

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Tren Penggunaan Antibiotik

Johan Indra Lukito

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Resistensi antibiotik mengancam pencegahan dan pengobatan efektif berbagai infeksi bakteri yang kejadiannya terus meningkat. Berbagai langkah untuk mencegah dan mengendalikan resistensi antibiotik, di antaranya dengan mengoptimalkan penggunaan antibiotik yang sudah ada, serta melakukan penelitian dan pengembangan antibiotik baru.

Kata Kunci: Antibiotik, infeksi bakteri, resistensi.

ABSTRACT

Antibiotic resistance threatens the prevention and effective treatment of increasing cases of bacterial infections. Various measures are necessary to prevent and control antibiotic resistance by optimizing the use of existing antibiotics and conducting research and development of new antibiotics. **Johan Indra Lukito. Trends in Antibiotic Use.**

Keywords: Antibiotic, bacterial infections, resistance.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Antibiotik, yang termasuk dalam golongan antimikroba bersama antivirus, antijamur, dan antiprotozoa, telah digunakan secara luas untuk mencegah dan mengobati infeksi pada manusia, hewan, dan tumbuhan.^{1,2} Resistensi antibiotik mengancam pencegahan dan pengobatan efektif berbagai infeksi bakteri yang terus meningkat.^{1,2} Pada tahun 2030, resistensi antimikroba diperkirakan menyebabkan 24 juta orang berada dalam kemiskinan ekstrem, dan pada tahun 2050 perkiraan jumlah kematian terkait resistensi antimikroba dapat mencapai 10 juta orang.³ Saat ini, setidaknya 700.000 orang meninggal setiap tahun akibat infeksi yang resisten terhadap obat, termasuk 230.000 orang meninggal karena tuberkulosis yang resisten multi-obat/*multidrug resistance* (MDR). Makin banyak penyakit infeksi umum, termasuk infeksi saluran pernapasan, infeksi menular seksual, dan infeksi saluran kemih, yang tidak dapat diobati karena resistensi.³

RESISTENSI ANTIBIOTIK

Resistensi antibiotik merupakan fenomena alami, namun dapat dipercepat oleh penyalahgunaan dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat, serta buruknya pencegahan dan pengendalian infeksi.^{1,2,5} Antibiotik sering diresepkan secara berlebihan oleh petugas kesehatan dan dokter hewan, serta digunakan secara berlebihan oleh masyarakat.^{1,2} Mengingat kemudahan dan frekuensi orang bepergian, resistensi antibiotik merupakan masalah global yang memerlukan upaya dari semua negara dan banyak sektor.¹ Resistensi antibiotik juga membahayakan pencapaian pengobatan modern.¹ Transplantasi organ, kemoterapi, dan tindakan bedah menjadi jauh lebih berbahaya tanpa antibiotik yang efektif untuk pencegahan dan pengobatan infeksi.^{1,2}

Resistensi terjadi saat sifat bakteri berubah menjadi kebal dan tidak lagi merespons (sensitif) terhadap antibiotik, membuat infeksi bakteri tersebut lebih sulit diobati, sehingga meningkatkan risiko morbiditas dan kematian,

serta meningkatkan risiko penyebaran penyakitnya.¹ Jika infeksi tidak lagi dapat diobati dengan antibiotik lini pertama, harus digunakan antibiotik lini kedua yang harganya dapat lebih mahal.^{1,2} Durasi penyakit dan pengobatan yang lebih lama meningkatkan biaya perawatan kesehatan serta beban ekonomi keluarga dan masyarakat.^{1,2} Bakteri yang mengembangkan kemampuan resistensi antibiotik disebut "*superbug*".¹

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik:⁴

- Menghasilkan Enzim yang Menonaktifkan Antibiotik
Contohnya adalah β -lactamase yang menghidrolisis antibiotik β -lactam menjadi inaktif. *Enterobacter spp.* menghasilkan β -lactamase spektrum luas/*extended-spectrum* β -lactamase (ESBL) dengan fungsi inaktivasi yang sama. Enzim lain yang mampu menonaktifkan antibiotik tertentu adalah *acetyltransferase*, *phosphotransferase*, dan *adenyltransferase*.

Alamat Korespondensi email: johanindra7@gmail.com



- Mengubah Struktur Bakteri yang Menjadi Target Antibiotik
Contohnya adalah pada resistensi terhadap *erythromycin*, metilasi residu *adenine* dalam *peptidyl-transferase r-RNA* 23S menurunkan afinitasnya terhadap antibiotik tanpa mengganggu sintesis protein. Contoh lain adalah modifikasi protein pengikat *penicillin/penicillin binding proteins* (PBP) oleh *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).
- Mengurangi Permeabilitas Seluler
Penetrasi antibiotik ke dalam sel bakteri dapat dihambat dengan perubahan struktural selubung permukaan sel. Pada bakteri gram-negatif, resistensi disebabkan oleh perubahan atau penurunan kuantitatif *porine*, yaitu protein yang menjadi jalan masuk antibiotik ke dalam sel. Perubahan dapat mencakup pembatasan ukuran molekul yang dapat masuk, hidrofobisitas, dan terkait muatan listrik. Hal ini terjadi pada *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap *imipenem*.
- Menyingkirkan Antibiotik yang Masuk ke dalam Sel dengan Mengeluarkannya atau dengan Aktivasi Jalur Metabolisme Alternatif
Contohnya adalah sifat bakteriostatik antibiotik *sulfonamide* dengan menghambat enzim *dihydropteroate synthase* (DHPS) yang terlibat dalam sintesis asam folat bakteri, bakteri resisten berhasil mensintesis asam folat melalui jalur metabolisme alternatif.

