningkatan level konsentrasi plasma di atas MIC. Tujuan klinis pemberian tipe ini adalah untuk memaksimalkan dosis obat dan meminimalkan durasi paparan. Contoh antibiotik *concentration-dependent* seperti fluoroquinolone dan aminoglycoside. Sementara pada antibiotik *time-dependent*, kecepatan dan ekstensi efek meningkat dengan peningkatan waktu konsentrasi plasma di atas MIC. Tujuan klinis tipe ini adalah eradikasi bakteri bergantung pada interval waktu untuk memaksimalkan durasi dan meminimalkan konsentrasi obat. Contoh antibiotik *time-dependent* meliputi beta-lactam dan vancomycin.



Gambar 8.1 Kurva Konsentrasi-Waktu terhadap Hubungan Parameter Farmakokinetik dan Farmakodinamik Antibiotik
(Sumber : Shah S, et al, 2015)

A. Absorpsi

Rute pemberian antibiotik dilakukan secara oral, intramuskular (IM) atau intravena (IV). Absorpsi dapat dideskripsikan dengan baik melalui bioavailabilitas obat yang didefinisikan sebagai persentasi dosis obat yang mencapai sirkulasi sistemik.



Gambar 8.2 Pathway Farmakokinetik Obat
(Sumber : Wecker, *et al*, 2018)

Pemberian antibiotik secara intravena memiliki bioavailabilitas yang paling baik mencapai 100%. Konsentrasi maksimum (C_{max}) obat ditentukan oleh kecepatan infus intravena, besaran dosis, besaran volume distribusi obat dan kecepatan ekskresinya. C_{max} obat akan mencapai level tertinggi setelah pemberian bolus oleh karena durasi infus yang terlalu pendek untuk distribusi atau eliminasi. Oleh karena itu, pemberian intravena cepat sering menjadi pilihan terapi antibiotik pada pasien dengan infeksi berat ketika efek antibiotik diperlukan secepat mungkin.

Hanya sedikit antibiotik yang memiliki bioavailabilitas yang baik dengan pemberian secara oral. Fluoroquinolone, metronidazole, tetracycline, minocycline, doxycycline, linezolid dan trimethoprim-sulfamethoxazole merupakan beberapa obat antibiotik dengan bioavailabilitas sama secara oral dan intravena dengan dosis serupa. Oleh karena absorpsi dan distribusi terjadi ketika obat diabsorpsi secara oral, C_{max} obat menjadi lambat dan umumnya tidak setinggi yang dicapai melalui infus intravena.

Oleh karena kebanyakan obat oral diabsorpsi lebih baik oleh mukosa usus dengan difusi pasif, absorpsi lebih baik pada obat lipofilik. Hal ini terlihat oleh beberapa obat oral sefalosporin yang dilakukan esterifikasi (cefuroxime axetil, cefpodoxime proxetil dan cefditoren pivoxil) untuk meningkatkan solubilitas lemak dan meningkatkan absorpsi. Prodrug tersebut dihidrolisasi setelah absorpsi usus setelah kerja esterase pada epitel usus mengaktifasi bentuk aktifnya.

B. Distribusi

Distribusi merupakan proses difusi obat dari intravaskular menuju ekstrasvaskular dan paling baik dideskripsikan dengan *volume distribution* (Vd) obat. Kompartemen cairan tubuh dapat dibagi menjadi intraselular dan ekstraselular (interstitial dan plasma). Persentase berat badan pada setiap kompartemen cairan tersebut dapat berbeda bergantung usia, jenis kelamin dan persentase lemak tubuh. Total cairan tubuh terdiri dari 50-60% berat badan (0,5-0,6 L/kg) pada orang dewasa. Pasien dengan proporsi lemak tubuh yang lebih tinggi memiliki proporsi cairan tubuh yang lebih sedikit. Apabila Vd melewati total cairan tubuh ($> 0,6$ L/kg) maka obat memungkinkan terjadi sekuesterasi pada cairan intraselular dari jaringan tertentu.

Volume distribution dari quinupristin/dalfopristin, tigecycline, rifampin, clindamycin, metronidazole, trimethoprim, erythromycin, clarithromycin, tetracycline, linezolid, dan fluoroquinolone adalah sama atau lebih tinggi dari total cairan tubuh (≥ 0.6 L/kg) sehingga distribusi obat tersebut luas sepanjang tubuh. Vd dari azithromycin > 32 L/kg (50 kali dari total cairan tubuh) menyebabkan sekuesterasi yang tinggi pada jaringan.

C. Metabolisme

Metabolisme merupakan suatu proses perubahan struktur obat oleh tubuh. Pada tahap metabolisme obat seringkali diubah menjadi bentuk yang lebih polar (larut air) untuk dieksresikan melalui ginjal atau pada aktivasi prodrug. Metabolisme pada dasarnya dapat terjadi pada berbagai lokasi tubuh seperti gastrointestinal, kulit, ginjal atau paru namun utamanya dilakukan oleh hati melalui fase I (CYP450) dan fase II (UGT). Fase I secara umum mengubah struktur obat menjadi lebih polar melalui oksidasi yang memungkinkan konjugasi pada fase II untuk ekskresi ginjal. Umumnya proses ini menyebabkan inaktivasi

obat dan mengubah obat menjadi metabolit larut air sehingga dapat diekskresi melalui urine atau garam empedu.

Pada insufisiensi hati penyesuaian dosis antibiotik bergantung dari kondisi fungsi hati tersebut. Secara umum penyesuaian dosis hanya dilakukan pada disfungsi hati berat sehingga pada kondisi ringan hingga sedang tidak diperlukan penyesuaian dosis. Dosis total harian dapat diturunkan hingga 50% bagi obat yang diekskresi oleh hati pada pasien disfungsi hati berat atau sebagai alternatif dapat digunakan antibiotik yang ekskresi utamanya melalui ginjal dengan dosis regular.

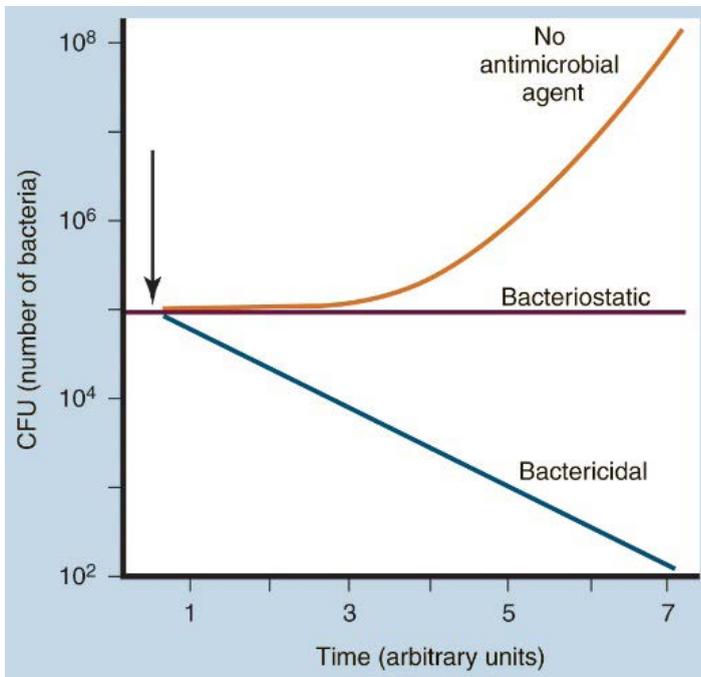
D. Ekskresi

Ekskresi hepatic dan renal merupakan rute primer ekskresi antibiotik. Ekskresi renal dari obat dan metabolitnya ditentukan oleh tiga proses yaitu filtrasi glomerulus, sekresi tubulus dan reabsorpsi pasif tubulus. Setelah filtrasi, obat polar akan dieliminasi dengan efektif oleh ginjal. Obat nonpolar bergantung pada konversi metabolik obat menjadi lebih polar pada hati. Erythromycin, azithromycin, moxifloxacin, clindamycin, rimfapicin, nafcillin dan cefoperazone utamanya diekskresi oleh hati menuju asam empedu. Pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal dan hati, dosis normal obat dapat menyebabkan akumulasi apabila dosis atau interval dosis tidak disesuaikan. Efek samping toksik dapat terjadi apabila terdapat peningkatan konsentrasi obat pada plasma atau jaringan.

