



Uji In Vitro Beberapa Kombinasi Antibiotik Antipseudomonas terhadap *Pseudomonas aeruginosa* yang Resisten terhadap Karbapenem

*In Vitro Assays of Several Antipseudomonal Agent Combinations against Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa**

Dimas Seto Prasetyo¹*, Herna², Mursinah², Fera Ibrahim¹, Budiman Bela¹

¹Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/KSM Mikrobiologi Klinik RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia

*E-mail: dr.dimas.seto@gmail.com

Kata kunci:
Kombinasi;
Checkerboard;
Aktivitas in vitro;
Pseudomonas aeruginosa resisten karbapenem

Keywords:
Combination,
Checkerboard, In vitro activity,
Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Received:
19-06-2021

Revised:
02-09-2021

Accepted:
03-12-2021

Jurnal Kefarmasian Indonesia,
2022;12(1):31-38

DOI:
<https://doi.org/10.2435/jki.v12i1.5008>

Abstrak

Infeksi saluran nafas bawah, sepsis, atau infeksi saluran kemih oleh *Pseudomonas aeruginosa* yang kebal terhadap berbagai antibiotik saat ini sudah banyak dijumpai di rumah sakit, khususnya di ruang rawat intensif (*intensive care unit* atau ICU). Tata laksana terhadap infeksi ini memerlukan kombinasi antibiotik yang memiliki mekanisme kerja berbeda-beda. Pada penelitian ini dievaluasi beberapa kombinasi antibiotik secara in vitro terhadap isolat *P. aeruginosa* yang kebal terhadap karbapenem, yang diisolasi dari ICU RSUPN dr Cipto Mangunkusumo. Kombinasi antibiotik yang diuji antara lain ceftazidime-amikacin, ceftazidime-ciprofloxacin, dan ciprofloxacin-amikacin. Uji kombinasi antibiotik dilakukan dengan metode *checkerboard* untuk menilai aktivitas sinergistik in vitro. Secara total, didapatkan 22 isolat *P. aeruginosa*, dan 15 diantaranya kebal terhadap ceftazidime, ciprofloxacin, amikacin, dan karbapenem. Hasil penelitian memperlihatkan kombinasi ceftazidime dan amikacin memberikan efek sinergisme yang menjanjikan. Di sisi lain, kombinasi ceftazidim-ciprofloxacin dan ciprofloxacin-amikacin tidak memberikan efek sinergisme. Dengan demikian, kombinasi ceftazidime-amikacin memiliki potensi menjanjikan terhadap *P. aeruginosa* yang kebal terhadap karbapenem secara in vitro.

Abstract

*Lower respiratory tract, sepsis, or urinary tract infection caused by the multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa* is common in the hospital, especially in the ICU wards. The treatment against this bacteria requires combination of antibiotics with different mechanism of actions. In this study, several combinations of antibiotics were evaluated in vitro against carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolated from the ICU of Cipto Mangunkusumo Hospital. The combination of antibiotics tested were ceftazidime-amikacin, ceftazidime-ciprofloxacin, and ciprofloxacin-amikacin. Checkerboard assay to the combination of antibiotics was conducted to assess the in vitro synergistic activity. A total of 22 *P. aeruginosa* isolates were collected, 16 of them were resistant to ceftazidime, ciprofloxacin, amikacin, as well as carbapenem. The result revealed that the combination of ceftazidime and amikacin showed promising synergistic activity. Conversely, no synergitic activities were shown by the combination of ceftazidime-ciprofloxacin and ciprofloxacin-amikacin. The combination of ceftazidime-amikacin may has potential effect againsts carbapenem-resistant *P. aeruginosa* in vitro.*

