

## Prevalensi Bakteri Resisten Karbapenem di RSUP Dr. Sardjito Periode Januari-Agustus 2020

*Prevalence of Carbapenem Resistant Bacteria in RSUP Dr. Sardjito in January-August 2020*

Firdhani Satia Primasari<sup>1</sup>, Ika Puspitasari<sup>2\*</sup>, Titik Nuryastuti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Ika Puspitasari; Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 11-05-2021

Revised: 28-07-2021

Accepted: 28-07-2021

### ABSTRAK

Salah satu kasus resistensi yang memerlukan perhatian khusus saat ini adalah resistensi bakteri terhadap antibiotik golongan karbapenem. Adanya resistensi terhadap penggunaan antibiotik karbapenem dan belum ditemukannya antibiotik baru menjadikan cakupan pilihan antibiotik menjadi cukup sulit. Banyak negara telah melaporkan kejadian resistensi bakteri karbapenem dan jumlahnya terus mengalami peningkatan. Di Indonesia, data tersebut masih sangat minim dan belum banyak yang mengkaji. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya prevalensi dari tiga macam bakteri, yaitu *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Enterobacterales spp* yang resisten terhadap antibiotik karbapenem. Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif yang mengambil data hasil uji sensitivitas isolat *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Enterobacterales (Klebsiella pneumoniae dan Escherichia coli)* periode Januari-Agustus 2020. Prevalensi dihitung dengan membandingkan jumlah bakteri yang resisten karbapenem terhadap total isolat bakteri yang ada. Dari hasil perhitungan, diperoleh bahwa prevalensi dari ketiga macam bakteri tersebut fluktuatif tiap bulannya. Di mana didapatkan pola bahwa antara bulan April-Mei prevalensi ketiga bakteri resisten karbapenem tersebut mengalami penurunan kemudian untuk mengalami peningkatan untuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii*. Prevalensi bakteri resisten karbapenem tertinggi ditemukan pada *Acinetobacter baumannii* dengan rentang prevalensi antara 46,43%-70%, diikuti *Pseudomonas aeruginosa* dengan prevalensi sebesar 12,82%-23,33%, dan *Enterobacterales* dengan prevalensi 0,73%-8,24%.

**Kata kunci:** karbapenem; prevalensi resistensi

### ABSTRACT

One case of resistance that needs special attention is bacterial resistance to carbapenem antibiotics. The presence of resistance to the use of carbapenem antibiotics and the absence of new antibiotics has made the selection of antibiotics become quite difficult. Many countries have reported the prevalence of carbapenem resistant gram negative-bacteria and the number continues to increase. In Indonesia, the data about this case is still minimal and has not been reviewed well. This study aims to determine the prevalence of three strains of bacteria, namely *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterobacterales spp* which are resistant to carbapenem antibiotics. This study is a retrospective observational study that collected the results of antibiotics sensitivity test from the isolate of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterobacterales (specifically Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli)* in the period of January-August 2020. Prevalence was calculated by dividing the number of bacteria resistant to carbapenem by the total number of bacterial isolates in that period. As the result, we found that the prevalence of the three strains of bacteria resistant to carbapenem fluctuates each month. The pattern showed that between April-May the prevalence of the three strains of bacteria decreased and started to increase in the next month for *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. The highest prevalence of carbapenem resistant bacteria was found in *Acinetobacter baumannii* with a prevalence range between 46,63%-70%, followed by *Pseudomonas aeruginosa* (12,82%-23,33%), and *Enterobacterales* (0,73%-8,24%).

**Keywords:** carbapenem; resistant rate

## PENDAHULUAN

Antibiotik merupakan pilihan utama terapi yang diberikan pada kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Penggunaan antibiotik sendiri memerlukan adanya perhatian khusus untuk mengurangi risiko terjadinya resistensi. Adapun penting untuk mempertimbangkan bakteri patogen penyebab dan hasil uji kepekaan untuk menentukan antibiotik yang akan digunakan. Salah satu jenis antibiotik yang banyak dipertimbangkan penggunaannya adalah antibiotik golongan karbapenem. Antibiotik golongan karbapenem secara umum merupakan kelompok antibiotik yang paling poten dengan efikasi yang sudah terbukti sebagai pilihan terapi untuk pasien dengan infeksi berat, termasuk strain bakteri yang sudah resisten dengan golongan antibiotik lain (Brunton dkk., 2018). Penggunaan karbapenem diketahui banyak digunakan sebagai antibiotik definitif dibandingkan sebagai antibiotik empiris (Vardakas, 2012). Seiring berkembangnya waktu ditemukan adanya bakteri yang resisten terhadap karbapenem. Pada awal tahun 1990an telah dilaporkan adanya bakteri yang resisten terhadap karbapenem di Jepang dan kemudian diikuti laporan di Italia.