Penyebab Resistensi Antibiotik:^{5,6}

1. Fenomena alami seperti mutasi genetik bakteri
2. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat akan menyebabkan tekanan selektif terhadap suatu koloni bakteri yang menyebabkan bakteri sensitif mati, sedangkan bakteri resisten akan bertahan hidup. Bakteri resisten yang berhasil selamat ini kemudian akan berkembang biak dan menggantikan posisi bakteri yang mati tersebut sebagai penyebab infeksi selanjutnya. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat mencakup:^{5,6}
 - Indikasi (menggunakan antibiotik tanpa ada bukti terjadinya infeksi bakteri, misalnya menggunakan

antibiotik untuk mengobati infeksi virus, menggunakan antibiotik tidak didukung data klinis dan laboratorium yang akurat)

- Jenis antibiotik (misalnya pasien gagal ginjal diberi antibiotik yang nefrotoksik, padahal masih ada antibiotik lain yang non-nefrotoksik)
 - Dosis (terlalu rendah atau terlalu tinggi)
 - Parameter farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik (misalnya menggunakan antibiotik yang tidak dapat menembus sawar darah otak untuk mengobati meningitis sehingga tidak efektif)
 - Rute pemberian (misalnya pasien dapat menggunakan antibiotik secara oral, tetapi diberikan secara injeksi)
 - Frekuensi dan saat pemberian (tidak sesuai panduan aturan pakai antibiotik, misalnya setiap 8 jam, atau 12 jam, atau 24 jam)
 - Durasi pemberian (terlalu lama atau terlalu singkat)
 - Tidak melakukan tindakan de-eskalasi atau alih terapi sesuai kebutuhan atau akibat beberapa hal lain yang berhubungan dengan penggunaan antibiotik, misalnya timbulnya reaksi obat yang tidak diinginkan, interaksi antibiotik dengan obat lain atau makanan.
3. Penyebaran bakteri yang dapat terjadi melalui beberapa medium, misalnya kontak fisik baik langsung maupun tidak langsung, udara (*droplet*), makanan, darah, dan hewan pembawa (vektor). Penyebaran dapat terjadi di mana saja termasuk di fasilitas pelayanan kesehatan.

Tanpa tindakan segera, kita sedang menuju era pasca-antibiotik, di mana infeksi biasa dan luka ringan dapat kembali menyebabkan kematian.¹⁻³ Oleh karena itu, berbagai langkah perlu dilakukan di berbagai lapisan masyarakat untuk mencegah dan mengendalikan resistensi antibiotik, antara lain:¹⁻³

Individu

- Gunakan antibiotik hanya jika diresepkan oleh dokter
- Jangan meminta antibiotik jika dokter mengatakan tidak memerlukannya
- Ikuti anjuran dokter saat menggunakan antibiotik
- Jangan pernah berbagi atau menggunakan sisa antibiotik

- Cegah infeksi dengan rutin mencuci tangan, menyiapkan makanan secara higienis, menghindari kontak erat dengan orang sakit, melakukan hubungan seks yang lebih aman, dan vaksinasi
- Menyiapkan makanan secara higienis dengan mengikuti "WHO Five Keys to Safer Food" (menjaga kebersihan, memisahkan makanan mentah dan matang, memasak sampai matang, menjaga makanan pada suhu aman, menggunakan air, dan bahan baku yang aman)
- Memilih makanan yang diproduksi dari hewan sehat tanpa menggunakan antibiotik untuk mempercepat pertumbuhan atau pencegahan penyakit

Pembuat Kebijakan

- Membuat kebijakan nasional untuk mengatasi resistensi antibiotik
- Meningkatkan pengawasan terhadap infeksi yang resisten terhadap antibiotik
- Memperkuat kebijakan, program, dan penerapan langkah-langkah pencegahan dan pengendalian infeksi
- Mengatur serta mempromosikan penggunaan dan pembuangan obat-obatan berkualitas secara tepat
- Menyediakan informasi mengenai dampak resistensi antibiotik

Tenaga Kesehatan

- Cegah infeksi dengan memastikan tangan, instrumen (misalnya infus, kateter, atau ventilator), dan lingkungan bersih
- Menerapkan kebiasaan menggunakan alat pelindung diri (APD) sesuai kebutuhan, misalnya sarung tangan, masker, tutup kepala, baju, sepatu
- Hanya meresepkan dan memberikan antibiotik jika diperlukan sesuai pedoman yang berlaku
- Laporkan infeksi yang resisten terhadap antibiotik kepada tim surveilans
- Edukasi pasien tentang cara menggunakan antibiotik yang benar, resistensi antibiotik, dan bahaya penyalahgunaannya
- Edukasi pasien tentang pencegahan infeksi (misalnya vaksinasi, mencuci tangan, hubungan seks yang lebih aman, dan menutup hidung serta mulut saat bersin)

Industri Kesehatan

- Berinvestasi dalam penelitian dan pengembangan antibiotik baru,



vaksin, serta metode diagnostik untuk mengidentifikasi bakteri resisten, menentukan sensitivitas antibiotik dan alat penunjang lainnya