PENDAHULUAN

Kejadian resistensi antimikroba di rumah sakit, khususnya di unit perawatan intensif (*intensive care unit* atau ICU) saat ini sudah menjadi ancaman global.¹ Angka resistensi antimikroba dari beberapa bakteri Gram negatif, termasuk *P. aeruginosa*, terhadap karbapenem (misalnya meropenem, doripenem, dan imipenem) dan kuinolon cenderung meningkat dari tahun ke tahun.² Pada tahun 2011 didapatkan data bahwa angka resistensi *P. aeruginosa* yang diisolasi dari ruang ICU Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) dr. Cipto Mangunkusumo terhadap antibiotik karbapenem (meropenem, imipenem, doripenem) adalah 21,9%.³ Laporan lain dari India menyebutkan bahwa resistensi *P. aeruginosa* yang diisolasi dari berbagai spesimen klinis terhadap antibiotik karbapenem adalah 10,46%.⁴

Bakteri *P. aeruginosa*, suatu bakteri batang Gram negatif, merupakan bakteri yang umumnya berada di lingkungan akuatik di rumah sakit. Bakteri ini sering ditemukan pada infeksi terkait rumah sakit (*hospital acquired infection*), dan dapat berupa infeksi saluran nafas bawah / pneumonia, saluran kemih, maupun luka. Infeksi oleh *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem dapat memberikan manifestasi klinis yang serupa dengan yang sensitif karbapenem, namun memerlukan antibiotik yang lebih potensial.⁵

Penatalaksanaan bakteri *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem memerlukan antibiotik lini terakhir, yaitu colistin dan polymyxin B, akan tetapi antibiotik ini tidak boleh diberikan secara monoterapi karena berpotensi menimbulkan resistensi terhadap antibiotik tersebut.^{6,7} Ada beberapa kombinasi antibiotik yang dipostulatkan memiliki efek sinergisme terhadap *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem, seperti meropenem + colistin dan colistin + tigecycline.⁸

Penatalaksanaan terhadap *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem menggunakan kombinasi antibiotik dengan efek sinergistik diduga meningkatkan angka

kesembuhan pada penggunaan klinis.⁹ Pada penelitian ini, dilakukan uji in vitro kombinasi antibiotik antipseudomonas terhadap *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem menggunakan metode *checkerboard*. Antibiotik antipseudomonas yang diujikan antara lain ceftazidime, amikacin, dan ciprofloxacin. Ketiga antibiotik tersebut dipilih karena secara in vitro antibiotik tersebut aktif terhadap bakteri *P. aeruginosa* dan berasal dari tiga golongan antibiotik yang berbeda. Ceftazidime dipilih sebagai golongan sefalosporin generasi ketiga yang aktif terhadap *P. aeruginosa*. Ciprofloxacin, diantara antibiotik golongan kuinolon lainnya memiliki potensi yang lebih baik terhadap *P. aeruginosa*. Amikacin, merupakan antibiotik yang masih memiliki potensi baik terhadap *P. aeruginosa* diantara antibiotik golongan aminoglikosida lain.¹⁰ Dari segi cara kerja antibiotik, ketiganya memiliki mekanisme yang berbeda satu sama lain. Ceftazidime bekerja dengan menghambat pembentukan dinding sel, amikacin bekerja dengan cara menghambat sintesis protein di ribosom, dan ciprofloxacin menghambat sintesis asam nukleat. Dengan mengombinasikan antibiotik yang memiliki mekanisme kerja berbeda, diharapkan antibiotik tersebut bisa memberikan efek sinergis terhadap *P. aeruginosa* yang sudah resisten terhadap karbapenem. Dengan adanya efek sinergisme tersebut diharapkan dapat mengurangi kebutuhan akan meropenem, colistin, dan tigecycline untuk penatalaksanaan *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium yang menguji secara in vitro kombinasi antibiotik antipseudomonas terhadap *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem. Isolat *P. aeruginosa* didapatkan dari beberapa spesimen klinis seperti sputum, bilasan bronkoalveolus (*Bronchoalveolar lavage* atau BAL), urin, dan swab luka dari pasien dengan diagnosis sepsis yang dirawat di

RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM) dengan nomor 48/UN2.F1/ETIK/I/2015 tanggal 19 Januari 2015. Penelitian ini juga telah mendapatkan izin Bagian Penelitian RSCM nomor LB.02.01/X.2/102/2015 tanggal 18 Februari 2015. Pengumpulan spesimen dilakukan mulai April 2015 hingga November 2015.