Penurunan *Creatinine clearance* (ClCr) lebih dari 30% dari normal dapat menyebabkan peningkatan signifikan pada waktu paruh ($t_{1/2}$) fase beta (ekskresi) obat yang dieliminasi oleh ginjal. Oleh karenanya, *creatinine clearance* dapat digunakan sebagai acuan dalam menyesuaikan dosis antibiotik yang diekskresi oleh ginjal. Secara umum pada ClCr 40-60 ml/menit dosis obat yang diekskresi oleh ginjal diturunkan 50% dengan interval regular. Pada ClCr 10-40 ml/menit dosis diturunkan 50% dengan waktu interval pemberian diperpanjang dua kali. *Loading dose* pada disfungsi ginjal untuk obat yang diekskresi oleh ginjal tidak dilakukan perubahan dan *maintenance dose* disesuaikan dengan ClCr. Antibiotik yang ekskresi utama oleh hati dapat dipertimbangkan.

8.1.2 Farmakodinamik Antibiotik

Farmakodinamik merupakan cabang ilmu farmakologi yang mempelajari tentang efek obat terhadap tubuh. Farmakodinamik berhubungan dengan konsentrasi obat dan mekanisme aksi atau efek pada reseptor lokasi aksinya. Secara umum farmakodinamik antibiotik terhadap patogen dapat dibagi dua yaitu bakterisidal (eradikasi patogen) dan bakteriostatik (menghambat pertumbuhan patogen). Contoh antibiotik yang bersifat bakterisidal antara lain aminoglycoside, beta-lactam, metronidazole, quinolone, rifampicin, pyrazinamide, vancomycin, isoniazid dan bacitracin. Sedangkan antibiotik yang memiliki sifat bakteriostatik antara lain chloramphenicol, clindamycin, ethambutol, macrolide, sulphonamide, tetracycline dan trimethoprim.



Gambar 8.3 Antibiotik Bakterisidal dan Bakteriostatik
(Sumber : Wecker, *et al*, 2018)

Antibiotik dapat memperlihatkan sifat bakteriosidal maupun bakteriostatik bergantung pada konsentrasi atau target patogen. Antibiotik bakteriostatik seringkali adekuat pada infeksi unkomplikata

oleh sistem pertahanan host yang baik dapat membantu eradikasi patogen. Seperti pada pneumonia pneumococcal, bakteriostatik akan menekan pertumbuhan pneumococci dan eradikasinya dibantu oleh makrofag alveolar dan leukosit polimorfonuklear. Pada individu neutropenia, bakteriostatik mungkin tidak adekuat dan memerlukan bakteriosidal. Oleh karena itu, pertimbangan bakteriosidal dan bakteriostatik dapat dipengaruhi oleh sistem imun host.

Parameter farmakodinamik antibiotik berhubungan dengan parameter farmakokinetik. Parameter-parameter farmakodinamik yang sebaiknya dipertimbangkan dalam pemberian antibiotik seperti *time-minimum inhibitory concentration* (T>MIC), Cmax/MIC, AUC/MIC dan MIC.

Tabel 8.2 Parameter Farmakodinamik Antibiotik

Parameter	Deskripsi
T>MIC	Jumlah waktu dimana konsentrasi serum obat berada diatas MIC
Cmax/MIC	Rasio konsentrasi maksimum serum obat terhadap MIC
AUC/MIC	Rasio area kurva waktu-konsentrasi terhadap MIC
<i>Minimum Inhibitory Concentration</i> (MIC)	Konsentrasi terendah dari antibiotik dapat menghambat pertumbuhan patogen setelah diinkubasi 18-24 jam

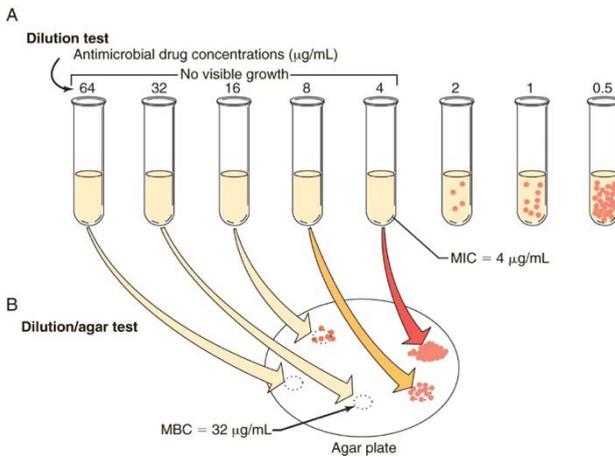
Suseptibilitas bakteri terhadap antibiotik spesifik dapat ditentukan melalui kultur sel. Hasil tes tersebut secara umum tidak tersedia dalam 18-48 jam setelah sampel didapatkan. Tes suseptibilitas umumnya dilakukan dengan sistem automasi dengan basis metode dilusi cairan dimana antibiotik diperiksa secara dilusi serial. Metode ini mendeteksi konsentrasi terendah dari antibiotik yang dapat mencegah pertumbuhan bakteri yang dapat diamati setelah inkubasi 18-24 jam dan disebut sebagai *minimal inhibitory concentration* (MIC). Pada prosedur tes yang sama dapat diekstensikan untuk mendapatkan *minimal bactericidal concentration* (MBC) atau konsentrasi minimal yang membunuh 99,9% bakteri dari sel.

Tabel 8.3 Range MIC Antibiotik

Antibiotik	Susceptible	Intermediate	Resistant breakpoint
Ceftriaxone	≤ 1		≥ 2
Ceftazidime	≤ 8	16	≥ 32
Cefepime	≤ 0.5	16	≥ 256
Amikasin	≤ 4	8	≥ 16
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8
Ampisilin sulbactam	≤ 8	16	≥ 32
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32
Cefixime	≤ 1	2	≥ 4
Amoxicillin clavulanate	≤ 8	16	≥ 32
Clindamycin	≤ 0.5	1-2	≥ 4
Doxycycline	≤ 0.12	0.25	≥ 0.5
Piperacillin tazobactam	≤ 32	64	≥ 128
Ertapenem	≤ 4	8	≥ 16
Polymyxin	≤ 2	4	≥ 8
Vancomycin	≤ 4	8	≥ 32
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16
Ceftazidime-avibactam	≤ 1	64	≥ 256
Cefotaxime	≤ 0.5	16	≥ 256
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8

Postantibiotic effect (PAE) merupakan periode waktu dimana konsentrasi serum berada dibawah MIC dan pertumbuhan bakteri dapat ditekan. Kebanyakan bakterisidal memperlihatkan PAE seperti beta-lactam, fluoroquinolone, aminoglycoside, rifampin dan vancomycin. Selain itu, beberapa bakteristatik seperti tetracycline, clindamycin dan macrolide juga memiliki PAE. Mekanisme yang memediasi efek ini masih tidak dimengerti jelas namun dapat disebabkan oleh persistensi antibiotik pada lokasi target, penyembuhan yang lambat setelah kerusakan non-lethal reversibel antibiotic atau waktu jeda yang diperlukan bakteri untuk mensintesis enzim baru atau komponen

selular. PAE memungkinkan pemberian dosis antibiotik dengan interval yang lebih panjang.



Gambar 8.4 Tes Dilusi dan Agar, MIC dan MBC Antibiotik
(Sumber : Wecker, *et al*, 2018)

8.2. Optimalisasi Efek Terapeutik Antibiotik

8.2.1 Optimalisasi Farmakokinetik Antibiotik

Aplikasi farmakokinetik dapat menentukan apakah dosis antibiotik yang diberikan akan mencapai lokasi aksi. Pada optimalisasi farmakokinetik, sifat solubilitas dari antibiotik akan mempengaruhi Vd dan menentukan seleksi dan dosis yang diperlukan untuk penetrasi adekuat pada lokasi infeksi. Oleh karena infeksi dapat terjadi diluar sistem vaskular, konsentrasi antibiotik yang diukur pada plasma sering tidak menggambarkan konsentrasi sebenarnya pada lokasi infeksi dan dapat menyebabkan estimasi berlebih atau kurang dari konsentrasi sebenarnya yang akan mencapai patogen.

Beberapa kompartemen anatomi seperti tulang, CSF dan paru dipenetrasi dengan kurang baik oleh beberapa antibiotik. Pada beta-lactam rasio tulang dan serum diantara 0,1-0,3 sementara pada vancomycin diestimasi sebesar 0,2. Hal ini konsisten dengan sifat lipofiliknya dan dosis yang lebih tinggi diperlukan untuk mengobati osteomyelitis. Sementara itu, fluoroquinolone yang bersifat lipofilik dengan Vd yang tinggi dapat mempenetrasi tulang dengan lebih baik dengan rasio tulang dan plasma sebesar 0,35 (ciprofloxacin) hingga 0,75 (levofloxacin).

