

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi antimikroba (*Antimicrobial Resistance*, AMR) telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir, dan menjadi salah satu dari 10 ancaman kesehatan global (WHO, 2019). AMR menjadi masalah mendesak kesehatan global, karena mengancam pengendalian penyakit infeksi dan dasar pengobatan modern. Murray *et al.* memperkirakan 4.95 juta kematian karena resistensi antimikroba, termasuk 1.27 juta kematian yang disebabkan oleh AMR pada tahun 2019. Resistensi antimikroba juga mempengaruhi sosial ekonomi masyarakat, data dari *World Bank* memperkirakan bahwa pada tahun 2050, AMR menimbulkan lebih dari satu triliun dolar AS biaya medis tambahan. Faktor pendorong utama terjadinya AMR adalah dengan penggunaan secara berlebihan atau penyalahgunaan antibiotik, didukung dengan faktor pendidikan atau edukasi, faktor ekonomi, dan faktor-faktor lain yang saling berhubungan (Laxminarayan R, 2016).

Salah satu penyakit infeksi yang paling sering dipengaruhi oleh masalah resistensi antibiotik adalah Infeksi Saluran Kemih (ISK). Dengan posisi ISK sebagai penyakit infeksi kedua terbanyak di dunia (Öztürk and Murt, 2020). Data *America Urology Association* (AUA) pada tahun 2022, orang yang menderita ISK lebih dari 404,6 juta (5,25%) penduduk dunia, dengan 236.790 angka kematian (Yang *et al.* 2022). Di Indonesia, angka kejadian ISK 90-100 kasus/100.000 penduduk, atau sekitar 180.000 kasus per tahun (Kesehatan & Indonesia, 2022).

Angka kejadian rawat inap akibat ISK juga cukup signifikan, dengan perkiraan sekitar 400.000 orang per tahun (Simmering *et al.* 2017).

Antibiotic Stewardship Programs (ASPs) merupakan langkah dari WHO untuk mengoptimalkan penggunaan antibiotik, dengan tujuan utama dalam memperlambat resistensi antibiotik, meningkatkan hasil pengobatan, dan meminimalkan efek samping. Inti dari program ini adalah memastikan bahwa antibiotik yang diberikan pada pasien tepat, dengan dosis yang tepat, untuk durasi yang tepat, dan untuk indikasi yang tepat. ASP melibatkan berbagai strategi, dimulai dari edukasi tenaga kesehatan, kolaborasi multidisiplin, penyusunan pedoman klinis, restriksi penggunaan antibiotik tertentu, audit penggunaan antibiotik, dan melibatkan apoteker klinis.

Strategi kunci dari ASP, yaitu restriksi antibiotik. Pembatasan penggunaan antibiotik dilakukan dengan cara pengelompokan antibiotik dalam kategori AWaRe: *Access, Watch, Reserve*. Pengelompokan ini didasarkan dari resiko penggunaan dan kepentingan klinis, pilihan terakhir adalah *antibiotik reserve*. Antibiotik *reserve* memiliki spektrum yang luas, sehingga menjadi “*last resort*” dalam pemilihan antibiotik, jika alternatif antibiotik kategori lain telah gagal atau sudah termasuk kedalam infeksi bakteri *Multi Drug Resistant* (MDR) (WHO, 2023). Pembatasan penggunaan antibiotik *reserve* dilakukan pada fasilitas pelayanan kesehatan, dengan mewajibkan adanya persetujuan dari seorang spesialis penyakit infeksi, dan seorang ahli mikrobiologi medis dari komite penatagunaan antimikroba (Limato *et al.* 2022).

Antibiotik *reserve* yang merupakan garis pertahanan terakhir dalam melawan infeksi bakteri yang resisten, membutuhkan pemeriksaan kultur bakteri sebelum digunakan. Pengenalan patogen secara akurat sangat penting agar terapi dapat ditargetkan secara tepat. Selain itu, kultur bakteri bisa memberikan informasi krusial tentang profil sensitivitas antimikroba, yang sangat penting dalam pemilihan antibiotik optimal. Hal ini juga mempengaruhi pengembangan pedoman terapi dan strategi pengendalian infeksi di tingkat lokal dan nasional (WHO, 2023).

