

## Penggunaan dan Resistensi Antibiotik di Instalasi Rawat Intensif Rumah Sakit Umum Daerah di Bali: Studi Ekologikal selama 3 Tahun

**Herleeyana Meriyani, Dwi A. Sanjaya, Ni Wayan Sutariani,  
RR. Asih Juanita, Nyoman B. Siada**

Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

### Abstrak

Resistensi bakteri yang terjadi di *Intensive Care Unit* (ICU) disebabkan oleh banyak faktor, salah satunya adalah penggunaan dan pemilihan antibiotik yang tinggi dan selektif. Perlu dilakukan studi tentang tingkat penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri terhadap antibiotik di ICU yang dapat menjadi dasar *evidence* untuk merencanakan program guna mengontrol tingkat penggunaan antibiotik yang berdampak terhadap resistensi bakteri di ICU. Penelitian ini merupakan penelitian ekologikal yang dilakukan di rumah sakit umum daerah di Bali dengan menggunakan data retrospektif selama tahun 2017–2019. Data yang digunakan yaitu data penggunaan antibiotik sistemik (dinyatakan dalam *defined daily doses* (DDD) per 100 hari rawat), dan data persentase sensitivitas bakteri di ICU. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan korelasi *rank Spearman*. Segmen penggunaan antibiotik terbanyak ditetapkan menggunakan *drug utilization 90%* (DU90%) dan kategori fenotipik bakteri ditetapkan berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Hasil penelitian menunjukkan terdapat tujuh antibiotik yang masuk dalam segmen DU90%, yaitu levofloksasin, seftriakson, ampicilin, sefotaksim, siprofloksasin, ampicilin-sulbaktam, dan gentamisin. Enam bakteri Gram-negatif terbanyak di ICU yaitu: *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Terdapat lima bakteri dengan kategori *multi drug resistant* (MDR) yaitu *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumonia* dan *P. aeruginosa*. Terdapat dua spesies bakteri yang termasuk dalam kategori *carbapenem resistant* (CR) dan *extended-spectrum cephalosporin-resistant* (ESCR) yaitu *A. Baumannii* dan *E. cloacae*. Hanya bakteri *E. coli* yang menunjukkan korelasi yang signifikan dengan arah negatif antara penggunaan antibiotik dan persentase sensitivitas bakteri di ICU ( $r=-0,543$ ;  $p=0,024$ ). Dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi penggunaan antibiotik menyebabkan penurunan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik.

**Kata kunci:** *Carbapenem resistant*, DDD, *extended-spectrum cephalosporin-resistant*, MDR, resistensi bakteri, studi ekologikal

## Antibiotic Use and Resistance at Intensive Care Unit of a Regional Public Hospital in Bali: A 3-Year Ecological Study

### Abstract

Antibiotic resistance at Intensive Care Unit (ICU) has been impacted by several factors, including high utilization and selectivity. The consumption rate and its selective pressure appear very extensive, with regular opportunities for cross-transmissions. In addition, ICU patients are susceptible to carriage acquisition and subsequent infections with high resistant bacteria. Therefore, this study investigates the relationship between the use and resistance of antibiotics in the ICU of a regional public hospital. The results potentially serve as confirmations for planning programs necessary to control ICU-related antibiotic consumption levels. This ecological analysis was also based on inpatient retrospective data from a regional public hospital in Bali from 2017–2019. Subsequently, the amount of intake expressed as daily doses (DDDs) per 100 patient days, and percentage of resistant bacterial isolates were examined using Spearman rank correlation. The largest segment of the antibiotics was determined by drug utilization 90% (DU90%) and the phenotypic class was defined by Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Similarly, the most predominantly applied antibiotics were levofloxacin, ceftriaxone, ampicillin, cefotaxime, ciprofloxacin, ampicillin-sulbactam and gentamycin. Meanwhile, the major gram-negative bacteria were *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa*. Furthermore, 5 multi drug resistant (MDR) bacteria were observed, including *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumonia* and *P. aeruginosa*, while *A. baumannii* and *E. cloacae* occurred as carbapenem resistant (CR) and extended-spectrum cephalosporin-resistant (ESCR), respectively. However, only *E. coli* showed a negative significant correlation between antibiotic utilization and the percentage of ICU bacterial sensitivity ( $r=-0,543$ ;  $p=0,024$ ). Therefore, higher consumption of antibiotics decreases its percentage susceptibility.