Secara umum, V_d yang tinggi mengindikasikan bahwa obat didistribusikan secara ekstensif pada jaringan (lipofilik) dimana V_d rendah mengindikasikan obat terkonsentrasi pada plasma (hidrofilik). Resusitasi cairan atau perubahan fisiologis yang terjadi dengan peningkatan keparahan penyakit memperlihatkan peningkatan signifikan V_d antibiotik pada pasien sepsis atau kritis. Oleh karenanya penggunaan antibiotik hidrofilik memerlukan loading dose yang lebih besar untuk mencapai konsentrasi terapeutik. Semenitara itu, antibiotik lipofilik tidak dipengaruhi oleh perubahan volume cairan dan tidak memerlukan penyesuaian dosis.

Albumin merupakan protein ikatan plasma primer untuk kebanyakan antibiotik dan konsentrasinya sebaiknya dipertimbangkan ketika mengimplementasi dan menyesuaikan dosis regimen. Hipoalbuminemia memiliki efek langsung pada farmakokinetik antibiotik terutama pada antibiotik dengan ikatan protein yang tinggi seperti ceftriaxone dan ertapenem. Pada plasma albumin rendah terdapat peningkatan konsentrasi obat bebas. Peningkatan obat bebas oleh hipoalbuminemia dapat meningkatkan V_d dan *clearance* antibiotik menyebabkan penurunan konsentrasi mendekati akhir interval dosis.

Ekskresi merupakan parameter farmakokinetik akhir yang perlu dipertimbangkan dalam optimalisasi pemberian antibiotik. Ginjal dapat mensekresi antibiotik dan metabolitnya melalui filtrasi glomerulus atau sekresi tubulus proksimal. Obat hidrofilik umumnya akan diekskresikan oleh ginjal dan juga dipengaruhi oleh dialysis. Molekul besar (> 1000 Da) seperti vancomycin dieliminasi dengan buruk oleh hemodialisis. Antibiotik dengan molekul yang lebih kecil seperti beta-lactam dan aminoglycoside dieliminasi dengan besar oleh hemodialisis. Sekresi renal juga dapat berkurang oleh kondisi seperti AKI atau CKD, kondisi hiperdinamik seperti sepsis, peningkatan preload ventricular oleh resusitasi cairan agresif dan vasopressor dapat mempengaruhi *clearance* renal oleh peningkatan perfusi dan berhubungan dengan kegagalan terapi meskipun dengan pilihan antibiotik yang sesuai.

8.2.2 Optimalisasi Farmakodinamik Antibiotik

Salah satu indikator primer dalam menilai aktivitas antibiotik adalah MIC. MIC adalah konsentrasi terendah antibiotik dalam plasma yang menghambat pertumbuhan bakteri. Pada optimalisasi

farmakodinamik, integrasi MIC dengan parameter farmakokinetik lainnya dapat membantu menentukan pendekatan pemberian antibiotik. Parameter farmakokinetik-farmakodinamik (PKPD) ini meliputi rasio C_{max}/MIC , $T > MIC$ dan rasio AUC/MIC .

Sifat farmakodinamik obat dapat dideskripsikan sebagai *concentration-dependent* dan *time-dependent*. Optimalisasi dosis dan durasi atau interval pemberian antibiotik disesuaikan dengan sifat tersebut.

Pada antibiotik *concentration-dependent*, semakin tinggi konsentrasi maka semakin tinggi kecepatan dan efektivitas antibiotik dalam eradikasi patogen dan optimalisasinya dilakukan dengan memaksimalkan konsentrasi antibiotik. Antibiotik dengan sifat *concentration-dependent* disebut juga antibiotik tipe I, dimana pada tipe ini rasio C_{max}/MIC merupakan prediktor penting efikasi antibiotik. Contoh antibiotik tipe ini misalnya pada aminoglikosida, fluoroquinolone dan daptomycin.

Aminoglycoside memiliki sifat bakterisidal dan bergantung pada konsentrasi sehingga C_{max}/MIC merupakan parameter yang menentukan efikasi obat ini. Efikasi klinis optimal dicapai pada infeksi gram negatif. Selain itu, aminoglycoside memiliki sifat ekstensi PAE. PAE gram negative berkisar 10 jam untuk *Pseudomonas aeruginosa* hingga 12 jam pada *Klebsiella pneumonia*. Kombinasi dari sifat *concentration-dependent* dan PAE pada aminoglycoside menjadi basis teoritis dalam pemberiaan dosis lebih tinggi dengan frekuensi lebih jarang.²² Studi oleh Nicolau dkk yang mengevaluasi algoritme pemberian dosis aminoglikosida sekali sehari (7mg/kg setiap hari) pada 2.184 pasien dewasa dan menemukan respons klinis yang baik selain penurunan insiden nefrotoksisitas. Sebuah studi lain melakukan simulasi PKPD dilakukan untuk menilai kemungkinan resolusi suhu hari ke-7 dan nefrotoksisitas antara rejimen aminoglikosida sekali sehari (10mg/kg setiap 24 jam) dibandingkan dengan dua kali sehari (5mg/kg setiap 12 jam). Pada MIC 4 mg/L, dosis dua kali sehari memiliki kemungkinan resolusi suhu 53,6% dibandingkan dengan dosis harian 79,7%. Selain itu, nefrotoksisitas dari dosis dua kali sehari diperkirakan lebih besar secara signifikan (24,6%) daripada rejimen sekali sehari (<1%). Dosis 7 mg/kg dirancang untuk mencapai rasio C_{max}/MIC optimal pada MIC 2 mg/L untuk eradikasi *P. Aeruginosa*, sedangkan MIC 4 mg/L akan membutuhkan dosis 10-14 mg/kg setiap hari. Dengan demikian, optimalisasi PKPD pada aminoglikosida dengan penggunaan dosis

yang lebih tinggi dikombinasikan dengan interval yang merupakan strategi yang paling umum digunakan saat ini. Rekomendasi dosis pada amikacin adalah 15-20 mg/kgBB dan sedangkan untuk gentamisin adalah 5-7 mg/KgBB.

Colistin juga merupakan antibiotik yang bergantung pada konsentrasi. Namun, target PKPD yang optimal pada antibiotik ini bervariasi dari beberapa literatur antara C_{max}/MIC dan AUC/MIC . Rekomendasi dosis colistin saat ini adalah 2,5 hingga 5 mg/kg per hari dibagi dalam 2 hingga 4 dosis telah terbukti kurang optimal menurut beberapa penelitian. Kurangnya efikasi sering dikaitkan dengan lambatnya konversi bentuk tidak aktif menjadi colistin aktif. Garonzik dkk meneliti dosis tinggi colistin dengan interval yang diperpanjang pada sekelompok pasien yang sakit kritis dengan infeksi bakteri gram negatif MDR. Pemberian colistin menggunakan *loading dose* 270 mg diikuti dengan 135 mg dua kali sehari sebagai dosis pemeliharaan. Tingkat kesembuhan klinis yang dijumpai yaitu 82% dalam studi non-komparatif ini. Hasil ini lebih menguntungkan dibandingkan dengan penelitian lain yang dilakukan dengan pasien di ICU menggunakan dosis yang lebih rendah dan frekuensi pemberian yang lebih sering.

Antibiotik *time-dependent* merupakan antibiotik tipe II yang memiliki sifat yang berkebalikan dengan tipe I. Regimen dosis ideal dicapai dengan memaksimalkan durasi paparan antibiotik. Pada tipe ini parameter $T > MIC$ merupakan prediktor dalam efikasi antibiotik. Contoh antibiotik tipe II adalah betalaktam (penisilin, sefalosporin, carbapenem), clindamycin, erythromycin. Pemberian obat pada *time-dependent* dibagi menjadi infus intermiten yaitu pemberian infus antibiotik secara intermiten misalnya tiap 8 atau 12 jam selama 30 menit hingga 1 jam, infus *prolonged* yaitu pemberian antibiotik dengan infus 3 sampai 4 jam dan infus kontinu yaitu pemberian infus selama 24 jam yang umumnya diberikan pada antibiotik yang relatif lebih stabil untuk waktu yang lebih lama. Studi-studi sebelumnya memperlihatkan infus *prolonged* (3-4 jam) atau infus kontinu memungkinkan dipertahankannya konsentrasi di atas MIC untuk periode waktu yang lebih lama dan mencapai target PKPD dibandingkan dosis bolus intermiten standard dan meningkatkan luaran terapi.