Penggunaan antibiotik *reserve* dalam manajemen infeksi saluran kemih (ISK) semakin menjadi perhatian serius di kalangan klinisi dan peneliti, mengingat peningkatan signifikan prevalensi patogen *Multi Drug Resistant* (MDR). Tren yang mengkhawatirkan ini dengan jelas dibuktikan oleh Shin *et al.* data diambil dari tahun 2007-2016, terlihat penurunan sensitivitas patogen ISK terhadap antibiotik empiris yang sering digunakan seperti ciprofloxacin, ceftazidim, dan tazobaktam. Peningkatan proporsi patogen *multidrug-resistant* (MDR), terjadi pada bakteri *K. pneumoniae* dan *E. coli* yang memproduksi ESBL (*Extended spectrum beta lactamase*), serta VRE (*Enterococcus resistance vancomycin*). Sahn *et al.* juga menemukan sekitar 7,1% dari 38.835 isolat *E.coli* yang diambil dari urin, ternyata kebal terhadap tiga jenis antibiotik atau lebih (dianggap sebagai bakteri MDR). Sejalan dengan kedua hasil penelitian tersebut, Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI) menemukan pada tahun 2022 terjadi kenaikan prevalensi patogen MDR, *Escherichia coli 3rd generation cephalosporin resistant* (66%), dan *Acinetobacter baumannii complex resistant carbapenem* (59%).

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri MDR lebih sulit untuk diobati dan membutuhkan obat-obatan yang jarang digunakan, berujung pada efek samping yang lebih berat. Resiko kegagalan pengobatan meningkat, diikuti waktu rawat inap yang lebih lama. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Barrasa *et al.* terjadi peningkatan lama tinggal sebesar 20% dengan hasil yang lebih buruk, meningkatkan mortalitas hingga 40% pada pasien infeksi MDR yang dirawat di rumah sakit.

Tantangan dalam interpretasi hasil kultur setelah pemberian antibiotik empiris, adalah terjadi sterilisasi kultur segera setelah penggunaan antibiotik, yang bisa menyebabkan hasil kultur negatif. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Harris *et al.* dengan menilai efek paparan antibiotik sebelum dan sesudah pemberian antibiotik pada 4678 pasien yang dirawat dirumah sakit dengan *community-acquired pneumonia* (CAP), ditemukan lebih banyak deteksi bakteri dalam spesimen yang dikumpulkan sebelum antibiotik untuk kultur darah (5,2% vs 2,6%; $P < .01$) dan kultur dahak/ET (50,0% vs 26,8%; $P < .01$), tetapi terdapat ketidaksesuaian untuk antigen urin (7,0% vs 5,7%; $P = .53$) dan PCR NP/OP (6,7% vs 5,4%; $P = .31$). Didapatkan juga hasil penelitian oleh Shahi A *et al.* pasien yang menerima antibiotik sebelum spesimen diambil, beresiko dua kali lebih tinggi mendapatkan hasil kultur negatif (26.4% vs 12.9%).

Dampak dari hasil kultur negatif bisa mengarahkan pada kondisi kesalahan informasi. Bisa dinyatakan tidak ada infeksi yang disebabkan oleh bakteri, sehingga pengobatan dihentikan. Semakin banyak bakteri yang tidak sensitif terhadap antibiotik, mengakibatkan perkembangan resistensi antibiotik, akhirnya munculnya

strain patogen multiresisten (minimal tiga jenis antibiotik), atau bakteri *Multi Drug Resisten* (MDR). Sesuai survei yang dilakukan oleh *European Survey of Antibiotic Consumption*, strain bakteri yang multiresisten (MDR) bertanggung jawab atas angka kematian hampir 25.000 orang Eropa/tahun yang biasanya disebabkan oleh komplikasi ISK.

Data PAMKI 2022 menyajikan profil kultur bakteri dan pola sensitivitasnya terhadap antibiotik. Khusus untuk kondisi ISK, menggunakan analisis kultur urine. Dengan hasil menunjukkan bahwa *Escherichia coli* mendominasi sebagai patogen penyebab infeksi dengan persentase 42.8% (5422 jumlah isolat). *E.coli* yang merupakan penyebab utama ISK, sensitivitasnya terhadap antibiotik lini pertama dinyatakan tidak sensitif (Ciprofloxacin 25%, Levofloxacin 26%, Cefotaxime 40%, dan Ceftriaxone 38%). Sedangkan antibiotik yang masih sangat sensitif terhadap *E.coli* adalah golongan antibiotik *reserve* (Ceftazidime/Avibactam 79%, Cefoperazone sulbactam 79%, Piperacillin/Tazobactam 84%), yang merupakan antibiotik lini terakhir yang bisa digunakan. Temuan ini mengindikasikan adanya kesenjangan yang signifikan antara pengobatan yang berlaku dan realitas klinis terkini. Antibiotik lini pertama yang masih dijadikan acuan dalam protokol terapeutik ISK di Indonesia tidak lagi mencerminkan profil sensitivitas bakteri yang aktual.