**Keywords:** Antibiotic resistance, carbapenem resistant, DDD, ecological study, extended-spectrum cephalosporin-resistant, MDR

**Korespondensi:** apt. Dwi A. Sanjaya, S.Farm., M.Farm-Klin., Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Bali 80233, Indonesia, email: arymbhi@unmas.ac.id

Naskah diterima: 23 Oktober 2020, Diterima untuk diterbitkan: 25 September 2021, Diterbitkan: 30 September 2021

## Pendahuluan

Peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi secara cepat dan menjadi isu kesehatan global. Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan ancaman bagi rumah sakit dan kesehatan masyarakat karena dapat menyebabkan kegagalan pengobatan, infeksi yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan (*healthcare-associated infections*, HAI), dan dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi bakteri multiresisten. Resistensi bakteri menyebabkan tingginya biaya kesehatan dan beban keuangan untuk pasien, asuransi, dan pemerintah. Akibat resistensi terhadap antibiotik lini pertama, perlu dipilih antibiotik yang lebih poten dan mahal dengan durasi yang lebih panjang.<sup>1-4</sup>

Resistensi bakteri terhadap antibiotik di rumah sakit, terutama yang terjadi di *Intensive Care Unit* (ICU) dapat meningkatkan lama waktu rawat inap dan mortalitas baik yang berhubungan dengan HAI maupun non-HAI.<sup>3</sup> Pasien di ICU menggunakan antibiotik yang selektif pada empat hari pertama perawatan di ICU sebagai antibiotik profilaksis untuk mencegah dan mengeradikasi bakteri patogen. Penggunaan antibiotik tersebut merupakan faktor risiko terjadinya resistensi. Dalam sebuah studi yang mengamati data resistensi bakteri dari tahun 2010 hingga 2015 di ICU, dinyatakan bahwa penggunaan antibiotik yang selektif pada empat hari pertama dapat meningkatkan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik.<sup>5</sup> Selain itu, resistensi bakteri yang terjadi di ICU dapat disebabkan oleh faktor lain, yakni penggunaan antibiotik yang tinggi dan terjadinya transmisi silang. Pasien yang dirawat di ICU sebagian besar merupakan pasien dengan penyakit penyerta yang cukup parah, pasien pascaoperasi yang masih memerlukan perawatan intensif, dan pasien dengan *invasive devices* seperti *central/peripheral venous catheter*, *urinary catheter*, *tracheal tube*, dan alat medis lainnya

yang mengakibatkan pasien memiliki risiko yang cukup tinggi untuk mengalami infeksi, sehingga diperlukan terapi antibiotik terutama antibiotik spektrum luas.<sup>6,7</sup>

Berdasarkan sebuah studi epidemiologi tentang bakteri nosokomial di ICU, diketahui bahwa sekitar 75% kasus infeksi di ICU disebabkan oleh bakteri Gram-negatif dan sekitar 25% disebabkan oleh Gram-positif.<sup>8</sup> Spesies bakteri Gram-negatif yang sering ditemukan menginfeksi pasien di ICU di antaranya adalah *Acinetobacter baumanii*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, dan *Escherichia coli*. *K. pneumoniae* merupakan bakteri patogen yang menyebabkan infeksi pada saluran kemih akibat penggunaan kateter jangka panjang pada pasien di ICU. *Pseudomonas spp.* dan *E. coli* merupakan bakteri patogen yang menyebabkan infeksi pada saluran pernafasan akibat penggunaan ventilator dan umumnya ditemukan pada luka operasi. *A. baumanii*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, dan *E. coli* merupakan bakteri patogen yang telah mengalami *multi drug resistant* (MDR) dan *extended-spectrum cephalosporin-resistant* (ESCR).<sup>9,10</sup>

Penggunaan antibiotik terbanyak di ICU antara lain: golongan beta laktam (imipenem, sefalosporin generasi tiga, piperasilin-tazobaktam, meropenem), fluorokuinolon (levofloksasin, siprofloksasin), aminoglikosida, dan likopeptida (vankomisin).<sup>2,7,10,11</sup> Penelitian terpublikasi pada tahun 2020 yang dilakukan di Serbia menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara tingkat penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri terhadap antibiotik di ruang ICU. Dalam penelitian tersebut, tingkat penggunaan antibiotik dianalisis berdasarkan golongan antibiotik, bukan pada setiap jenis antibiotik. Ditunjukkan bahwa tingkat penggunaan antibiotik golongan glikopeptida, aminoglikosida, sefalosporin, dan piperasillin-tazobaktam memiliki korelasi yang kuat terhadap resistensi *P. aeruginosa*. Tingkat