Alat dan bahan

Alat dan bahan yang digunakan untuk pengerjaan biakan, identifikasi, dan uji kepekaan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) antara lain calibrated loop 1-10 μ L, incubator (Thermo Scientific), dan mesin Vitek-2 Compact (Biomérieux).

Alat dan bahan yang digunakan untuk pengerjaan uji sinergistik metode mikrodilusi *checkerboard* antara lain timbangan analitik (Ohaus), hot plate-magnetic stirrer (Thermo scientific), *biosafety cabinet* (Esco), inkubator (Heraeus heracell), dan refrigerator (Sanyo).

Pemeriksaan biakan dan uji kepekaan

Pemeriksaan biakan dan uji kepekaan dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Departemen Mikrobiologi FKUI. Spesimen klinis diinokulasi pada media biakan yang sesuai, yaitu agar darah, agar coklat, dan agar MacConkey. Inokulasi menggunakan calibrated loop 1-10 μ L. Media biakan diinkubasi pada suhu 35°C menggunakan inkubator selama 18-24 jam. Koloni yang tumbuh setelah inkubasi 18-24 jam dilakukan pewarnaan Gram dan uji oksidase menggunakan *oxidase strip*. Isolat dengan gambaran batang Gram negatif, uji oksidase positif, dan tidak meragi laktosa pada agar Mac Conkey diasumsikan sebagai *Pseudomonas* sp dan dilanjutkan dengan identifikasi final serta uji kepekaan menggunakan mesin otomatis Vitek-2 Compact. Interpretasi hasil uji

kepekaan sesuai dengan panduan *Clinical and Laboratory Standards Institute*.¹⁰ Hasil uji kepekaan antibiotik yang diperoleh berupa *minimum inhibitory concentration* (MIC) dengan satuan μ g/mL. Isolat dengan hasil identifikasi *P. aeruginosa* yang resisten terhadap salah satu antibiotik karbapenem distok dalam kaldu Tryptone Soya Broth (TSB) + gliserol untuk dilakukan pengujian efek sinergistik dengan metode *checkerboard*.

Pengujian kombinasi antibiotik

Pengujian efek sinergistik kombinasi antibiotik menggunakan metode mikrodilusi *checkerboard* yang pernah dikerjakan di penelitian lain.¹¹ Kombinasi antibiotik yang diuji adalah ceftazidime-amikacin, ceftazidime-ciprofloxacin, dan amikacin-ciprofloxacin. Pengujian *checkerboard* dilakukan di Laboratorium Penyakit Infeksi Prof. dr. Sri Oemijati, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Hasil pengerjaan efek sinergistik dengan metode *checkerboard* adalah berupa *fractional inhibitory combination* (FIC) *index*. Indeks FIC / *fractional inhibitory combination index* (FICI) untuk tiap antibiotik diperoleh dengan cara membagi konsentrasi MIC antibiotik yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri di dalam barisan sumur kombinasi antibiotik, dengan MIC antibiotik itu sendiri. Indeks FIC dihitung sebagai berikut: $FIC_I = FIC_A + FIC_B$, dimana $FIC_A = MIC$ obat A dalam kombinasi dibagi MIC obat A saja, dan $FIC_B = MIC$ obat B dalam kombinasi dibagi MIC obat B saja. FICI digunakan untuk mengklasifikasikan efek: sinergi ($FICI \leq 0,5$); tidak ada interaksi ($0,5 < FICI < 4$); atau antagonis ($FICI \geq 4$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sepanjang penelitian telah didapatkan 187 berbagai spesimen klinis dari 140 pasien yang didiagnosis dengan sepsis, yang dirawat di ruang ICU, *high-care unit* (HCU), instalasi gawat darurat (IGD), serta

ruang rawat non-intensif. Dari 187 spesimen, terdapat 97 (51, 87%) spesimen sputum, 58 (31,02%) urin, 20 (10,70%) swab luka, dan 12 (6,41%) cairan broncho-alveolar lavage (BAL). Spesimen tersebut dipilih berdasarkan kemungkinan fokus infeksi pada pasien sepsis.