Beta-laktam seperti penisilin, cephalosporin dan carbapenem bersifat time-dependent dan efek farmakodinamik pada patogen dipengaruhi oleh persentase kumulatif waktu konsentrasi obat bebas

melebihi MIC ($T > MIC$). Efek bakterisidal maksimal memerlukan $T > MIC$ lebih dari 60-70% (penicilin), 50% (cephalosporin) dan 40% (carbapenem). Sebuah penelitian oleh Lorente dkk menunjukkan piperacillin/tazobactam terutama untuk pengobatan infeksi *P. aeruginosa* memiliki peningkatan farmakodinamik dengan strategi infus prolong dibandingkan infus intermiten selama 30 menit. Lodise dkk dalam penelitiannya mengamati penurunan angka mortalitas dan waktu rawatan pada pasien yang diberikan infus prolong (3,375 gram setiap 8 jam dalam 4 jam) pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang tinggi.

Cefepime adalah salah satu betalaktam anti-pseudomonas yang paling umum digunakan. Pedoman saat ini merekomendasikan dosis cefepim 1 gram setiap 12 jam pada infeksi ringan hingga sedang, 2 gram setiap 12 jam pada infeksi berat dan 2 gr setiap 8 jam pada pasien dengan neutropenia. Namun, kegagalan klinis cefepime dengan dosis kurang dari 6 gram per hari telah dilaporkan dengan MIC lebih tinggi (> 8 mg/L). Manfaat penggunaan cefepime dengan dosis yang lebih tinggi dan interval yang panjang dipelajari pada pasien dengan perawatan kritis dengan VAP yang memiliki prevalensi MDR yang tinggi. Regimen dosis 2 gram setiap 8 jam (dalam infus 3 jam) mencapai konsentrasi obat bebas diatas MIC, jika dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan infus prolong, mortalitas terkait infeksi berkurang sebesar 69% dan lama rawatan lebih pendek.

Ceftazidime merupakan antibiotik sefalosporin generasi ketiga menunjukkan perbandingan hasil yang serupa yaitu antara pemberian dengan infus prolong atau infus kontiniu. Penelitian oleh Georges dkk yang menggunakan infus ceftazidime dengan dosis 6-12 gram setiap hari menunjukkan peningkatan $T > MIC$ dan perbaikan dalam respon klinis. Hal ini juga didukung oleh sebuah studi oleh Lorente dkk mengenai efek ceftazidime terhadap *Klebsiella* spp. dengan infus prolong selama 3 jam pada pasien dengan HAP dengan dosis 2 gram setiap 8 jam untuk meningkatkan efek antibiotik.

Ceftazidime-avibactam adalah sefalosporin generasi ketiga (ceftazidime) yang dikombinasikan dengan inhibitor β -laktamase (avibactam) yang diberikan dalam rasio 4:1 (2 gram ceftazidime untuk setiap 500mg avibaktam). Target $fT > MIC$ yang diperlukan untuk efek yang baik mirip dengan ceftazidime yang diberikan sendiri, namun dengan adanya avibactam, MIC menjadi jauh lebih rendah. Dalam penelitian oleh Zahnel dkk, dosis 2,5 gram setiap 8 jam diberikan

sebagai infus prolong 2 jam menghasilkan peningkatan kemanjuran terhadap 27 isolat *P. aeruginosa*, dengan MIC hingga 32 mg/L, dibandingkan ceftazidime saja.

Ceftolozane-tazobactam adalah sefalosporin intravena baru yang dikombinasikan dengan β -laktamase inhibitor dalam rasio 2:1 (500mg tazobactam untuk setiap 1000mg ceftolozane). Ceftolozane sendiri memiliki aktivitas intrinsik yang menguntungkan melawan Enterobacteriaceae dan *P. Aeruginosa*. Penambahan tazobactam membantu mencegah degradasi ceftolozane oleh β -laktamase lain, khususnya beberapa ESBL. Serupa dengan sefalosporin lainnya, aktivitas bakterisida ceftolozane tazobactam diprediksi dengan $T > MIC$. Persentase $T > MIC$ yang diperlukan untuk mencapai stasis lebih rendah daripada sefalosporin lainnya (24% vs 40% $T > MIC$). Dalam penelitian Hong dkk, dosis 1,5 gram setiap 8 jam (dalam infus 1 jam) mencapai $T > MIC$ sebesar 56% atau lebih besar terhadap $MIC \leq 8$ mg/L.

Seperti β -laktam lainnya, carbapenem membutuhkan 40% $T > MIC$ untuk menunjukkan aktivitas bakterisidal. Dengan optimalisasi PKPD, dosis carbapenem yang lebih tinggi (2g setiap 8 jam) dan infus prolong (3 jam) telah menunjukkan pencapaian target dengan MIC hingga 16 mg/L. Suatu penelitian oleh Kiratisin dkk menilai efek dari berbagai dosis dan interval infus untuk doripenem, imipenem, dan meropenem terhadap isolat *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* dan *A. baumannii* dari wilayah Asia-Pasifik. Semua rejimen karbapenem mencapai paparan optimal (*Cumulative Fraction of Response* (CFR) $\geq 90\%$) terhadap *E. coli* dan *K. pneumoniae*. Namun, karena MIC yang lebih tinggi, hanya doripenem 1 gram setiap 8 jam (infus 4 jam), 2 gram setiap 8 jam (infus 30 menit), 2g setiap 8 jam (infus 4 jam) dan meropenem 2g setiap 8 jam (infus 3 jam) memperoleh paparan optimal terhadap *P. aeruginosa*. Analisis serupa dilakukan oleh Bulik dkk dengan mengamati isolat *P. aeruginosa* di Amerika Serikat. Rejimen carbapenem standar (infus 30 menit hingga 1 jam) menghasilkan CFR di bawah ambang optimal. Dosis yang lebih agresif dikombinasikan dengan infus prolong meningkatkan CFR, seperti doripenem 1 gram setiap 8 jam (infus 4 jam) dan meropenem 2g setiap 8 jam (infus 3 jam) mencapai CFR 97% dan 94% pada pasien non-ICU. Beberapa penelitian lain yang mendukung pemberian carbapenem dengan infus prolong ini juga tersedia. Faher dkk pada studinya menjelaskan, pada 164 pasien demam neutropenia, meropenem 1 gram setiap 8 jam dengan infus prolong menunjukkan keberhasilan pengobatan yang

unggul pada hari 5 bila dibandingkan dengan pasien yang menerima infus intermiten (68,4% berbanding 40,9%; $P < 0,001$). Doripenem infus prolong juga menunjukkan hasil yang serupa. Dalam analisis retrospektif, 200 pasien sakit kritis menerima doripenem 500mg setiap 8 jam dengan infus 1 jam atau 4 jam, hasil penelitian tersebut menunjukkan keberhasilan klinis pada infus 4 jam dibandingkan dengan infus 1 jam (72,2% vs 47,6%, $p=0,017$).

Selain itu, PAE merupakan sifat antibiotik yang sebaiknya dipertimbangkan dalam pendekatan pemberian antibiotik. Antibiotik tipe III memiliki sifat kombinasi antara *time-dependent* dan *concentration-dependent*. Regimen dosis ideal pada tipe ini dicapai dengan memaksimalkan jumlah obat yang diberikan. Oleh karenanya, rasio AUC/MIC merupakan prediktor penting yang berkorelasi dengan efikasi antibiotik pada tipe ini. Contoh antibiotiknya adalah vancomycin, tetracycline, azithromycin dan dalfofpristin-quinupristin.

Vancomycin merupakan contoh antibiotik yang teroptimalisasi melalui maksimalisasi AUC/MIC. Parameter ini memungkinkan fleksibilitas dalam menentukan regimen dosis baik dalam penyesuaian dosis atau frekuensi dengan hasil AUC yang sama. Target PKPD dari AUC/MIC > 400 memberikan peningkatan klinis dan eradikasi *Staphylococcus aureus* pneumonia, MRSA dan bakterimia. Reduksi hingga 2-4 kali dari mortalitas dijumpai pasien yang menerima vancomycin yang mempertahankan AUC/MIC > 400 .