penggunaan antibiotik golongan karbapenem memiliki korelasi yang kuat terhadap resistensi *K. pneumoniae*. Selain itu, terdapat korelasi yang kuat antara tingkat penggunaan antibiotik golongan sefalosporin, aminoglikosida, dan penisilin dengan resistensi *Acinetobacter spp.*<sup>7</sup> Penelitian tentang tingkat penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri terhadap antibiotik di ICU yang dilakukan di Indonesia tidak menganalisis hubungan antara kedua variabel tersebut. Penelitian yang dilakukan di Bali dan Jawa Barat menganalisis tentang tingkat penggunaan antibiotik dan hubungan antara resistensi bakteri terhadap antibiotik dan *clinical outcome*.<sup>11,12</sup> Penelitian yang dilakukan di Bandung menyatakan bahwa tiga golongan antibiotik yang paling banyak digunakan di ICU adalah antibiotik golongan beta laktam (36%), fluorokuinolon (22%), dan antibiotik kombinasi beta laktam (17%).<sup>11</sup> Penelitian yang dilakukan di Bali menyatakan bahwa bakteri dengan *multi drug resistant* (MDR) secara signifikan dapat meningkatkan angka kejadian mortalitas ( $p<0,05$ ).<sup>12</sup> Dari latar belakang tersebut, perlu dilakukan studi tentang hubungan tingkat penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam *defined daily doses* (DDD) dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik di ICU yang dapat menjadi dasar *evidence* dalam merencanakan program guna mengontrol tingkat penggunaan antibiotik yang berdampak terhadap resistensi bakteri di ICU.

## Metode

Penelitian ini dilakukan di sebuah rumah sakit umum daerah di Bali, Indonesia, yang merupakan rumah sakit rujukan daerah dengan total 588 tempat tidur, dan telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan bernomor 070/5035/RSD/2020. Penelitian ini merupakan sebuah studi ekologikal dengan pengambilan data retrospektif tahun 2017–2019. Data meliputi penggunaan antibiotik

sistemik dan data persentase sensitivitas bakteri di ICU yang terdokumentasi secara lengkap selama periode tahun tersebut.

### Persentase sensitivitas bakteri

Pengumpulan data resistensi antibiotik dilakukan dengan menggunakan antibiogram berdasarkan standar *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) dengan metode *disk diffusion*. Persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik didefinisikan sebagai persentase jumlah isolat bakteri yang resisten dibandingkan jumlah semua isolat yang meliputi kultur urin, darah, pus, dan sputum. Interpretasi dari nilai persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yaitu apabila % *susceptible* suatu organisme terhadap satu jenis antibiotik sebesar: 1)  $>60\%$ , secara klinis penggunaan antibiotik tersebut sangat efektif dan direkomendasikan; 2) 30–60%, secara klinis penggunaan antibiotik tersebut dapat dipertimbangkan; 3)  $<30\%$ , secara klinis penggunaan antibiotik tersebut tidak direkomendasikan.<sup>13</sup>

### Tingkat penggunaan antibiotik

Tingkat penggunaan antibiotik sistemik pasien di ICU merupakan jumlah penggunaan antibiotik sistemik pasien di ICU setiap tahun. Variabel ini dinyatakan dalam DDD per 100 hari rawat yang didefinisikan sebagai jumlah total kandungan antibiotik yang terjual dalam berbagai bentuk sediaan dalam satu tahun (g)/standar DDD *World Health Organization* (WHO) tahun 2006 (g)/populasi/365 hari dikalikan 100. Segmen penggunaan antibiotik terbanyak ditetapkan menggunakan *drug utilization* 90% (DU90%) dengan mengurutkan penggunaan antibiotik dari persentase terbesar, kemudian diambil segmen 90%.

### Teknik analisis data

Tingkat penggunaan antibiotik (dinyatakan dalam DDD per 100 hari rawat) dianalisis menggunakan statistik deskriptif, dan segmen

penggunaan antibiotik diidentifikasi dengan menggunakan DU90%. Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik (dinyatakan dalam DDD per 100 hari rawat) dan tingkat sensitivitas bakteri terhadap antibiotik diuji dengan menggunakan korelasi *rank Spearman* dengan tingkat signifikansi  $p < 0,05$  dan tingkat kepercayaan 95%. Semua analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (Versi 22.0 SPSS IBM, USA).