Dari 187 spesimen yang diperoleh, didapatkan 22 isolat *P. aeruginosa*, dengan 15 (68,18%) di antaranya merupakan isolat yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem (meropenem, doripenem, imipenem). Hasil ini lebih tinggi dibandingkan penelitian lain di Uganda dengan prevalensi *P. aeruginosa* resisten karbapenem sebesar 10%.¹² Penelitian lain di Vietnam melaporkan angka resistensi *P. aeruginosa* terhadap karbapenem (meropenem / imipenem / doripenem) pada rentang 30-40%.¹³ Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di ICU RSCM³, prevalensi *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem pada penelitian ini masih lebih tinggi, padahal sumber isolat pada penelitian ini tidak hanya berasal dari ICU saja. Hasil uji kepekaan terhadap amikacin, ceftazidime, dan ciprofloxacin dari ke-15 isolat tersebut disajikan pada Tabel 1 berikut.

Berdasarkan Tabel 1 terlihat bahwa mayoritas isolat tidak peka terhadap antibiotik antipseudomonas yang diuji (ceftazidime, amikacin, dan ciprofloxacin). Kepekaan isolate terhadap ketiga antibiotik tersebut berturut-turut adalah 6,67%, 40%, dan 0%. Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian serupa di Uganda, yang mendapatkan kepekaan terhadap ciprofloxacin, ceftazidime, dan gentamicin masing-masing sebesar 36%, 31%, dan 31%.¹¹

Selanjutnya, isolat *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem diujicobakan terhadap kombinasi antibiotik ceftazidime-amikacin, ceftazidime-ciprofloxacin, dan amikacin-ciprofloxacin. Karena keterbatasan bahan antibiotik, uji kombinasi hanya dapat dikerjakan pada 13 isolat *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem. Hasil uji *checkerboard* untuk kombinasi ceftazidime - amikacin,

ceftazidime - ciprofloxacin, dan amikacin - ciprofloxacin disajikan pada Tabel 2, Tabel 3, dan Tabel 4.

Tabel 1. Nilai konsentrasi hambat minimal (KHM) isolat *P. aeruginosa* terhadap amikacin (AMK), ceftazidime (CAZ), dan ciprofloxacin (CIP)

No. Isolat	Nilai KHM* (µg/ml)					
	AMK	Int.	CAZ	Int.	CIP	Int.
6	128	R	256	R	TD	-
14	≥ 512	R	256	R	64	R
45	32	R	256	R	TD	-
53	16	S	256	R	32	R
57	8	S	512	R	32	R
63	8	S	256	R	16	R
75	64	R	32	R	32	R
79	512	R	128	R	32	R
83	8	S	64	R	32	R
86	64	R	4	S	64	R
90	64	R	512	R	8	R
96	32	I	16	I	16	R
103	128	R	512	R	64	R
107	16	S	≥512	R	64	R
114	4	S	16	I	32	R

*: nilai dalam sediaan tunggal, Int.: interpretasi; S: sensitif, I: intermediate, R: resisten, TD: tidak diperiksa

Tabel 2. Hasil uji *checkerboard* antara ceftazidime dan amikacin

No. Isolat	KHM ^a Ceftazidime	KHM ^b Amikacin	ΣFIC ^c	Hasil Uji
14	512 R	≥256 R	ND*	ND
53	128 R	4 S	0,75	SP
57	0,5 S	4 S	0,5	S
63	128 R	8 S	0,75	SP
75	4 S	16 S	0,5	S
79*	8 S	8 S	0,375	S
79	8 S	16 S	0,5	S
83	1 S	4 S	0,516	SP
86	2 S	16 S	0,625	SP
90	256 R	8 S	0,625	SP
96	8 S	8 S	0,75	SP
103	128 R	64 R	0,75	SP
107	32 R	8 S	0,563	SP
114	≤0,5 S	≤4 S	ND	ND