Dosis vancomycin 15-20 mg/kgBB diberikan setiap 8-12 jam direkomendasikan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Pada pasien kritis, *loading dose* 25-30 mg diberikan untuk memfasilitasi capaian target konsentrasi yang lebih cepat. Dosis sebaiknya dikalkulasi dengan berat badan aktual. Dalam penelitian oleh Vandecasteele dkk menjelaskan penggunaan vancomycin infus kontinu tidak dijumpai perbedaan yang signifikan terhadap mortalitas atau kegagalan terapi dibandingkan infus intermiten. Infus intermiten memiliki risiko yang lebih rendah dari toksisitas ginjal dibandingkan yang menerima secara infus kontinu. Saat ini pemberian vancomycin secara infus kontinu tidak dilakukan secara rutin dalam praktik klinis dan hanya dipertimbangkan pada pasien yang secara persisten tidak dapat mencapai target PKPD dengan dosis tinggi sekalipun.

Rasio AUC/MIC juga merupakan parameter PKPD yang penting dalam menentukan efikasi dan luaran fluoroquinolone dan target berkisar 125-250. Nilai AUC/MIC diatas 125 berhubungan dengan

keberhasilan terapi klinis dan bakteriologis dibandingkan < 125 . Selain itu $AUC/MIC > 250$ memperlihatkan eradikasi patogen yang lebih cepat pada sekresi pernafasan dibandingkan pasien dengan AUC/MIC 125-250. Pada pasien dengan disfungsi renal, dosis disesuaikan dengan memperpanjang interval dosis dibandingkan merubah dosis oleh karena sifat predominan *concentration-dependent* dengan *time-dependent*.

Polimiksin B diasumsikan memiliki indeks PKPD yang sama dengan colistin. Rekomendasi dosis saat ini untuk polimiksin B adalah 1,5 hingga 2,5 mg/kg per hari. Namun, studi farmakokinetik oleh Nelson dkk pada 24 pasien menunjukkan bahwa dosis 1,5 mg/kg/12 jam yang diberikan setelah *loading dose* 2,5 mg/kg, akan mencapai AUC/MIC sekitar 30 pada sebagian besar pasien ketika patogen penyebab memiliki MIC 2 mg/L. *Loading dose* sangat penting dalam meningkatkan paparan optimal antibiotik ini. Dalam analisis retrospektif, bakterimia yang disebabkan batang gram negatif yang resisten karbapenem, pemberian dosis polimiksin B $< 1,3$ mg/kg/hari secara signifikan dikaitkan dengan kematian 30 hari ($p = 0,04$).

Tigecycline telah menjadi antibiotik pilihan untuk pengobatan Carbapenem Resistance Enterobacteriaceae (CRE). Pada infeksi CRE, tigesiklin sering digunakan dalam rejimen kombinasi. Dilaporkan adanya kegagalan klinis dengan dosis standar 50 mg yang diberikan setiap 12 jam, sehingga studi tersebut menjelaskan dibutuhkan dosis yang lebih tinggi terutama pada infeksi berat, hal ini disebabkan konsentrasi obat bebas yang rendah. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, target farmakodinamik yang paling erat kaitannya dengan kemanjuran tigesiklin adalah AUC/MIC . Sebuah studi *double-blinded* oleh Ramirez dkk membandingkan dosis tigesiklin yang lebih tinggi yaitu 100mg dengan 75 mg setiap 12 jam untuk pengobatan pneumonia yang didapat di rumah sakit (HAP). Pada penelitian tersebut, didapatkan penyembuhan klinis dengan tigesiklin 100 mg lebih tinggi dibandingkan dengan tigesiklin 75 mg. Akhirnya, sebuah studi kohort retrospektif memeriksa pasien dengan infeksi yang disebabkan oleh isolat penghasil KPC dan menemukan terapi kombinasi tigesiklin (100-200mg/hari), colistin, dan meropenem dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan semua rejimen lainnya. Hasil ini menunjukkan perlunya dosis tigesiklin yang lebih tinggi yaitu 100 mg setiap 12 jam untuk mencapai target indeks PKPD pada pasien dengan pneumonia.

Tabel 8.4 Pendekatan PKPD Antibiotik

Pola aktivitas	Antibiotik	PKPD	Cara Pemberian
Tipe I <i>Concentration-dependent</i>	Aminoglycoside, daptomycin, colistin	C_{max} / MIC	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian dosis tinggi 1 kali sehari • Pemberian <i>loading dose</i> diikuti dengan dosis pemeliharaan
Tipe II <i>Time-dependent</i>	Beta lactam (cephalosporin, penicillin, Carbapenem)	$T > MIC$	<ul style="list-style-type: none"> • Infus Intermitten : pemberian infus tiap 8 atau 12 jam selama 30 menit hingga 1 jam. • Infus Prolong : pemberian infus tiap 8 atau 12 jam selama 3 sampai 4 jam. • Infus Kontiniu : pemberian infus selama 24 jam.
Tipe III <i>Area under the curve (AUC) / MIC ratio</i>	Vancocyclin, Fluoroquinolone.	AUC / MIC	<ul style="list-style-type: none"> • Memaksimalkan jumlah obat yang diberikan baik dengan peningkatan konsentrasi maupun durasi pemberian

8.3. Peran Optimalisasi PK-PD Antibiotik Terhadap Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik adalah ancaman global terhadap kesehatan dan kesejahteraan manusia. Berbagai pendekatan berbeda diperlukan untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik, termasuk pengembangan antibiotik baru, diagnostik yang lebih baik, lebih murah dan lebih cepat, serta strategi baru untuk membuat penggunaan obat yang ada menjadi lebih tepat. Meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik saat ini sangat penting, penggunaan antibiotik yang tepat dapat dilakukan dengan penentuan dosis dan durasi terapi antibiotik sesuai dengan kebutuhan. Meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik, juga disebut penatagunaan antibiotik, yang bertujuan untuk menghasilkan luaran klinis infeksi yang lebih baik, mengurangi risiko toksisitas, dan mengurangi munculnya resistensi obat. Data *in vitro* menunjukkan bahwa optimalisasi dosis antibiotik merupakan mekanisme penting untuk memperlambat perkembangan resistensi antibiotik, misalnya, dengan memberikan dosis obat yang optimal untuk menekan subpopulasi yang resisten, memahami paparan obat

yang mencegah munculnya resistensi antibiotik dan menjelajahi optimal durasi pengobatan. Selain mempengaruhi hasil pasien, terapi antibiotik suboptimal dapat memiliki konsekuensi ekonomi yang penting. Fokus pada pengoptimalan dosis antibiotik sebagai bagian dari resep yang tepat dapat mendukung penggunaan obat yang lebih murah, durasi terapi yang lebih singkat, dan penurunan laju perkembangan resistensi antibiotik.

Aspek penting dari optimalisasi dosis antibiotik adalah memastikan bahwa rejimen yang dipilih efektif dan sesuai untuk mengobati infeksi masing-masing pasien, sambil meminimalkan risiko toksisitas untuk individu tersebut dan meminimalkan perkembangan resistensi obat. Optimalisasi tersebut dapat dilakukan dengan mengoptimalkan dari aspek farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.

Beberapa studi menjelaskan penggunaan antibiotik dengan golongan tertentu menyebabkan resiko lebih tinggi terhadap kejadian resistensi terhadap bakteri tertentu. Misalnya, penggunaan sefalosporin telah dikaitkan dengan kejadian infeksi enterococcus faecium yang resisten vancomycin, ESBL, bakteri gram negative dan clostridioides defficile, penggunaan kuinolon dikaitkan dengan infeksi MRS dan dengan meningkatnya resistensi kuinolon pada basil gram negatif seperti pseudomonas aeruginosa.

Studi oleh Bassetti dkk tahun 2022 menjelaskan diperlukan pertimbangan untuk segera memberikan dosis antibiotik yang tinggi untuk mencapai konsentrasi obat yang tinggi sesegera mungkin guna memaksimalkan efek terapeutik dan penurunan infeksi bakteri lebih dini, di sisi lain beberapa penelitian menunjukkan pemberian antibiotik betalaktam secara infus kontiniu (lebih dari 24 jam) atau infus berkepanjangan (lebih dari 3 jam) menghasilkan target PKPD yang lebih baik dan menurunkan resistensi dibandingkan pemberian bolus (30 – 60 menit, 1 hingga 6 kali per hari) khususnya pada pasien dengan kondisi kritis dan pada pasien dengan infeksi berat.⁴¹ Hasil penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian oleh Gatti dan Pea 2021 yang mendukung penggunaan betalaktam dengan infus berkepanjangan dibandingkan infus intermiten dalam hal mencapai target PKPD yang agresif untuk memaksimalkan efikasi dan luaran klinis serta menekan munculnya perkembangan resistensi.