## Hasil

Data penggunaan obat diperoleh dari instalasi farmasi rumah sakit. Pada penelitian ini, diperoleh nilai DDD per 100 hari rawat dan nilai DU90% untuk penggunaan antibiotik di ICU. Terdapat tujuh antibiotik yang masuk

dalam segmen DU90% (Tabel 1). Antibiotik yang masuk ke dalam segmen DU90% yaitu levofloksasin, seftriakson, ampisilin, sefotaksim, siprofloksasin, ampisilin-sulbaktam dan gentamisin.

Sebanyak 263 isolat bakteri dari hasil kultur pasien di ICU yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari data pemeriksaan di laboratorium mikrobiologi. Isolat tersebut terdiri atas 10% spesimen darah, 6% spesimen pus, 78% spesimen sputum, dan 6% spesimen urin (Tabel 2). Bakteri Gram-negatif terbanyak yang ditemukan dari data antibiogram di ICU adalah *A. baumannii* (40,30%). Data peta kuman di ICU terhadap dua belas golongan antibiotik periode tahun 2017–2019 dapat dilihat pada Tabel 3. Dari sebanyak enam isolat bakteri, selanjutnya dilakukan penggolongan berdasarkan kategori

**Tabel 1 Data Penggunaan Antibiotik di Rumah Sakit Umum Tipe C di Bali Periode 2017–2019**

Antibiotik	DDDs/100 Hari Rawat	% DDD	Segmen DU
Levofloksasin	336,79	22,26	90%
Seftriakson	330,84	21,87	
Ampisilin	220,33	14,56	
Sefotaksim	176,36	11,66	
Siprofloksasin	126,86	8,38	
Ampisilin-Sulbaktam	126,34	8,35	
Gentamisin	70,3	4,65	
Amikasin	53,35	3,53	10%
Seftazidim	42,31	2,8	
Azitromisin	16,88	1,12	
Meropenem	12,59	0,83	

Keterangan: DDD=Defined daily doses, DU=Drug utilization

**Tabel 2 Data Isolat Kuman Gram-negatif di Intensive Care Unit**

No.	Jenis Bakteri	Sampel				Jumlah	%
		Darah	Pus	Sputum	Urin		
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	3	103	0	106	40,30
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	8	42	3	68	25,86
3	<i>Escherichia coli</i>	11	2	17	10	40	15,21
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	33	0	33	12,55
5	<i>Enterococcus cloacae</i>	0	0	10	1	11	4,18
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	3	0	2	5	1,90
<b>Total</b>		<b>26</b>	<b>18</b>	<b>205</b>	<b>16</b>	<b>263</b>	<b>100,00</b>

**Tabel 3 Peta Kuman di *Intensive Care Unit* Rumah Sakit Umum Daerah Periode 2017–2019**

Golongan Antibiotik	Antibiotik	Bakteri					
		AB	EC	EF	EI	KP	PA
Jumlah isolat		106,00	11,00	5,00	40,00	68,00	33,00
Penisilin	Ampisilin	-	0,00	100,00	13,29	0,00	0,00
	Amoksisilin-Asam Klavunamat	-	-	100,00	-	-	-
	Piperasilin-Tazobaktam	8,00	2,00	-	94,72	57,78	31,20
	Ampisilin-Sulbaktam	10,00	0,00	100,00	23,55	17,83	0,00
Sefalosporin	Sefazolin	0,00	0,00	-	0,00	0,00	0,00
	Sefepim	8,00	9,00	-	68,71	47,87	62,50
	Sefotaksim	-	9,00	-	52,91	24,06	-
	Seftazidim	8,00	9,00	-	63,21	25,43	43,80
	Seftriakson	0,00	9,00	-	55,68	25,43	-
Makrolida	Eritromisin	-	-	0,00	-	-	-
	Azitromisin	-	9,00	-	55,68	25,43	15,60
Aminoglikosida	Gentamisin	12,00	2,00	60,00	65,93	52,12	56,20
	Streptomisin	-	-	40,00	-	-	-
	Amikasin	63,00	100,00	-	22,50	22,50	75,00
Kuinolon	Siprofloksasin	7,00	2,00	40,00	29,62	26,87	31,20
	Levofloksasin	-	-	40,00	-	-	-
Karbapenem	Meropenem	18,00	82,00	-	94,72	89,49	56,20
	Ertapenem	-	3,00	-	94,72	89,49	-
Tetrasiklin	Tetrasiklin	-	-	40,00	-	-	-
	Tigesiklin	48,11	3,00	100,00	100,00	71,86	0,00
Derivat nitrofuran	Nitrofurantoin	-	0,00	80,00	82,22	15,13	0,00
Streptogramin	Kuinupristin/Dalfopristin	-	-	0,00	-	-	-
Folic inhibitor	Kotrimoksazol	77,35	2,00	-	34,89	36,33	0,00
Glikopeptida	Vankomisin	-	-	100,00	-	-	-
Golongan lain-lain	Linezolid	-	-	60,00	-	-	-