*: memberikan dua nilai KHM amikacin yang memberikan efek sinergisme, a dan b: merupakan

nilai KHM dalam kombinasi, *c*: nilai indeks FIC yang ditampilkan adalah nilai indeks FIC minimal, ND: *not determined* (KHM > nilai konsentrasi maksimal dalam panel), SP: sinergisme parsial, S: sinergisme

Tabel 3. Hasil uji checkerboard antara ceftazidime dan ciprofloxacin

No. Isolat	KHM ^a		KHM ^b		ΣFIC ^c	Hasil Uji
	Ceftazidime		Ciprofloxacin			
14	≥256	R	128	R	ND*	ND
53	0,5	S	32	R	1,001	indiff
57	0,5	S	32	R	1,001	indiff
63	≥256	R	32	R	ND	ND
75	8	S	4	R	0,375	S
75	8	S	8	R	0,5	S
79	8	S	16	R	0,75	SP
83	32	R	16	R	1	indiff
86	4	S	4	R	1,063	indiff
90	0,5	S	16	R	1,001	indiff
96	16	I	8	R	0,75	SP
103	32	R	0,5	S	1,001	indiff
107	0,5	S	64	R	1,001	indiff
114	8	S	8	R	0,75	SP

a dan *b*: nilai KHM dalam kombinasi, *c*: nilai indeks FIC minimal, ND: *not determined* (KHM > nilai konsentrasi maksimal dalam panel), SP: sinergisme parsial, *Indiff*: *indifference*, S: sinergisme

Tabel 4. Hasil uji checkerboard antara amikacin dan ciprofloxacin

No. Isolat	KHM ^a		KHM ^b		ΣFIC ^c	Hasil Uji
	Amikacin		Ciprofloxacin			
14	≥256	R	64	R	ND	ND
53	8	S	16	R	0,75	SP
57	0,5	S	32	R	1,063	indiff
63	16	S	1	S	0,531	SP
75	32	I	16	R	1	indiff.
79	0,5	S	32	R	1,016	indiff
83	4	S	8	R	0,75	SP
86	64	R	32	R	1	indiff.
90	64	R	4	R	0,75	SP
96	32	I	16	R	1	indiff.
103	64	R	16	R	1	indiff.
107	8	S	8	R	0,625	SP
114	2	S	16	R	1	indiff.

a dan *b*: KHM dalam kombinasi, *c*: nilai indeks FIC minimal, ND= *not determined* (KHM > nilai konsentrasi maksimal dalam panel), SP: sinergisme

parsial, *indiff*: *indifference*

Dari Tabel 2 terlihat bahwa kombinasi ceftazidime dan amikacin hampir seluruhnya (12 dari 13) menimbulkan sinergisme, meskipun ada yang sifatnya sinergisme parsial. Untuk kombinasi ceftazidime dan ciprofloxacin, sebagian besar (7 dari 13) isolat menampilkan hasil *indifference*, yang artinya tidak ada efek sinergisme ketika kedua antibiotik dikombinasikan. Meskipun demikian, pada penelitian ini ditemukan KHM dari kedua antibiotik tersebut yang masih menimbulkan efek sinergisme (5 dari 13 pengujian). Demikian juga pada kombinasi amikacin dan ciprofloxacin, sebagian besar pengujian (7 dari 13) memberikan hasil *indifference*, meskipun terdapat KHM yang masih dapat memberikan efek sinergisme parsial (5 dari 13).

Penelitian lain oleh Hannan¹⁴ dan kawan-kawan menunjukkan kombinasi ceftazidime-amikacin menghasilkan sinergisme pada 7 dari 12 pengujian terhadap *extended drug resistant P. aeruginosa*. Untuk kombinasi ceftazidime dan ciprofloxacin tidak ada pengujian yang memberikan hasil sinergisme. Penelitian serupa oleh Tunyapanyit¹⁵ dan kawan-kawan di sisi lain melaporkan bahwa tidak ada efek sinergi yang dihasilkan oleh kombinasi amikacin dan ciprofloxacin terhadap *P. aeruginosa* yang resisten imipenem.