Berdasarkan studi oleh Ademri dkk tahun 2020, parameter PKPD dari antibiotik golongan polymixin yang paling menggambarkan keberhasilan terapi dan penekanan munculnya resistensi adalah rasion

AUC/MIC. Pemberian *loading dose* diperlukan untuk menghindari paparan yang kurang untuk mengobati infeksi berat. Alasan pendekatan ini didasarkan pada peningkatan konsentrasi plasma yang lambat dari antibiotik colistin. Studi menunjukkan munculnya resistensi terhadap *A.baumannii* bahkan dengan paparan colistin >10mg/L yang mana konsentrasi ini jauh lebih tinggi daripada dosis klasik 3 juta IU 3 kali (sekitar 2-3 mg/L), sedangkan ketika pasien diberikan *loading dose* 9 juta IU diikuti dengan 4,5 juta IU 3 kali, tidak ada resistensi yang muncul pada 127 dari 130 pasien ICU.

Untuk golongan minocycline seperti tetracycline dan glycycycline, AUC/MIC antara 20 hingga 25 dibutuhkan untuk menekan resistensi *A. baumannii*. Dosis yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan (100 mg 2 kali) diperlukan untuk penyembuhan klinis dan pencegahan perkembangan resistensi. Meningkatnya kejadian MDR dan XDR menyebabkan penggunaan tigecycline yang sering sebagai kombinasi kemoterapi. Sebuah metaanalisis baru-baru ini menunjukkan bahwa tigecycline dosis tinggi (*loading dose* 150-200 mg dilanjutkan 75-100mg 2 kali) lebih efektif dalam mencegah resistensi.

Penggunaan antibiotik golongan aminoglycoside dengan target PKPD juga berperan dalam mencegah munculnya resistensi. Studi menjelaskan penggunaan netilmicin dengan rasio $C_{max}/MIC > 8$ diperlukan untuk menekan resistensi terhadap beberapa strain Gram-negatif seperti *E.coli*, *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae*. Pemberian amikasin sekali sehari lebih terbukti menekan resistensi dibandingkan diberikan 2 kali sehari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. *Antibiotics: Past, Present and Future*. Current Opinion in Microbiology 2019, 51:72–80.
2. Peraturan Menteri Kesehatan RI. Permenkes No. 28 tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik. Kemenkes RI. 2021.
3. Romo AL, Quirós R. *Appropriate Use of Antibiotics: an Unmet Need*. Ther Adv Urol. 2019;
4. Hauser AR. *Antibiotic Basics for Clinicians: the ABC Choosing the Right Antibacterial Agent 2nd Edition*. Wolkers Kluwer. 2013.
5. Abushaheen MA, Muzahed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. *Antimicrobial Resistance, Mechanisms and Its Clinical Significance*. Elsevier 2020;66: 1-21.
6. Oliveira KS, Lima LA, Cobacho NB, Dias SC, Franco OL. Chapter 2. *Mechanisms of Antibacterial Resistance: Shedding Some Light on These Obscure Processes? In: Kon K, Rai M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*. 2016; p. 19-32.
7. WHO. *WHO Release the 2019 AWaRe Classification Antibiotics*. WHO. 2019.
8. Peraturan Menteri Kesehatan RI. Permenkes No. 8 tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Kemenkes RI. 2021.
9. Ahmad A, Fadrian, Bilmahdi R, Kurniawan A. Buku Saku Pedoman Penggunaan Antibiotik. Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. 2022.
10. Nepal A, Hendrie D, Selvey LA, Robinson S. *Factors Influencing the Inappropriate Use of Antibiotics in the Rupandeh District of Nepal*. Wiley. 2020; 1-8.
11. Reygaert WC. *An overview of the Antimicrobial Resistance Mechanisms of Bacteria*. AIMS Microbiol. 2018;4(3):482-501.
12. Levitus M, Rewane A, Perera TB. *Vancomycin-Resistant Enterococci*. NCBI. 2022
13. Forbes BA, Weissfeld AS, Sahn DF. *Laboratory Methods and Strategies for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 2007: 187-213

14. Rawat D, Nair D. *Extended-Spectrum Betalaktamase in Gram Negative Bacteria*. Journal Of Global Infectious Disease. 2010.2. 263-75
15. Castenheira M, Simner PJ, Bradford PA. *Extended-spectrum – betalactamase: an Update on Their Characteristic, Epidemilogy, and Detection*. JAC Antimicrob Resist. 2021. 4.1-21
16. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SM, Kamal MA. *Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Beta-lactamases: Types, Epidemiology and Treatment*. Saudi J Biol Sci. 2015 .22(1):90-101.
17. Fisher, J.F., Mobashery, S. *Enzymology of Bacterial Resistance. Comprehensive Natural Products II. In: Enzymes and Enzyme Mechanisms*. Elsevier. 2010;8 : 443–87.
18. Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. *The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases*. Biomed Res Int. 2018; 26:9519718.
19. Bradford PA. *Extended-Spectrum B-lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat*. ClinMicrobiol Rev 2001; 14: 933–51.
20. Bush K, Jacoby GA. *Updated Functional Classification of B-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother . 2010; 54: 969–76
21. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier JP, Caillon J, Beaudeau F, et al. *Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases- Producing Escherichia coli Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review*. Infect Drug Resist. 2020 ;13:3945-55
22. Madrid-Morales J, Sharma A, Reveles K, Velez-Mejia C, Hopkins T, Yang L, Walter E, et al. *Validation of Available Extended-Spectrum-Beta-Lactamase Clinical Scoring Models in Predicting Drug Resistance in Patients with Enteric Gram-Negative Bacteremia Treated at South Texas Veterans Health Care System*. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(6):e02562-20.
23. Aruhomukama D. *Review of Phenotypic Assays for Detection of Extended- Spectrum β -lactamases and Carbapenemases: a Microbiology Laboratory Bench Guide*. Afr Health Sci. 2020 Sep;20(3):1090-1108
24. Yee R, Dien Bard J, Simner PJ. *The Genotype-to-Phenotype Dilemma: How Should Laboratories Approach Discordant Susceptibility*

- Results?* J Clin Microbiol. 2021;59(6): 108-20
25. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. *Carbapenems Versus Alternative Antibiotics for the Treatment of Bacteraemia Due to Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum B-lactamases: a Systematic Review and Meta-analysis*. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 2793-803.
 26. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. *Current Options for the Treatment of Infections due to Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Different Groups of Patients*. Clin Microbiol Infect. 2019;25(8):932-42
 27. Abdeta A, Bitew A, Fentaw S, Tsige E, Assefa D, Lejisa T et al. *Phenotypic Characterization of Carbapenem Non-susceptible Gram-negative Bacilli Isolated from Clinical Specimens*. PLOS ONE 2021; 16: e0256556.
 28. Hawkey PM, Livermore DM. *Carbapenem Antibiotics for Serious Infections*. BMJ 2012; 344: e3236–e3236.
 29. Aurilio C, Sansone P, Barbarisi M, Pota V, Giaccari LG, Coppolino F et al. *Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance*. Antibiotics 2022; 11: 421.
 30. Aslam B, Rasool M, Muzammil S, Baker Siddique A, Nawaz Z, Shafique M et al. *Carbapenem Resistance: Mechanisms and Drivers of Global Menace*. In: Kirmusaoğlu S, Bhonchal Bhardwaj S (eds). Pathogenic Bacteria. IntechOpen, 2020: 1-15
 31. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA et al. *Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge*. Clin Infect Dis 2018; 66: 1290–1297.
 32. Sheu C-C, Chang Y-T, Lin S-Y, Chen Y-H, Hsueh P-R. *Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options*. Front Microbiol 2019; 10: 80.
 33. Carrara E, Savoldi A, Piddock LJV, Franceschi F, Ellis S, Sharland M et al. *Clinical Management of Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant gram-negative Bacteria: a Worldwide Cross-sectional Survey Addressing the Use of Antibiotic Combinations*. Clin Microbiol Infect 2022; 28: 66–72.
 34. Aslam B, Rasool M, Muzammil S, Baker Siddique A, Nawaz Z, Shafique M et al. *Carbapenem Resistance: Mechanisms and Drivers of Global Menace*. In: Kirmusaoğlu S, Bhonchal Bhardwaj S (eds). Pathogenic Bacteria. IntechOpen, 2020