Keterangan: AB=*Acinetobacter baumannii*, EC=*Enterobacter cloacae*, EF=*Enterococcus faecalis*, EI=*Escherichia coli*, KP=*Klebsiella pneumoniae*, PA=*Pseudomonas aeruginosa*, █=Sensitivity >60% = Recommended, █=Sensitivity 30–60% = Considered, █=Sensitivity <30% = Not recommended

fenotipik yang telah ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Isolat bakteri digolongkan dalam kategori MDR, carbapenem resistant (CR), dan ESCR (Tabel 4). Hasil uji korelasi rank Spearman menunjukkan bahwa tingkat penggunaan antibiotik di ICU memiliki hubungan yang signifikan dengan tingkat resistensi bakteri *E. coli* (Tabel 5).

## Pembahasan

Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik dilakukan dengan menghitung DDD per 100 hari rawat yang telah direkomendasikan oleh WHO. Nilai DDD akan linear dengan tingginya penggunaan antibiotik, yang mana semakin kecil nilai DDD, artinya pemilihan antibiotik lebih selektif dan mendekati prinsip

**Tabel 4 Kategori Fenotipik Bakteri Berdasarkan Data Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik**

Jenis Bakteri	Kategori Fenotipik Bakteri*	Definisi Fenotipik
<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Multi drug resistant</i>	Resisten pada paling tidak 1 antibiotik pada 3 golongan antibiotik yang berbeda
<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Carbapenem resistant</i>	Resisten terhadap $\geq 1$ karbapenem (termasuk imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem)
<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Extended-spectrum cephalosporin-resistant</i>	Resisten terhadap $\geq 1$ <i>extended-spectrum cephalosporin</i> (termasuk seftazidim, sefepim, seftroakson, sefotaksim)
-	<i>Difficult to treat</i>	Intermediet atau resisten terhadap semua agen karbapenem, beta laktam dan fluorokuinolon

Keterangan: \*Berdasarkan kategori fenotipik Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

penggunaan antibiotik yang rasional.<sup>14</sup> Pada hasil penelitian ini, levofloksasin, seftriakson, ampisilin, sefotaksim, siprofloksasin, ampisilin-sulbaktam, serta gentamisin merupakan antibiotik yang terdapat dalam segmen DU90%. Penelitian yang membahas tentang penggunaan antibiotik di ICU pada segmen DU90% yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Indonesia menunjukkan banyaknya variasi antibiotik dan tingginya penggunaan antibiotik. Dinyatakan bahwa penggunaan antibiotik terbanyak di ICU yaitu levofloksasin, meropenem, seftriakson, dan seftazidim.<sup>15</sup> Antibiotik spektrum luas, seperti levofloksasin, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, dan kombinasi antibiotik golongan beta laktam dan aminoglikosida, merupakan

antibiotik empiris yang direkomendasikan untuk pasien yang dirawat di ICU. Pemberian antibiotik golongan sefalosporin generasi tiga direkomendasikan apabila pasien di ICU memiliki risiko infeksi sedang hingga berat dengan tanpa faktor risiko, seperti pasien dengan imunosupresan dan pasien yang dirawat dalam jangka waktu yang lama. Penggunaan meropenem di ICU bertujuan untuk mengatasi septiksemia yang parah.<sup>16</sup> Berdasarkan hasil penelitian ini, diketahui bahwa terdapat enam bakteri Gram-negatif yang ditemukan pada pasien di ICU. Bakteri Gram-negatif dengan isolat terbanyak adalah *A. baumannii*, yakni sebesar 40,30% dari total isolat bakteri di ICU. Selain itu, dari enam bakteri Gram-negatif yang diamati, lima di