Strategi penatalaksanaan infeksi bakteri Gram negatif, khususnya yang resisten terhadap karbapenem, salah satunya adalah menggunakan kombinasi antibiotik.¹⁶ Beberapa modalitas terapeutik baru seperti peptida antimikroba, vaksin, dan bakteriofaga yang aktif terhadap bakteri multiresisten telah banyak dikembangkan, namun belum sampai tahap aplikasi pada pasien.¹⁷ Pilihan terapi saat ini untuk bakteri Gram negatif yang resisten karbapenem meliputi colistin, polymixin B, ceftazidime-avibactam, dan tigecycline, namun antibiotik tersebut relatif mahal dan tidak selalu tersedia di semua fasilitas kesehatan.¹⁸

Kombinasi antibiotik tidak selalu memberikan efek sinergisme. Ada kalanya kombinasi antibiotik memberikan efek antagonism. Salah satu kombinasi antibiotik yang berpotensi memberikan efek sinergisme adalah kombinasi antibiotik golongan beta laktam dengan aminoglikosida.¹⁹ Beta laktam dengan mekanismenya menghambat pembentukan dinding sel bakteri²⁰ memungkinkan aminoglikosida untuk masuk ke dalam tubuh bakteri dan berikatan dengan subunit 16S rRNA sehingga menghambat sintesis protein.²¹ Kombinasi antibiotik yang dapat digunakan adalah *fluoroquinolone* dan beta laktam, seperti pada kasus *community-acquired pneumonia* (CAP). Namun sedikitnya data hasil uji klinik yang terandomisasi menyebabkan belum cukupnya bukti untuk menyokong penggunaan kombinasi *fluoroquinolone* dan beta laktam untuk CAP.²² Hal tersebut serupa dengan hasil dari penelitian ini, yaitu sebagian besar pengujian pada kombinasi ciprofloxacin dan ceftazidime tidak memberikan efek sinergi.

Penggunaan kombinasi antibiotik secara teoretis memiliki keuntungan yaitu mengurangi kemungkinan toksisitas dari salah satu antibiotik, dosis obat yang lebih rendah, serta mengurangi kemungkinan timbulnya resistensi.²² Pada penelitian ini, untuk kombinasi ceftazidime dan amikacin yang memberikan hasil sinergisme, didapatkan penurunan KHM dari KHM masing-masing antibiotik bila diuji secara tunggal dan pada keadaan kombinasi. Sebagai contoh, untuk isolat nomor 75, KHM ceftazidime dalam sediaan tunggal dan kombinasi berturut-turut adalah sebesar 32 µg/mL dan 4 µg/mL, sementara KHM amikacin dalam sediaan tunggal dan kombinasi berturut-turut adalah sebesar 64 µg/mL dan 16 µg/mL. Begitu pula pada isolat nomor 57, KHM ceftazidime dalam sediaan tunggal dan kombinasi berturut-turut adalah 512 µg/mL dan 0,5 µg/mL, sementara KHM amikacin pada sediaan tunggal dan kombinasi berturut-turut adalah sebesar 8 µg/mL dan 4 µg/mL. Hal ini diharapkan bisa menjadi dasar ilmiah

penggunaan kombinasi ceftazidime dan amikacin untuk pengobatan infeksi *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem. Untuk kombinasi antibiotik ceftazidim-ciprofloxacin dan amikacin-ciprofloxacin, perlu dipertimbangkan pemberian dosis sesuai KHM masing-masing antibiotik yang masih akan memberikan efek sinergisme.

Kekurangan penelitian ini adalah penelitian ini bersifat in vitro, sedangkan aktivitas antibiotik di dalam tubuh manusia dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kondisi penyakit, kandungan albumin, dan fungsi hati serta ginjal yang akan memetabolisme dan mengekskresikan antibiotik. Penelitian in vivo perlu dilakukan guna meningkatkan bukti ilmiah penggunaan kombinasi antibiotik untuk infeksi oleh *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem.