Sektor Pertanian dan Peternakan

- Berikan antibiotik kepada hewan hanya di bawah pengawasan dokter hewan
- Tidak menggunakan antibiotik untuk mempercepat pertumbuhan atau mencegah penyakit pada hewan sehat
- Vaksinasi hewan untuk mengurangi kebutuhan antibiotik dan gunakan alternatif pengganti antibiotik jika tersedia
- Mempromosikan dan menerapkan praktik yang baik di semua tahap produksi dan pengolahan pangan dari sumber hewani dan nabati
- Meningkatkan biosekuriti di peternakan dan mencegah infeksi melalui peningkatan kebersihan dan kesejahteraan hewan

Sejak tahun 2015, mengatasi resistensi antibiotik menjadi prioritas utama World Health Organization (WHO) melalui "Global action plan on antimicrobial resistance". Rencana aksi ini bertujuan untuk memastikan pencegahan dan pengobatan penyakit menular dengan obat-obatan yang aman dan efektif yang diuraikan menjadi 5 tujuan strategis:^{1,2}

1. Untuk meningkatkan kesadaran dan pemahaman tentang resistensi antimikroba melalui pendidikan dan pelatihan yang efektif
2. Untuk memperkuat pengetahuan melalui pengawasan dan penelitian
3. Untuk mengurangi angka kejadian infeksi melalui tindakan sanitasi, kebersihan, dan pencegahan infeksi yang efektif
4. Untuk mengoptimalkan penggunaan antimikroba
5. Untuk memastikan investasi berkelanjutan dalam melawan resistensi antimikroba dalam penelitian dan pengembangan antibiotik baru, vaksin, metode diagnostik, dan alat penunjang lainnya

WHO juga memimpin berbagai inisiatif untuk mengatasi resistensi antimikroba, yaitu:¹

- World Antimicrobial Awareness Week (WAAW)
Diadakan sejak tahun 2015 dan berlangsung setiap tahun dari tanggal 18 hingga 24 November, WAAW adalah kampanye global yang bertujuan untuk

meningkatkan kesadaran seluruh dunia akan resistensi antimikroba dan untuk mendorong kalangan masyarakat umum, petugas kesehatan, dan pembuat kebijakan untuk mencegah kemunculan dan penyebaran infeksi yang resisten terhadap antimikroba.

- Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)
Sistem ini mendukung pendekatan standar pengumpulan, analisis, dan pembagian data terkait resistensi antimikroba di tingkat global untuk memberi informasi dalam pengambilan keputusan, mendorong tindakan lokal, nasional, dan regional.
- Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)
Sebuah inisiatif bersama WHO dan Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) untuk mendorong penelitian dan pengembangan melalui kemitraan publik-swasta. Kemitraan ini bertujuan untuk mengembangkan pengobatan baru melalui peningkatan antibiotik yang sudah tersedia dan penemuan antibiotik baru.
- Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance (IACG)
Bertujuan untuk meningkatkan koordinasi antar organisasi internasional dan memastikan tindakan global yang efektif.

OPTIMALISASI ANTIBIOTIK YANG SUDAH ADA

Resistensi antibiotik meningkat seiring dengan makin banyaknya penggunaan antibiotik.^{2,4} Tingginya penggunaan antibiotik bisa jadi mencerminkan persepsian yang berlebihan dan akses yang mudah melalui penjualan bebas, termasuk penjualan melalui internet.² Di sisi lain, peraturan penggunaan antibiotik sering tidak memadai atau tidak dijalankan dengan baik.² Selain itu, faktor lain yang berkontribusi terhadap berkembangnya resistensi antibiotik meliputi rendahnya kepatuhan pasien dan penyedia layanan kesehatan, adanya antibiotik dengan kualitas di bawah standar baik untuk digunakan oleh manusia ataupun hewan, dan penggunaan antibiotik yang tidak sesuai atau tidak diatur di bidang pertanian.² Bagi sektor farmasi, obat-obatan yang sudah ada, termasuk antibiotik, jika tidak lagi efektif akan kehilangan nilainya.²

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

telah memulai Program Pengendalian Resistensi Antimikroba sejak tahun 2005, kemudian pada tahun 2014 membentuk Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPR) berdasarkan SK Menkes Nomor HK.02.02/2014, dan pada tahun 2015 menetapkan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Rumah Sakit yang diatur dalam Permenkes RI No. 8/2015.⁵ Selain itu, juga telah diterbitkan Peraturan Presiden Republik Indonesia nomor 77 tahun 2015 tentang Pedoman Organisasi Rumah Sakit yang menyatakan pada pasal 19 ayat 1 dan 2, rumah sakit dapat membentuk KPR.⁵ Untuk tugas KPR di ruang rawat pasien/*point of care*, rumah sakit di Indonesia dapat membentuk tim Penatagunaan Antimikroba (tim PGA), yang merupakan bagian dari struktur organisasi KPR.⁵

Penatagunaan antimikroba (PGA) adalah kegiatan strategis dan sistematis, yang terpadu dan terorganisasi di rumah sakit, untuk tujuan mengoptimalkan penggunaan antibiotik dan antimikroba lainnya secara bijak, baik dari segi kuantitas maupun kualitasnya.⁵ Penggunaan antibiotik secara bijak ini diharapkan dapat menurunkan tekanan selektif terhadap bakteri, sehingga dapat mengendalikan resistensi antibiotik.⁵