**Tabel 5 Hasil Uji Korelasi Penggunaan Antibiotik (DDD) dengan Persentase Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik**

Persentase sensitivitas bakteri	Bakteri	DDD/100 hari rawat	
		r	p
	<i>Acinetobacter baumanii</i>	0,320	0,311
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0,031	0,907
	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,068	0,810
	<i>Escherichia coli</i>	-0,543	0,024*
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,440	0,077
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,071	0,809

Keterangan: DDD=Defined daily doses, \*Signifikan

antaranya merupakan isolat dengan MDR yaitu: *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa*. Dua bakteri termasuk dalam kategori fenotipik CR dan ESCR yaitu *A. baumannii* dan *E. cloacae*. Beberapa penelitian menyatakan bahwa isolat *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, dan *Enterobacter* spp. di ICU termasuk dalam kategori fenotipik CR dan ESCR.<sup>17-20</sup>

Selama satu dekade terakhir, *A. baumannii* dan *E. cloacae* memiliki laju resistensi yang tinggi terhadap beberapa jenis antibiotik di seluruh dunia dan menjadi kasus MDR. Hal ini terjadi melalui mekanisme akuisisi kluster gen yang dibawa oleh plasmid, transposon, integrin dan berbagai komponen resistensi lain di dalam genomnya.<sup>21</sup> Bakteri *A. baumannii* juga resisten terhadap antibiotik lini ketiga seperti meropenem. Sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2004 menyatakan bahwa saat itu *A. baumannii* masih sensitif terhadap meropenem dan agen penghambat betalaktamase baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.<sup>22</sup> Namun, pada penelitian ini, diketahui bahwa baik meropenem maupun kombinasi beta laktam dengan penghambat beta laktam (piperasilin-tazobaktam dan ampisilin-sulbaktam) memiliki sensitivitas yang sangat rendah terhadap bakteri ini. Selain *A. baumannii*, bakteri *E. cloacae* juga telah resisten terhadap 15 jenis antibiotik dari sembilan golongan antibiotik yang berbeda. Hal ini disebabkan oleh produksi *extended-spectrum β-lactamase* (ESBL) dan *AmpC β-lactamases*. Produksi enzim ini bertanggung jawab terhadap adanya resistensi terhadap antibiotik beta laktam termasuk golongan karbapenem.<sup>2,23</sup>

Berdasarkan hasil uji korelasi *rank Spearman*, diketahui terdapat korelasi antara penggunaan antibiotik dengan persentase sensitivitas bakteri *E. coli*, dengan kekuatan hubungan sedang dan arah korelasi negatif ( $r=-0,543$ ;  $p=0,024$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi penggunaan suatu

antibiotik, akan semakin rendah sensitivitas bakteri *E. coli* terhadap antibiotik. Tingkat sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang semakin rendah mengarah pada tingginya resistensi. Berdasarkan *surveillance study* terhadap 153 rumah sakit di Cina, penggunaan antibiotik (DDD) memiliki hubungan dengan tingkat resistensi bakteri Gram-negatif terhadap antibiotik. Penggunaan karbapenem dapat meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotik ( $p<0,01$  (*E. coli*  $r=0,271$ ; *K. pneumoniae*  $r=0,427$ ; *P. aeruginosa*  $r=0,463$ ; dan *A. baumannii*  $r=0,331$ )).<sup>24</sup> Mekanisme resistensi ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme di tingkat selular, yaitu: 1) perubahan *target site* antibiotik; 2) penurunan permeabilitas membran terhadap antibiotik, bahkan beberapa bakteri memiliki mekanisme *efflux* untuk mengeliminasi antibiotik yang berhasil menembus membran sel; dan 3) inaktivasi antibiotik dengan memproduksi enzim.<sup>25</sup>