35. Eichenberger EM, Thaden JT. *Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria*. *Antibiotics* 2019; 8: 37.
36. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K et al. *Carbapenemase-producing Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infection in Critically Ill Patients: Risk Factors and Predictors of Mortality*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1125–1131.
37. Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. *The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria*. *Antibiotics* 2020; 9: 186.
38. Akeda Y. *Current Situation of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter in Japan and Southeast Asia*. *Microbiol Immunol* 2021; 65: 229–237.
39. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S et al. *Risk Factors for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: a Systematic Review*. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 228–235.
40. Lima EM, Cid PA, Beck DS, Pinheiro LHZ, Tonhá JPS, Alves MZO et al. *Predictive Factors for Sepsis by Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli in Adult Critical Patients in Rio de Janeiro: a Case-case-control Design in a Prospective Cohort Study*. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9: 132.
41. Tamma PD, Simner PJ. *Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates*. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01140-18.
42. Pincus D. *Microbial Identification Using The Biomérieux Vitek ® 2 System*. *Encycl Rapid Microbiol Methods* 2014; 2.
43. Tamma. *IDSA 2022 guidance on treatment ESBL E, CRE, P aeruginoso difficult to treat*. 2022.
57. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. *Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections*. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 2089–2114.
44. Piperaki E-T, Tzouveleakis LS, Miriagou V, Daikos GL. *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: in Pursuit of an Effective*

- Treatment*. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 951–957.
45. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. *Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR- P. aeruginosa)*. Clin Infect Dis 2022; 75: 187–212.
 46. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. *Treatment Options for K. pneumoniae, P. aeruginosa and A. baumannii Co-resistant to Carbapenems, Aminoglycosides, Polymyxins and Tigecycline: an Approach Based on the Mechanisms of Resistance to Carbapenems*. Infection 2020; 48: 835–851.
 47. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. *Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus Aureus*. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10(107):1-11
 48. Fadrian, Chen K, Kumalawati J, Rumende, Shatri H, Nelwan E. *The Validation of Drug Resistance in Pneumonia (DRIP) Score in Predicting Infections due to Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired Pneumonia at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia*. Acta Med Indones-Indones J Intern Med. 2021; 4(53): 416-22.
 49. Koulenti D, Xu E, Mok IYS, Song A, Karageorgopoulos DE, Aemaganidis A, et al. *Novel Antibiotics for Multidrug-resistant Gram-positive microorganisms*. Microorganisms. 2019;7:270
 50. Chalmers SJ, Wylam MR. *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Infection and Treatment Options*. In: *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Protocols: Cutting-edge Thechnologies and Advancements Third Edition*. New York: Humana Press. 2020; 229-52.
 51. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2018*. Stockholm: ECDC. 2019.
 52. Thesome BF, Lee GC, Reveles KR, Attridge RT, Koeller J, Wang C. *Application of a Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Risk Score for Community-onset Pneumonia Patients and Outcomes with Initial Treatment*. BMC Infectious Disease. 2015;15(380):1-11.

53. Shorr AF, Myers DE, Huang DB, Nathanson BH, Emons MF, Kollef MH. *A Risk Score for Identifying Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus in Patient Presenting to the Hospital with Pneumonia*. BMC Infectious Disease. 2013;13(268):1-7
54. Syahnar R, Rahyana, Kharisma DS, Khatami M, Duarsa DB. *Methicillin- resistant Staphylococcus Aureus Among Clinical Isolates in Indonesia: a Systematic Review*. Biomed & Pharmajol J. 2020;13(4):1871-8
55. Tillotson GS, Hise N. *Screening for Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) - a Valuable Antimicrobial Stewardship Tool?*. Expert Review of Anti- infective Therapy. 2021;19(8):957-9
56. Giancola SE, Nguyen AT, Le B, Ahmed O, Higgins C, Sizemore JA, et al. *Clinical Utility of a Nasal Swab Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Polymerase Chain Reaction Test in Intensive and Intermediate Care Unit Patients with Pneumonia*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2016;86:307-10.
57. Carr AL, Daley MJ, Merkel KG, Rose D. *Clinical Utility of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Nasal Screening for Antimicrobial Stewardship/ a Review of Current Literature*. Pharmacotherapy. 2018;38(12):1216-28.
58. Prihatini, Aryati, Hetty. *Identifikasi Cepat Mikroorganisme Menggunakan Alat Vitek-2*. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2007;13(3):129-32.
59. Idrees M, Swant S, Karodia N, Rahman A. *Staphylococcus Aureus Biofilm: Morphology, Genetics, Pathogenesis and Treatment Strategies*. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(7602):1-20
60. Fadrian, Erni Juwita Nelwan, Juferdy Kurniawan, Herdiman T. Pohan. *Risk of infection with multiple pathogen in post liver transplantation patient in referral centre in Jakarta, Indonesia*. International Journal of Antimicrobial Agent. 2021; 58: 1-149
61. Lee AS, Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Kumar SM, Peschel A, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus*. Nature Reviews. 2018;4:1-23
62. Rybek MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Brandley JS, Liu C. *Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections: a Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists*,

- the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm. 2020;77(11):835-63*
63. Van HSJ, Paterson DL, Lodise TP. *Systematic Review and Meta-analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules that Maintain Troughs Between 15 and 20 Milligrams per Liter. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(2):734-44*
 64. Lambert M. *IDSA Guidelines on the Treatment of MRSA Infections in Adults and Children. American Family Physician. 2011;84(4):5*
 65. Halim SV, Setiawan E. Seftarolin, antibiotik baru dengan aktivitas anti-mrsa: sebuah kajian efektivitas, keamanan, dan biaya penggunaan. *JurnalFarmasi galenika: Galenika Journal of Pharmacy. 2020;6(1):160-80.*
 66. Koulenti D, Xu E, Song A, Mok IYS, Karageorgopoulos DE, Armaganidis A. Emerging treatment options for infections by multidrug-resistant gram-positive microorganisms. *Microorganisms. 2020;8(191):1-40*
 67. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. *Resistance in Vancomycin Resistant Enterococci. Infect Dis Clin N Am. 2020:751-771*
 68. Shrestha S, Kharel S, Homagain S, Aryal R, Mishra SK. *Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Asia : a Systematic Review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2021; 46(5):1226-37*
 69. Turner N, Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. *Resistant Staphylococcus Aureus: an Overview of Basic and Clinical Research. Microbiology. 2019;17:203-18*
 70. Ahmed MO, Baptiste KE. *Vancomycin-Resistant Enterococci: a Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. Microbial Drug Resistance. 2017;1-17*
 71. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. *Vancomycin Resistant Enterococci: a Brief Review. J Pak Med Assoc. 2018;68(5):768-72*
 72. Zhang Y, Du M, Chang Y, Chen L, Zhang Q. *Incidence, Clinical Characteristics, and Outcomes of Nosocomial Enterococcus spp. Bloodstream Infections in a Tertiary-care Hospital in Beijing, China: a Four-year Retrospective Study. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2017;6(73): 1-11*

73. Beale JW, Diioia MD. *Clinical Considerations in the Approach to Vancomycin Resistant Enterococci: a Narrative Review*. Int J Med Stud. 2022;10(2):202-9
74. Sennang N. Masalah Ketahanan Resistensi Vancomycin terhadap Enterococci. Ind J Clin Pat Med Lab. 2008;15(1):27-33
75. Abdallah M, Al-Saafin M. *Overview of Prevalence, Characteristics, Risk Factors, Resistance, and Virulence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Saudi Arabia*. Microbial Drug Resistance. 2018;1-9
76. Stogios PJ, Savchenko A. *Molecular Mechanisms of Vancomycin Resistance*. Protein Science. 2020;29:654-69
77. Li Z, Lou Q, Xiao S, Lin Z, Liu Y, Han M, et al. *Evaluation of Genexpert in the Early Diagnosis of Vancomycin-Resistant Enterococci Infection*. Plos Negl Trop Dis. 2020;15(11):1-12
78. He Y, Ruan G, Hao H, Xue F, Ma Y, Zhu S. *Real-time PCR for the Rapid Detection of vana, vanb, and vanm Genes*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2020;53:746-50
79. Sy CL, Chen P, Cheng CW, Huang LJ, Wang CH, Chang TH. *Recommendations and Guidelines for the Treatment of Infections due to Multidrug Resistant Organisms*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2022;55:359-86
80. Fan J, de Lannoy IA. *Pharmacokinetics*. Biochem Pharmacol. 2014;87(1):93- 120.
81. Shah S, Barton G, Fischer A. *Pharmacokinetic Considerations and Dosing Strategies of Antibiotics in The Critically ill Patient*. J Intensive Care Soc. 2015;16(2):147-153.
82. Baietto L, Corcione S, Pacini G, Perri GD, D'Avolio A, De Rosa FG. *A 30- Years Review on Pharmacokinetics of Antibiotics: Is The Right Time for Pharmacogenetics? Curr Drug Metab*. 2014;15(6):581-98.
83. Choi JH, Ko CM. *Food and Drug Interactions*. J Lifestyle Med. 2017;7(1):1-9.
84. Morales-Alvarez MC. *Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics*. Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Jan;27(1):31-37.
85. Stocco G, Lucafò M, Decorti G. *Pharmacogenomics of Antibiotics*. Int J Mol Sci. 2020;21(17):5975.
86. Wecker L. *Brody's Human Pharmacology*. 6th eds. Elsevier - Health Sciences Division. 2018; 5(2):286-93