Kegiatan PGA dimulai dari tahap penegakan diagnosis penyakit infeksi, penetapan terapi berdasarkan indikasi, pemilihan jenis antibiotik atau antimikroba lain yang tepat, termasuk dosis, rute, waktu, dan durasi pemberiannya.⁵ Dilanjutkan dengan pemantauan keberhasilan dan/atau kegagalan terapi, pencatatan dan/atau penanggulangan reaksi obat yang tidak diinginkan, serta interaksi antibiotik dengan obat lain atau makanan.⁵

Laporan dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa kegiatan PGA di rumah sakit terbukti dapat meningkatkan kualitas penggunaan antimikroba, menurunkan angka kejadian infeksi dan kolonisasi mikroba resisten, meningkatkan keberhasilan terapi pasien, memperpendek lama rawat pasien, menurunkan biaya rawat pasien, serta menurunkan jumlah pemakaian antimikroba, sehingga menurunkan biaya pembelian antimikroba oleh rumah sakit.⁵

Tujuan Kegiatan PGA:⁵

1. Mencegah dan mengendalikan resistensi antimikroba



2. Meningkatkan kualitas penggunaan antimikroba
3. Menurunkan angka kejadian infeksi nosokomial di rumah sakit
4. Meningkatkan kesembuhan pasien serta meningkatkan mutu pelayanan dan keselamatan pasien
5. Menurunkan lama rawat pasien dan biaya rawat pasien
6. Menurunkan kuantitas penggunaan antimikroba, sehingga menurunkan biaya pembelian antimikroba.

Strategi PGA:⁵

1. Melaksanakan pembatasan jenis antimikroba yang disediakan di rumah sakit dengan kriteria tertentu setelah mendapat masukan dari para praktisi di lapangan
2. Melaksanakan peraturan penghentian otomatis untuk persepan dan penggunaan antimikroba
3. Melaksanakan peraturan pra-otorisasi untuk penggunaan antimikroba kelompok *watch* dan *reserve*, yaitu diperlukan persetujuan dari pihak yang ditentukan oleh pimpinan RS

Dalam pelaksanaan strategi PGA, antibiotik dipilah ke dalam 3 kelompok, yaitu *access*, *watch*, dan *reserve* (AWaRe) (Tabel 1 dan Gambar).^{5,7} Hal ini untuk mengendalikan antibiotik berdasarkan kewenangan yang ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit. Pengelompokan ini selalu ditinjau dan jika perlu diperbarui sesuai data antibiogram terbaru di rumah sakit tersebut.⁵

ANTIBIOTIK BARU

Sementara masalah resistensi antibiotik makin besar, upaya menemukan antibiotik baru justru menurun.^{1,5} Tidak ada golongan antibiotik baru yang ditemukan sejak tahun 1987 dan terlalu sedikit antibiotik yang dikembangkan untuk menghadapi tantangan resistensi MDR.^{2,4} Suatu zat aktif dikatakan sebagai antibiotik baru/ inovatif apabila tidak menunjukkan fenomena resistensi silang terhadap antibiotik yang sudah ada dari golongan yang sama.⁴ Jika informasi mengenai resistensi silang tidak tersedia, kriteria lain yang dapat digunakan adalah jika zat aktif tersebut termasuk golongan antibiotik baru, jika memiliki target atau tempat pengikatan baru yang belum pernah ada sebelumnya, atau jika memiliki mekanisme kerja yang baru.⁴

Para pemimpin industri merupakan mitra penting dalam memerangi resistensi antibiotik, baik dengan mendukung penggunaan antibiotik eksisting yang bertanggung jawab untuk memperpanjang efektivitasnya maupun melalui penelitian dan pengembangan antibiotik baru yang inovatif.^{1,2} Konsep baru diperlukan untuk memberikan insentif bagi inovasi dan mendorong kerja sama di antara para pembuat kebijakan, akademisi, dan industri farmasi untuk memastikan bahwa teknologi baru tersedia secara global untuk mencegah, mendiagnosis, dan mengobati

infeksi yang resisten. Kemitraan sektor publik dengan sektor swasta juga penting untuk membantu memastikan akses yang adil terhadap produk-produk yang terjamin kualitasnya dan teknologi kesehatan terkait lainnya, melalui penetapan harga dan donasi yang adil untuk masyarakat kurang mampu.^{1,2}

Investasi pengembangan antibiotik baru sangat dibutuhkan. Kurangnya investasi tersebut mencerminkan ketakutan bahwa resistensi akan berkembang cepat dan keuntungan atas investasi akan terbatas

Tabel 1. Pengelompokan antibiotik AwaRe.^{5,7}

	<i>Access</i>	<i>Watch</i>	<i>Reserve</i>
Penggunaan	Untuk infeksi yang umum terjadi.	Untuk indikasi khusus atau jika antibiotik kelompok <i>access</i> tidak efektif.	Dicadangkan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri MDR. Sebagai pilihan terakhir pada infeksi berat yang mengancam jiwa.
Peresepan	Diresepkan oleh dokter, dokter gigi, dokter spesialis, dan dikaji oleh farmasis.	Diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, dikaji oleh farmasis, dan disetujui oleh dokter konsultan penyakit infeksi.	Diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, dikaji oleh farmasis, dan disetujui penggunaannya oleh Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA).
Ketersediaan	Tersedia di semua fasilitas pelayanan kesehatan.	Tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.	
Antibiotik	Amoxicillin Amoxicillin-clavulanic acid Ampicillin Ampicillin-sulbactam Benzathine benzylpenicillin Doxycycline Erythromycin Phenoxymethylpenicillin Gentamicin Kanamycin Clindamycin (oral) Cloxacillin Chloramphenicol Metronidazole Oxytetracycline (injeksi) Pyrimethamine Procaine penicillin Cefadroxil Cephalexin Cefazolin Ciprofloxacin (oral) Spiramycin Streptomycin Sulfadiazine Tetracycline Thiamphenicol Co-trimoxazole (oral)	Amikacin Azithromycin Fosfomycin Clarithromycin Levofloxacin Moxifloxacin Netilmicin Ofloxacin Cefixime Cefoperazone-sulbactam Cefotaxime Cefpodoxime proxetil Ceftazidime Ceftriaxone Cefuroxime Ciprofloxacin (injeksi)	Aztreonam Daptomycin Carbapenem Co-trimoxazole (injeksi) Linezolid Piperacillin-tazobactam Polymyxin B Polymyxin E Cefepime Cefpirome Ceftaroline Ceftazidime-avibactam Ceftolozane-tazobactam Teicoplanin Tigecycline Vancomycin Nitrofurantoin