Bakteri *E. coli* merupakan salah satu bakteri Gram-negatif yang lazim ditemukan sebagai penyebab infeksi di ICU. Pada penelitian ini, diketahui bahwa isolat *E. coli* di ICU masuk dalam kriteria tiga kategori fenotipik CDC yaitu MDR, CR dan ESCR. Menurut hasil penelitian sebelumnya, 13,7% isolat bakteri *E. coli* di ICU menghasilkan ESBL yang merupakan salah satu penyebab tingginya kasus resistensi bakteri *E. coli* terhadap antibiotik. Dalam periode tiga tahun, jumlah bakteri *E. coli* yang menghasilkan ESBL meningkat dari 11,9% pada tahun 2009 sampai dengan 17,4% pada tahun 2011.<sup>2</sup> Studi retrospektif di Italia menyatakan bahwa penanganan bakteri penghasil ESBL yang kurang tepat pada terapi empirik dapat meningkatkan angka kejadian mortalitas dan lama rawat inap, terutama di ICU. Selain itu, studi *cohort* di USA menunjukkan bahwa penggunaan terapi empiris yang tidak tepat dapat mempercepat terjadinya peningkatan resistensi.<sup>2</sup>

Dalam penelitian ini, peneliti mengamati pengaruh antara dua variabel, yaitu tingkat penggunaan antibiotik sebagai variabel bebas dan persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik sebagai variabel terikat. Namun, pengaruh variabel lain yang memengaruhi resistensi bakteri terhadap antibiotik selain tingkat penggunaan antibiotik seperti pengaruh sistem pengawasan penggunaan antibiotik dan pengendalian penyebaran resistensi bakteri tidak diamati. Menurut WHO, laju resistensi bakteri tidak hanya dipengaruhi oleh tingkat penggunaan antibiotik. Faktor lain yang juga dapat memengaruhi laju resistensi bakteri antara lain sistem pengawasan penggunaan antibiotik dan pengendalian penyebaran resistensi bakteri.<sup>1-4</sup>

Faktor metodologi penelitian lain yang dapat memengaruhi hasil penelitian yaitu desain penelitian yang digunakan. Penelitian ini merupakan penelitian ekologikal sehingga memiliki beberapa kelemahan. Data penelitian ekologikal diperoleh dari tingkat populasi sehingga data tingkat individu tidak dapat diamati.<sup>26</sup> Pada penelitian selanjutnya, disarankan melakukan pengamatan tingkat penggunaan antibiotik sistemik pasien ICU dan persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik pada tingkat individu (*prescribed daily dose*). Selain itu, perlu dilakukan studi terhadap pengaruh faktor-faktor lain terhadap peningkatan persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik.

## Simpulan

Berdasarkan penelitian ini, terdapat tujuh antibiotik yang masuk dalam segmen DU90% yaitu levofloksasin, seftriakson, ampisilin, sefotaksim, siprofloksasin, ampisilin-sulbaktam, dan gentamisin. Enam bakteri Gram-negatif yang menjadi penyebab infeksi di ICU yaitu: *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa*, yang mana terdapat lima bakteri

dengan MDR, sedangkan dua bakteri dalam kategori CR dan ESCR. Bakteri dengan MDR yaitu: *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa*. Dua bakteri termasuk dalam kategori fenotipik CR dan ESCR, yaitu *A. baumannii* dan *E. cloacae*. Penggunaan antibiotik memiliki korelasi yang signifikan dengan persentase sensitivitas bakteri *E. coli* di ICU yaitu penggunaan antibiotik yang semakin tinggi menyebabkan penurunan sensitivitas, namun tidak terdapat korelasi yang signifikan antara penggunaan antibiotik dengan sensitivitas lima bakteri lainnya, yaitu *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, *K. pneumonia*, dan *P. aeruginosa*.

## Pendanaan

Penelitian ini didanai oleh Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar.

## Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Macvane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: A focus on Gram-negative bacterial infections. J Intensive Care Med. 2017;32(1):25–37. doi: 10.1177/0885066615619895
3. Ziolkowski G, Pawłowska I, Krawczyk L, Wojkowska-Mach J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014–2015. J Infect Public Health. 2018;11(5):