Kondisi ketidakjelasan hasil sensitivitas antibiotik terhadap *E.coli* menimbulkan kekhawatiran. Terdapat probabilitas hasil uji sensitivitas antimikroba menjadi bias atau menghasilkan data yang tidak akurat, karena pengambilan sampel dilakukan sesudah pemberian antibiotik. Observasi ini didukung dengan analisis

komprehensif dari PAMKI 2022, bahwa pemeriksaan kultur sering kali dilakukan saat pasien mengalami perburukan kondisi klinis, yang umumnya terjadi setelah pemberian antibiotik. Diperkirakan ketika melakukan pemeriksaan kultur setelah pemberian antibiotik, populasi bakteri *E.coli* yang sensitif telah dihambat/dibunuh, dan menyisakan sebagian kecil populasi bakteri resisten yang tumbuh dan terdeteksi dalam kultur.

Oleh karena itu, dengan penelitian ini bertujuan untuk mengungkapkan potensi bias dalam hasil uji sensitivitas yang mungkin timbul akibat intervensi antibiotik sebelum kultur, serta memberikan pemahaman mendalam tentang implikasi klinis dari waktu pemberian antibiotik reserve. Hasil studi ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk merumuskan rekomendasi mengenai waktu optimal pengambilan sampel kultur dan strategi penggunaan antibiotik *reserve* yang lebih efektif dalam penanganan ISK. Lebih lanjut peneliti bertujuan untuk mendukung pengembangan protokol manajemen antibiotik yang lebih tepat, khususnya dalam konteks peningkatan prevalensi bakteri MDR.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian antibiotik pada temuan isolat bakteri, dan bakteri penghasil ESBL, pasien ISK kondisi pra dan pasca pemberian antibiotik?
2. Bagaimana gambaran pola sensitivitas bakteri pra dan pasca pemberian antibiotik?
3. Bagaimana gambaran pola persebaran pasien ISK pra dan pasca pemberian antibiotik?

4. Bagaimana gambaran mortalitas pasien ISK pra dan pasca pemberian antibiotik?
5. Bagaimana gambaran lama rawat inap pasien ISK pra dan pasca pemberian antibiotik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian antibiotik terhadap temuan isolat bakteri, dan temuan bakteri penghasil ESBL, pada pasien ISK kondisi pra dan pasca pemberian antibiotik.
2. Mengetahui gambaran pola sensitivitas bakteri pra dan pasca pemberian antibiotik.
3. Mengetahui gambaran pola persepan pasien ISK pra dan pasca pemberian antibiotik.
4. Mengetahui gambaran mortalitas pasien ISK pra dan pasca pemberian antibiotik.
5. Mengetahui gambaran lama rawat inap pasien ISK pra dan pasca pemberian antibiotik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan menjadi bahan referensi atau kontribusi data baru yang dapat digunakan oleh klinisi dalam mempertimbangkan keputusan klinis terkait waktu yang tepat untuk pengambilan sampel kultur dan pemilihan antibiotik yang tepat pada pasien ISK.

2. Membantu rumah sakit juga dalam mengembangkan protokol yang lebih efektif untuk manajemen ISK dan penggunaan antibiotik, terlebih dalam penggunaan antibiotik *reserve*.
3. Bermanfaat juga bagi Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA), dan para pembuat keputusan lainnya dalam menyediakan data yang bisa digunakan untuk dasar merevisi atau memperbaharui pedoman nasional terkait penanganan ISK dan penggunaan antibiotik. Terlebih dalam pembuatan Antibiogram yang menjadi dasar pengobatan antibiotik empiris.
4. Bermanfaat juga bagi masyarakat dalam peningkatan kesadaran akan pentingnya penggunaan antibiotik yang bijak untuk mengurangi risiko resistensi antibiotik, terlebih pada pasien ISK.