karena pembatasan penggunaan. Oleh karena itu, penelitian dan pengembangan antibiotik baru dipandang sebagai investasi bisnis yang kurang menarik dibandingkan investasi obat-obatan untuk penyakit kronis. Prosedur baru diperlukan untuk memfasilitasi investasi baru dalam penelitian dan pengembangan antibiotik baru, serta untuk memastikan bahwa penggunaan produk-produk baru diatur oleh kerangka kerja kesehatan masyarakat yang menjaga efektivitas dan umur pakai produk-produk tersebut. Biaya investasi penelitian dan pengembangan mungkin perlu dipisahkan dari harga dan volume penjualan untuk memfasilitasi akses yang adil dan terjangkau.²

WHO telah menerbitkan daftar bakteri patogen resisten antibiotik yang perlu diprioritaskan dalam penelitian dan pengembangan antibiotik baru (Tabel 2).^{8,9} Daftar WHO dibagi

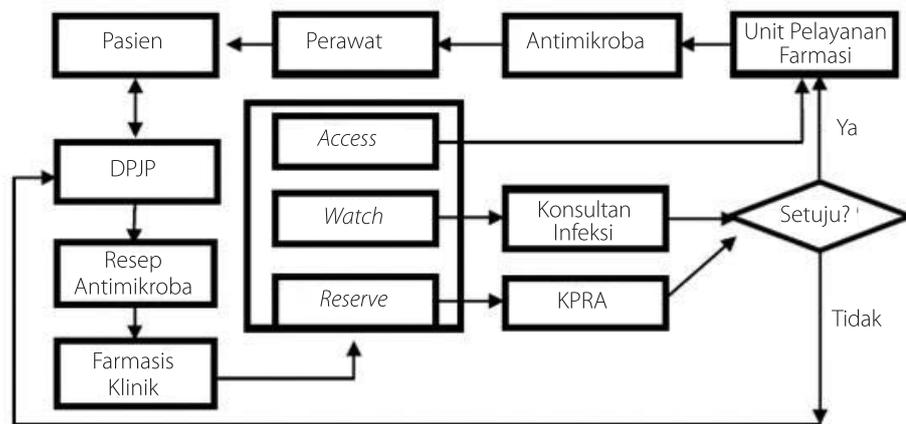
menjadi 3 kategori sesuai dengan urgensi kebutuhan antibiotik baru, yaitu prioritas kritis, tinggi, dan menengah.^{8,9}

Kategori prioritas kritis mencakup bakteri MDR yang menimbulkan ancaman khusus di rumah sakit, panti jompo, dan di antara pasien yang dalam perawatannya memerlukan alat medis, seperti ventilator dan kateter intravaskular.^{8,9} Bakteri kategori prioritas kritis dapat menyebabkan infeksi berat dan sering mematikan, seperti sepsis dan pneumonia.^{8,9} Bakteri ini telah menjadi resisten terhadap sejumlah besar antibiotik, termasuk *carbapenem* dan *cephalosporin* generasi ketiga yang merupakan antibiotik terbaik yang tersedia untuk mengobati bakteri MDR.^{8,9}

Kategori prioritas tinggi dan menengah mencakup bakteri lain yang semakin resisten

terhadap antibiotik yang menyebabkan penyakit yang lebih umum, seperti gonore dan keracunan makanan yang disebabkan *Salmonella*.^{8,9}

Tuberkulosis (TB) yang resistensinya terhadap pengobatan makin meningkat tidak dimasukkan dalam daftar ini karena menjadi sasaran program khusus WHO lain.⁸ TB merupakan penyakit menular pembunuh nomor satu di dunia saat ini yang menyebabkan 1,8 juta kematian per tahun.⁹ TB yang resisten terhadap obat (TB MDR [*multidrug-resistant*]) tidak merespons setidaknya terhadap *isoniazid* dan *rifampicin*, serta TB XDR [*extensively drug-resistant*] yaitu TB MDR ditambah resistensi terhadap *fluoroquinolone* dan obat anti-TB lini kedua (injeksi) adalah infeksi resisten antibiotik yang paling umum dan mematikan di seluruh dunia saat ini yang menyebabkan 250.000 kematian setiap tahunnya.⁹ Pasien TB MDR memerlukan pengobatan multi-obat yang rumit dan lama dengan obat lini kedua yang mahal, lebih toksik, dan kurang efektif.⁸ Obat lini kedua terbatas jumlahnya dan hanya 52% pasien yang berhasil diobati secara global.⁹ Resistensi obat TB lini kedua bahkan sudah ditemukan pada sekitar 50% pasien TB MDR di seluruh dunia.⁹ Pengobatan TB XDR hanya berhasil pada 1 dari 3 pasien.⁹ Pasien TB MDR/XDR menghadapi penderitaan berkepanjangan dan sering mengalami disabilitas permanen selama menjalani pengobatan, ditambah dengan kesulitan ekonomi yang parah, stigma, dan diskriminasi.⁹ Hanya 2 antibiotik baru untuk pengobatan TB MDR yang telah beredar di pasaran selama lebih dari 70 tahun.⁹ Investasi penelitian dan pengembangan di bidang TB yang sangat kekurangan dana berada pada tingkat terendah sejak tahun 2008.⁹