87. Levison ME, Levison JH. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents*. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(4):791-815
88. McCarthy K, Avent M. *Oral or Intravenous Antibiotics?* Aust Prescr. 2020;43(2):45-48
89. Van den Broek AK, Prins JM, Visser CE, van Hest RM. *Systematic Review: The Bioavailability of Orally Administered Antibiotics During the Initial Phase of A Systemic Infection in Non-ICU Patients*. BMC Infect Dis. 2021;21(1):285.
90. Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. 12th Eds. Elsevier. 2019.469-72
91. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology (14th)*. New York: McGraw- Hill. 2018: 212-919.
92. Fadrian, Linosefa. *Buku Saku Antibiogram RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2021*. 2021. 1-15.
93. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011.
94. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. *The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance*. Pathogens. 202;10(2):165.
95. Hoo GSR, Liew YX, Kwa AL. *Optimisation of Antimicrobial Dosing Based on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles*. Indian J Med Microbiol. 2017;35(3):340-346.
96. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing*. Clin Ther. 2016;38(9):1930-47.
97. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, et al. *Experience with a Once-daily Aminoglycoside Program Administered to 2,184 Adult Patients*. Antimicrob Agents Chemother 2018;39:650-655.
98. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. *Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(7):3284-94.
99. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. *Clinical Cure of Ventilator-associated Pneumonia Treated with Piperacillin/Tazobactam Administered by Continuous or*

- Intermittent Infusion*. Int J Antimicrob Agents 2009;33(5):464-8.
100. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. *Piperacillin-Tazobactam for Pseudomonas Aeruginosa Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy*. Clin Infect Dis 2007;44:357-63.
 101. Bauer KA, West JE, O'brien JM, Goff DA. *Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with Pseudomonas Aeruginosa Infections*. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(7):2907-12.
 102. Georges B, Conil JM, Ruiz S, et al. *Ceftazidime Dosage Regimen in Intensive Care Unit Patients: from a Population Pharmacokinetic Approach to Clinical Practice via Monte Carlo simulations*. Br J Clin Pharmacol 2012;73(4):588-96.
 103. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, et al. *Comparison of Clinical Cure Rates in Adults with Ventilator-Associated Pneumonia Treated with Intravenous Ceftazidime Administered by Continuous or Intermittent Infusion: a Retrospective, Nonrandomized, Open-label, Historical Chart Review*. Clin Ther 2007;29(11):2433-9.
 104. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al. *Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/ β -lactamase Inhibitor Combination*. Drugs 2013;73(2):159-77.
 105. Hong MC, Hsu DI, Bounthavong M. *Ceftolozane/Tazobactam: a Novel Antipseudomonal Cephalosporin and β -lactamase-Inhibitor Combination*. Infect Drug Resist 2013;6:215-23.
 106. Kiratisin P, Keel RA, Nicolau DP. *Pharmacodynamic Profiling of Doripenem, Imipenem and Meropenem Against Prevalent Gram-Negative Organisms in the Asia-Pacific Region*. Int J Antimicrob Agents 2013;41(1):47-51.
 107. Bulik, C. C., H. Christensen, P. Li, C. A. Sutherland, D. P. Nicolau, and J. L. Kuti. *Comparison of the Activity of a Human Simulated, High-dose, Prolonged Infusion of Meropenem Against Klebsiella Pneumoniae Producing the KPC Carbapenemase Versus that Against Pseudomonas aeruginosa in an in vitro Pharmacodynamic Model*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:804-810
 108. Fehér C, Rovira M, Soriano A, et al. *Effect of Meropenem Administration in Extended Infusion on the Clinical Outcome of Febrile Neutropenia: a Retrospective Observational Study*. J Antimicrob Chemother 2014;69(9):2556-62.
 109. Veiga RP, Paiva JA. *Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Issues*

- Relevant for The Clinical Use of Beta-lactam Antibiotics in Critically ill Patients.* Crit Care. 2018;22(1):233.
110. Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. *The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vancomycin in Clinical Practice: Evidence and Uncertainties.* J Antimicrob Chemother. 2013;68(4):743-8.
 111. Nelson BC, Eiras DP, Gomez-simmonds A, et al. *Clinical Outcomes Associated with Polymyxin B Dose in Patients with Bloodstream Infections Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Rods.* Antimicrob Agents Chemother 2015; 8(2)1-15
 112. Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a Review of Treatment and Outcomes.* Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75(2):115-20.
 113. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. *Randomized Phase 2 Trial to Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage Tigecycline Regimens Versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia.* Antimicrob Agents Chemother 2013;57(4):1756-62.
 114. Rawson TM, Wilson RC, O'Hare D, et al. *Optimizing Antimicrobial Use: Challenges, Advances and Opportunities.* Nat Rev Microbiol. 2021;19(12):747-758.
 115. Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Egli A, Osthoff M. *Optimizing Antibiotic Therapies to Reduce the Risk of Bacterial Resistance.* European Journal of Internal Medicine. 2022: 99; 7-12.
 116. Gatti M, Pea F. *Continuous Versus Intermittent Infusion of Antibiotics in Gram Negative Multidrug-Resistant Infections.* Curr Opin Infect Dis. 2021: 34(6); 737-47.
 117. Adembri C, Novelli A, Nobili S. *Some Suggestions from PKPD Principle to Contain Resistance in the Clinical Setting-Focus on ICU Patient and Gram Negative Strains.* MDPI. 2020: 676(9); 1-30.
 118. Alfouzan, W.A.; Noel, A.R.; Bowker, K.E.; Attwood, M.L.G.; Tomaselli, S.G.; MacGowan, A.P. *Pharmacodynamics of Minocycline Against Acinetobacter Baumannii Studied in a Pharmacokinetic Model of Infection.* Int. J. Antimicrob. Agents 2017 ; 50:715–717.
 119. Fataya E, Fadrian, Noer M, Elvira D, Syafrita Y, Suharti N. *Characteristics of Adult Sepsis Patient Admitted to Departement of Internal Medicine, Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, Indonesia.* Bioscientia Medicina Journal. 2023;7(3) : 3191-98

ANTIBIOTIK, INFEKSI DAN RESISTENSI

Resistensi antibiotik atau *antimicrobial resistance* (AMR) telah menjadi salah satu ancaman masalah kesehatan diseluruh dunia. Data terbaru secara global memperkirakan AMR menjadi penyebab langsung terhadap 1,27 juta kematian dan berperan dalam 4,95 juta kematian di tahun 2019. Muncul dan berkembangnya mikroba yang resisten terhadap antibiotik atau disebut juga sebagai *Multidrug Resistant Organisms* (MDROs) berhubungan dengan penggunaan antibiotik yang tidak rasional.

WHO mengklasifikasikan MDROs berdasarkan tingkat patogenitasnya, yaitu prioritas kritis (*Acinetobacter Baumannii* resisten Carbapenem, *Pseudomonas Aeruginosa* resisten Carbapenem, *Enterobacteriaceae* resisten Carbapenem, dan *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL), prioritas tinggi (*Enterococcus faecium* resisten Vankomisin, *Staphylococcus Aureus* resisten Methicillin), dan beberapa mikroba lainnya yang tergolong kedalam prioritas sedang.

Infeksi akibat MDROs akan meningkatkan morbiditas, lama rawatan di rumah sakit, mortalitas, dan pembiayaan saat pasien dirawat di RS. Data *Surveillance for Indonesia Networks on Antimicrobial Resistance* (SINAR) tahun 2021 menyatakan bahwa insiden infeksi akibat MDROs bervariasi antara 30-70% pada berbagai RS di Indonesia.

Bagaimana resistensi antibiotik bisa terjadi?, Kenapa bisa muncul MDROs?, Apa-apa saja faktor risiko untuk terjadinya infeksi akibat MDROs?, dan bagaimana penatalaksanaan untuk menanggulangi MDROs ini?, semuanya dapat kita baca dan pahami dari buku ini.