KESIMPULAN

Kombinasi ceftazidime dan amikacin secara in vitro cenderung menunjukkan efek sinergisme terhadap bakteri *P. aeruginosa* yang resisten karbapenem jika dibandingkan dengan kombinasi amikacin-ciprofloxacin dan ceftazidime-ciprofloxacin. Kombinasi ceftazidime dan ciprofloxacin serta amikacin dan ciprofloxacin juga menampilkan efek sinergise in vitro, namun perlu dipertimbangkan KHM dari masing-masing antibiotik tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih peneliti ucapkan kepada Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui skema Riset Pembinaan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Kedokteran (Risbin Iptekdok) tahun 2015.

DAFTAR RUJUKAN

1. MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: a focus on gram-negative bacterial infections. Journal of

- Intensive Care Medicine. 2017;32(1):25-37.
2. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical Care*. 2016;20:136. DOI 10.1186/s13054-016-1320-7.
 3. Karuniawati A, Saharman YR, Lestari DC. Detection of carbapenemase encoding genes in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* isolated from patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2013;45(2).
 4. Banjare B, Barapatre R. Incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in clinical samples. *International Journal of Biomedical Research*. 2015;6(08):567-69.
 5. Jenny M, Kingsbury J. Properties and prevention: a review of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Biology and Medical Research*. 2018;2(3):18.
 6. Yamamoto M, Pop-Vicas AE. Treatment for infections with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: what options do we still have? *Critical Care*. 2014;18:229.
 7. Lee CS, Doi Y. Therapy of infections due to carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *Infect Chemother*. 2014;46(3):149-164.
 8. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer KP, Chakraborty T. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:345–52. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0345.
 9. Tangden T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2014;119:149–53.
 10. Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S25. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 25th informational supplement. January 2015.
 11. Synergism Testing: Broth Microdilution. In: Isenberg HD, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington DC: ASM Press; 2011.
 12. Kateete DP, Nakanjako R, Namugenyi J, Erume J, Joloba ML, Najjuka CF. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* at Mulago Hospital in Kampala, Uganda (2007–2009). *SpringerPlus*. 2016 Aug 9;5(1):1308. doi: 10.1186/s40064-016-2986-7.
 13. Ciptaningtyas VR, Lestari ES, Wahyono H. *Pseudomonas aeruginosa* resistance in Southeast Asia. *Sains Medika*. 2019;10(2):84-92.
 14. Hannan A, Gondal AJ, Saleem S, Arshad MU, Lateef W. In-vitro efficacy of ceftazidime in combinations with meropenem, piperacillin / tazobactam, amikacin and ciprofloxacin against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Pakistan J. Zool*. 2014;46(4):1111-16.
 15. Tunyapanyit W, Pruekprasert P, Laoprasopwattana K, Chelae S. In vitro effects of various antimicrobials alone and in combinations against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Sains Malaysiana*. 2019;48(5):1065–73.
 16. Righi E, Scudeller L, Chiamenti M, Abdelraouf K, Lodise T, Carrara E, et al. In vivo studies on antibiotic combination for the treatment of carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open Science*. 2020;4:e100055. doi:10.1136/bmjos-2019-100055.
 17. Khan SN, Khan AU. Breaking the spell: combating multidrug resistant ‘superbugs’. *Front. Microbiol*. 2016;7(174):1-11. doi: 10.3389/fmicb.2016.00174.
 18. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram negative bacterial infections. *CID*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S565-75. doi: 10.1093/cid/ciz830.
 19. Adembri C, Novelli A, Nobili S. Some suggestions from PK/PD principles to contain resistance in the clinical setting-focus on ICU patients and gram-negative strains. *Antibiotics*. 2020 Oct 6;9(10):676. doi: 10.3390/antibiotics9100676.
 20. Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a025247.
 21. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jun 1;6(6):a027029. doi:

- 10.1101/cshperspect.a027029.
22. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Falagas ME. Fluoroquinolones or macrolides in combination with β -lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017 Apr;23(4):234-41. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.002.
23. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *Nature Scientific Reports*. 2019 Oct 29;9(1):15290. doi: 10.1038/s41598-019-51711-x.