Gambar. Alur pra-otorisasi untuk penggunaan antibiotik kelompok AwaRe.⁵

Tabel 2. Daftar patogen prioritas WHO untuk penelitian dan pengembangan antibiotik baru.⁶⁻¹⁰

Prioritas 1: KRITIS	<i>Acinetobacter baumannii</i> , resisten terhadap <i>carbapenem</i> / <i>carbapenem-resistant A. baumannii</i> (CRAB) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resisten terhadap <i>carbapenem</i> / <i>carbapenem-resistant P. aeruginosa</i> (CRPA) <i>Enterobacteriaceae</i> , resisten terhadap <i>carbapenem</i> / <i>carbapenem-resistant Enterobacterales</i> (CRE), penghasil <i>extended-spectrum beta-lactamases</i> (ESBL)
Prioritas 2: TINGGI	<i>Enterococcus faecium</i> , resisten terhadap <i>vancomycin</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , resisten terhadap <i>methicillin</i> , resisten atau <i>intermediate</i> terhadap <i>vancomycin</i> <i>Helicobacter pylori</i> , resisten terhadap <i>clarithromycin</i> <i>Campylobacter spp.</i> , resisten terhadap <i>fluoroquinolone</i> <i>Salmonella</i> , resisten terhadap <i>fluoroquinolone</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resisten terhadap <i>cephalosporin</i> , resisten terhadap <i>fluoroquinolone</i>
Prioritas 3: SEDANG	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , tidak sensitif terhadap <i>penicillin</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , resisten terhadap <i>ampicillin</i> <i>Shigella spp.</i> , resisten terhadap <i>fluoroquinolone</i>

Bakteri lain yang tidak dimasukkan, seperti *Streptococcus A* dan *B* serta *Chlamydia*, memiliki tingkat resistensi rendah terhadap pengobatan yang ada dan saat ini tidak menimbulkan ancaman kesehatan masyarakat yang signifikan.^{7,9} Penelitian antibiotik baru tidak hanya terbatas pada bakteri yang resisten terhadap antibiotik.⁹ Infeksi nosokomial juga dikaitkan dengan bakteri yang tidak resisten terhadap antibiotik, misalnya *Clostridium difficile*.⁹ Upaya untuk mengatasi bakteri yang tidak resisten ini juga perlu fokus pada strategi baru, seperti peptida terkait imun, bakteriofag, dan vaksin.⁹



Hingga tahun 2020, pencarian antibiotik baru umumnya dilakukan oleh perusahaan kecil dan menengah. Perusahaan farmasi besar biasanya memilih untuk menghindari investasi dalam pengembangan antibiotik baru antara lain dengan alasan:^{4,10,11}

- Pengembalian investasi antibiotik yang telah dipasarkan dalam beberapa dekade terakhir cukup negatif serta sulitnya mendapatkan insentif untuk

mengembangkan dan meneliti antibiotik baru.

- Banyak molekul kandidat antibiotik yang diuji di laboratorium dengan cepat dapat diresistensi pada bakteri patogen.
- Beberapa molekul antibiotik yang baru ditemukan walaupun aktif melawan bakteri MDR, namun tidak selektif, sehingga dapat meningkatkan risiko efek samping. Dosis antibiotik yang umumnya

digunakan berkisar ratusan miligram per hari, sehingga zat aktif tersebut perlu sangat selektif terhadap target bakteri agar tidak menimbulkan efek toksik bagi pasien.

- Antibiotik baru jika penggunaannya berhasil disetujui pun biasanya hanya digunakan sebagai pilihan terakhir dan hanya pada pasien dengan infeksi yang rumit dan disebabkan bakteri MDR yang

Tabel 3. Antibiotik yang memperoleh izin edar antara 1 Juli 2017 hingga 1 November 2021.¹¹