- 626–30. doi: 10.1016/j.jiph.2018.02.003
4. Trejnowska E, Deptuła A, Tarczyńska-Słomian M, Knapik P, Jankowski M, Misiewska-Kaczur A, et al. Surveillance of antibiotic prescribing in intensive care units in Poland. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018;2018: 5670238. doi: 10.1155/2018/5670238
  5. Sánchez-Ramírez C, Hípolo-Escalada S, Cabrera-Santana M, Hernández-Viera MA, Caípe-Balcázar L, Saavedra P, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care.* 2018; 22(1):141. doi: 10.1186/s13054-018-2057-2
  6. Pons MJ, Ruiz J. Current trends in epidemiology and antimicrobial resistance in intensive care units. *J Emerg Crit Care Med.* 2019;3:5. doi: 10.21037/jecm.2019.01.05
  7. Popović R, Tomić Z, Tomas A, Andelić N, Vicković S, Jovanović G, et al. Five-year surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria at an intensive care unit in Serbia. *J Chemother.* 2020; 32(6):294–303. doi: 10.1080/1120009X.2020.1755588
  8. Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, Ahmetagic S, Tihic N, Hadzagic H. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Mater Sociomed.* 2014;26(1):7–11. doi: 10.5455/msm.2014.26.7-11
  9. Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, Baral R, Bhattacharai NR, Khanal B. Incidence and outcomes of multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal- A prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:114. doi: 10.1186/s13756-018-0404-3
  10. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT, Tran Nguyen CH, Nguyen TSM, Pham TTN, et al. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: A study in Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):429. doi: 10.1186/s12879-017-2529-z
  11. Wikaningtyas P, Sigit JI, Sukandar EY, Gunawan I. Profile of antibiotic resistance and usage pattern in ICU of private hospital in Bandung, Indonesia. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(2):160–2.
  12. Agustini NMA, Wati DK, Suparyatha I, Hartawan INB, Utama IMGDL, Budayanti NNS, et al. The relationship between bacterial types and antibiotic resistance with the clinical outcomes of sepsis patients in Pediatric Intensive Care Unit at Sanglah Hospital Denpasar, Bali-Indonesia. *Indones J Biomed Sci.* 2018;12(1):13–8. doi: 10.15562/ijbs.v12i1.144
  13. Fadlilah U, Hasmono D, Wibisono YA, Melinda M, Airlangga U, Hospital MW. Antibiogram study and antibiotic use evaluation using Gyssen method in patients with diabetic foot. *Folia Medica Indones.* 2016;52(3):198–208. doi: 10.20473/fmi.v52i3.5452
  14. Pratama NYI, Suprapti B, Ardhiansyah AO, Shinta DW. Analisis penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap bedah dengan menggunakan defined daily dose dan drug utilization 90% di Rumah Sakit Universitas Airlangga. *Indones J Clin Pharm.* 2019;8(4):256. doi: 10.15416/ijcp.2019.8.4.256
  15. Wikantiananda T, Tjahjadi AI, Sudjud RW. Antibiotic utilization pattern in the intensive care unit of tertiary hospital in West Java, Indonesia. *Int J Integr Heal Sci.* 2019;7(2):81–7. doi: 10.15850/ijihs.v7n2.1633
  16. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18

- (5):480. doi: 10.1186/s13054-014-0480-6
17. Liakopoulos A, Betts J, La Ragione R, van Essen-Zandbergen A, Ceccarelli D, Petinaki E, et al. Occurrence and characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in healthy household dogs in Greece. *J Med Microbiol.* 2018; 67(7): 931–5. doi: 10.1099/jmm.0.000768
  18. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park K-H, Jang H-C. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant acinetobacter infections. *cmj.* 2014;50(2):37–44. doi: 10.4068/cmj.2014.50.2.37
  19. Qin X, Wu S, Hao M, Zhu J, Ding B, Yang Y, et al. The colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, resistance mechanisms, and risk factors in patients admitted to intensive care units in China. *J Infect Dis.* 2020;221(2):S206–14. doi: 10.1093/infdis/jiz622
  20. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1): 60–7. doi: 10.1093/cid/cir202
  21. Ziglam H, Elahmer O, Amri S, Shareef F, Grera A, Labeeb M, et al. Antimicrobial resistance patterns among *Acinetobacter baumannii* isolated from burn intensive care unit In Tripoli, Libya. *Int Arab J Antimicrob Agents.* 2012;2(3):2. doi: 10.3823/716
  22. Seifert H, Mu C, Stefanik D, Higgins PG. In vitro activity of sulbactam / durlobactam against global isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(9):2616–21. doi: 10.1093/jac/dkaa208
  23. Jin C, Zhou F, Cui Q, Qiang J, An C. Molecular characteristics of carbapenem-resistant enterobacter cloacae in a tertiary hospital in China. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1575–81. doi: 10.2147>IDR.S254056
  24. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1):137. doi: 10.1186/s13756-018-0430-1
  25. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, Saporito L, Rainieri SM, Mammina C, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: Distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist.* 2015;8:287–96. doi: 10.2147>IDR.S48810
  26. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):289–307. doi: 10.1128/CMR.00001-13