Nama	Izin Edar	Golongan	Rute	Indikasi	Klasifikasi AWaRe	Target Patogen
<i>Cefiderocol</i>	FDA AS (11/2019: cUTI, 9/21 HAP/VAP) EMA (4/2020)	<i>Siderophore cephalosporin</i>	IV	cUTI, HAP/VAP, Gram negatif aerob ^a	Reserve	CRAB, CRPA, CRE
<i>Vaborbactam-meropenem</i>	FDA AS (8/2017) EMA (11/2018)	<i>Carbapenem dan penghambat β-lactamase boronate</i>	IV	cUTI, (cUTI, cIAI, HAP/VAP di Uni Eropa)	Reserve	CRE ^{b,c}
<i>Relebactam-imipenem-cilastatin</i>	FDA AS (7/2019: cUTI/ cIAI, 7/2020: HAP/VAP) EMA (2/2020: Gram negatif)	<i>Carbapenem + penghambat β-lactamase + penghambat degradasi</i>	IV	cUTI, cIAI, HAP/VAP	Reserve	CRE ^b
<i>Lefamulin</i>	FDA AS (8/2019) EMA (7/2020)	<i>Pleuromutilin</i>	IV & oral ^d	CAP	Reserve	OPP
<i>Delafloxacin</i>	FDA AS (6/2017: ABSSSI, 10/2019: CAP) EMA (12/2019: ABSSSI, 2/2021: CAP)	<i>Fluoroquinolone</i>	IV & oral	ABSSSI, CAP	Watch	OPP
<i>Lascefloxacin</i>	PDMA (8/2019)	<i>Fluoroquinolone</i>	IV & oral	CAP, infeksi THT	Belum dievaluasi	OPP
<i>Levonadifloxacin/ alalevonadifloxacin</i>	CDSCO (1/2020)	<i>Fluoroquinolone</i>	<i>Levonadifloxacin (IV), alalevonadifloxacin (prodrug oral)</i>	ABSSSI	Watch	OPP
<i>Eravacycline</i>	FDA AS (8/2018) EMA (9/2018)	<i>Tetracycline</i>	IV	cIAI	Reserve	CRE
<i>Omadacycline</i>	FDA AS (10/2018)	<i>Tetracycline</i>	IV & oral	CAP (IV), ABSSSI IV & oral)	Reserve	OPP
<i>Plazomicin</i>	FDA AS (8/2018)	<i>Aminoglycoside</i>	IV	cUTI	Reserve	CRE
<i>Contezolid</i>	NMPA (6/2021)	<i>Oxazolidinone</i>	IV & oral	cSSTI	Belum dievaluasi	OPP
<i>Pretomanid</i>	FDA AS (8/2019) EMA (8/2020) CDSCO (7/2020)	<i>Nitroimidazole</i>	Oral	TB XDR	n/a (Obat TB)	OPP ^e

Keterangan: ABSSSI: acute bacterial skin and skin structure infection. AWaRe: Access Watch Reserve. CAP: community-acquired pneumonia. cIAI: complicated intra-abdominal infection. CRAB: carbapenem-resistant *A. baumannii*. CRE: carbapenem-resistant Enterobacterales. CRPA: carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. cSSTI: complicated skin and soft tissue infection. cUTI: complicated urinary tract infection. CDSCO: Central Drugs Standard Control Organization of the Government of India. EMA: European Medicines Agency. FDA AS: Food and Drug Administration Amerika Serikat. HAP: hospital-acquired pneumonia. IV: intravena. NMPA: China National Medical Products Administration. OPP: other priority pathogens/patogen prioritas lainnya. PDMA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan). VAP: ventilator-associated pneumonia. a: EMA menyetujui *cefiderocol* untuk pengobatan infeksi akibat bakteri gram-negatif aerobik pada orang dewasa dengan pilihan pengobatan terbatas. b: Aktif melawan *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), tetapi tidak terhadap Enterobacterales penghasil metallo- β -lactamase (MBL). c: Laporan baru menunjukkan bahwa resistensi silang dapat terjadi. d: Formulasi sistemik pertama pada golongan ini, yang sebelumnya digunakan pada hewan dan secara topikal pada manusia. e: Disetujui untuk pengobatan TB XDR atau TB MDR yang tidak toleran/tidak responsif terhadap pengobatan, dalam kombinasi dengan *bedaquiline* dan *linezolid*.



tidak dapat diobati dengan antibiotik yang sudah ada.

Sejak tahun 2017 hingga 2021, 12 antibiotik baru telah disetujui, yaitu derivat *tetracycline* (*eravacycline*, *omadacycline*), *fluoroquinolone* generasi keempat (*delafloxacin*, *lascufloxacin*, *levonadifloxacin/alalevonadifloxacin*), kombinasi baru antibiotik β -lactam dan penghambat β -lactamase (*vaborbactam-meropenem*, *relebactam-imipenem-cilastatin*), aminoglycoside baru (*plazomicin*), *lefamulin*, *siderophore cephalosporin* (*cefiderocol*), *oxazolidinone* baru (*contezolid*), dan antibiotik untuk rejimen pengobatan TB XDR/MDR (*pretomanid*) (Tabel 3).¹¹ Dua di antaranya memenuhi setidaknya satu kriteria inovatif, yaitu *vaborbactam-meropenem* dan *lefamulin*, sedangkan yang lain adalah turunan dari golongan antibiotik yang telah dikenal.¹¹ Diperkirakan resistensi akan lebih cepat muncul pada antibiotik baru yang berasal dari golongan antibiotik yang sebelumnya sudah ada dan yang telah terjadi resistensi bakteri.¹¹

Hanya satu antibiotik, yaitu *cefiderocol*, yang menarget CRAB, CRPA, dan beberapa CRE; lima antibiotik menarget CRE; dan tujuh antibiotik menarget patogen prioritas tinggi atau sedang.¹¹ *Pretomanid* telah disetujui untuk pengobatan TB XDR dan TB MDR yang intoleransi obat atau non-responsif dalam kombinasi dengan 2 antibiotik lainnya (*bedaquiline* dan *linezolid*).¹¹ Dengan hanya satu antibiotik yang menargetkan patogen kritis (CRAB, CRPA, CRE), pengembangan antibiotik baru lainnya dengan target serupa sangat mendesak, dengan pertimbangan bahwa resistensi mungkin timbul seiring dengan penggunaannya.¹¹

Hingga tahun 2021, sebanyak 45 antibiotik baru yang menargetkan patogen prioritas

WHO, *M. tuberculosis* dan *C. difficile* berada dalam fase pengembangan klinis yang berbeda (fase 1–3).¹¹ Sejumlah 27 di antaranya menargetkan bakteri patogen prioritas WHO.¹¹ Lebih dari 50% di antaranya (n=17) aktif melawan setidaknya satu patogen gram-negatif prioritas kritis (7 menarget CRAB, 5 menarget CRPA, dan 11 menarget CRE).¹¹ Sebagian besar dari 27 antibiotik tersebut merupakan kombinasi β -lactam dengan penghambat β -lactamase.¹¹ Hanya 3 penghambat β -lactamase yang menghambat enzim kelas B (*metallo- β -lactamase/MBL*) yang dihasilkan pada infeksi *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* MDR yang sangat sulit ditangani.¹¹ Tiga belas dari 45 antibiotik baru sedang dikembangkan untuk TB dan lima untuk pengobatan infeksi *C. difficile/C. difficile infection* (CDI).¹¹

Jumlah antibiotik baru yang sedang dikembangkan tersebut perlu ditafsirkan dengan mempertimbangkan perkiraan tingkat kegagalan atau penghentian, kendala yang mempersulit perolehan dan pemeliharaan izin edar, termasuk skema investasi dan penggantian biaya.¹¹ Sebagian besar antibiotik yang sedang dikembangkan pada fase 3 berupa formulasi intravena (IV), hanya 2 yang dikembangkan sebagai formulasi oral. Antibiotik oral diperlukan dan dapat memberikan pilihan untuk sulih terapi IV atau pengobatan infeksi rawat jalan.¹¹ Antibiotik oral juga dapat melindungi pasien dari efek samping terapi IV berkepanjangan, mengurangi lama rawat inap dan biaya terkait, menurunkan risiko infeksi nosokomial, dan membantu optimalisasi pengobatan antibiotik.¹¹ Selain itu, terdapat keterlambatan baik dalam ketersediaan antibiotik baru secara global maupun dalam pengembangan indikasi untuk pasien pediatrik.¹¹

Di samping antibiotik konvensional, hingga tahun 2021 juga terdapat 32 antibakteri non-tradisional yang sedang dikembangkan.¹¹ Sebanyak 12 antibiotik menargetkan bakteri gram-negatif prioritas kritis (lima menarget *P. aeruginosa*, 3 menarget *Escherichia coli*, dan satu menargetkan *Campylobacter jejuni/E. coli*, dan 3 memiliki aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram-positif dan gram-negatif).¹¹ Delapan menargetkan bakteri Gram negatif prioritas tinggi dan sedang (tujuh target *S. aureus* dan satu *Helicobacter pylori*).¹¹ Satu obat menargetkan TB, dan 12 obat ditujukan untuk *C. difficile*.¹¹ Pendekatan antibakteri non-tradisional ini beragam, mencakup 6 antibodi, 9 bakteriofag dan enzim *phage-derived*, 11 agen *microbiome-modulating*, 2 agen imunomodulator, dan 6 agen lain-lain yang mencakup agen anti-virulensi.¹¹ Sebagian besar produk ini tidak dimaksudkan untuk pengobatan tunggal, namun sebagai pelengkap antibiotik tradisional.¹¹

SIMPULAN

Resistensi antibiotik perlu segera dicegah dan diatasi melalui berbagai langkah melibatkan berbagai lapisan masyarakat, di antaranya dengan mengoptimalkan penggunaan antibiotik yang sudah ada serta melakukan pengembangan antibiotik baru. Optimalisasi penggunaan antibiotik yang sudah ada dimulai dari tahap diagnosis hingga terapi mencakup pemilihan jenis antibiotik yang tepat, termasuk dosis, rute, waktu, dan durasi pemberiannya. Pembatasan penggunaan antibiotik juga dilakukan melalui klasifikasi AWaRe. Pengembangan antibiotik baru sangat dibutuhkan terutama yang menarget bakteri patogen prioritas WHO dan tuberkulosis. Namun, hal ini menghadapi berbagai kendala, seperti tingginya risiko kegagalan, sulitnya memperoleh insentif, serta penggunaan antibiotik baru yang terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. 2023 [cited 2023 August 22]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
2. WorldHealthOrganization.Globalactionplanonantimicrobialresistance[Internet].2015Availablefrom:https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
3. World Health Organization. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis [Internet]. 2019 [cited 2023 August 22]. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
4. Terreni M, Taccani M, Pregnolato M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: Latest research developments and future perspectives. *Molecules* 2021;26(9):2671.
5. Direktorat Pelayanan Kesehatan Rujukan, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Panduan penatgunaan antimikroba di rumah sakit. Kementerian Kesehatan; 2021.
6. Skalet AH, Cevallos V, Ayele B, Gebre T, Zhou Z, Jorgensen JH, et al. Antibiotic selection pressure and macrolide resistance in nasopharyngeal Streptococcus



pneumoniae: A cluster-randomized clinical trial. *PLoS Med.* 2010;7(12):e1000377

7. World Health Organization. 2021 AWaRe classification [Internet]. 2021 [cited 2023 August 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
8. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. 2017 [cited 2023 August 22]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
9. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
10. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem.* 2021;5(10):726-49.
11. World Health Organization. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: An overview and analysis [Internet]. 2022 May 27. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655>