Pada tahun 2017, WHO mengeluarkan daftar patogen yang memerlukan adanya pengembangan dan penemuan antibiotik baru segera. WHO membagi patogen tersebut menjadi tiga kategori, yaitu kategori *critical*, *high*, dan *medium*. Adanya kategori tersebut menjelaskan perlunya prioritas perhatian terhadap kasus resistensi antibiotik. Patogen resisten terhadap karbapenem termasuk dalam salah satu kategori *critical*. Patogen yang termasuk dalam kategori tersebut adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Enterobacterales spp.* Bakteri yang resisten terhadap karbapenem juga diketahui resisten terhadap sebagian besar jenis antibiotik lain (Guh dkk., 2014). Adanya resistensi bakteri terhadap antibiotik karbapenem merupakan ancaman yang serius bagi dunia kesehatan secara global. Kondisi tersebut menyebabkan pemilihan antibiotik yang dapat digunakan untuk terapi infeksi bakteri menjadi cukup sulit dan terbatas. Angka mortalitas dan morbiditas akibat penyakit infeksi pun mengalami peningkatan, demikian pula dengan biaya perawatan dan lamanya perawatan di rumah sakit (Prakobsrikul dkk.,

2018; Lemos dkk., 2013 dan Liu dkk., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Aydemir dkk di rumah sakit pendidikan di Turki pada tahun 2012, menunjukkan bahwa tingkat mortalitas CRAB (*Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii*) lebih tinggi dibandingkan dengan CSAB (*Carbapenem-Susceptible Acinetobacter baumannii*). Adapun tingkat mortalitas CRAB sebesar 61,8% dan CSAB sebesar 52,7%.

Dengan mengetahui risiko yang terjadi akibat meningkatnya temuan bakteri resisten karbapenem, beberapa negara di dunia telah melaporkan besarnya prevalensi bakteri resisten terhadap karbapenem. Sementara itu, data yang tersedia mengenai hal tersebut di Indonesia masih cukup terbatas. Oleh karenanya, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya prevalensi bakteri resisten karbapenem di rumah sakit. Dengan begitu, data yang diperoleh dapat dijadikan sebagai salah satu dasar dalam penentuan kebijakan penggunaan antibiotik selanjutnya dalam rangka menurunkan angka resistensi antibiotik.

## METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif. Penelitian dilakukan dengan mengambil data hasil uji kepekaan antibiotik yang diperoleh dari laboratorium klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta untuk isolat bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Enterobacterales* yang terbatas pada *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* saja selama periode Januari-Agustus 2020. Isolat diperoleh dari berbagai macam sampel, seperti darah, urin, sputum, dasar luka, dan lainnya. Pengambilan data dilakukan pada bulan Oktober 2020. Bakteri resisten terhadap karbapenem pada penelitian ini didefinisikan sebagai bakteri yang diketahui resisten terhadap antibiotik meropenem dari hasil interpretasi terhadap uji kepekaan atau sensitivitasnya.

### Analisis Data

Perhitungan persentase prevalensi dilakukan dengan rumus berikut:

*P. aeruginosa* resisten karbapenem (CRPsA)

$$\frac{\text{jumlah isolat CRPsA}}{\text{jumlah isolat } P. aeruginosa} \times 100\%$$

*A. baumannii* resisten karbapenem (CRAB)

$$\frac{\text{jumlah isolat CRAB}}{\text{jumlah isolat } A. \text{baumannii}} \times 100\%$$

$$\frac{\text{Enterobacterales resisten karbapenem (CRE)}}{\text{jumlah isolat CRE}} \times 100\%$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

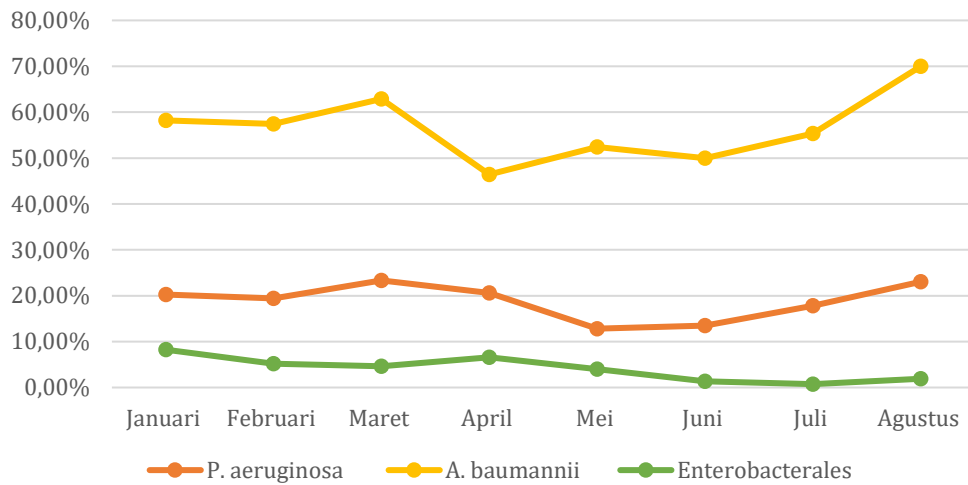
Pada periode Januari-Agustus 2020 dari berbagai jenis sampel yang dikirimkan ke laboratorium klinik, diperoleh total isolat *P. aeruginosa* sebanyak 438, *A. baumannii* sebanyak 327, dan *Enterobacterales* (*K. pneumoniae* dan *E. coli*) sebanyak 1150.

Pada gambar 1 menunjukkan besarnya prevalensi bakteri *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, dan *Enterobacterales* resisten terhadap karbapenem dalam satuan persen. Hasil perhitungan prevalensi ketiga jenis bakteri yang resisten terhadap karbapenem secara umum mengalami fluktuasi per bulannya yang ditunjukkan dengan diagram *time series* pada gambar 1 yang dapat menunjukkan adanya pola atau *trend* tertentu dari data yang diperoleh dari waktu ke waktu. Adapun dari gambar tersebut diketahui bahwa besarnya prevalensi untuk ketiga jenis bakteri yang resisten karbapenem mengalami penurunan di bulan April-Mei. Namun, kemudian mengalami peningkatan hingga bulan Agustus untuk bakteri *P. aeruginosa* dan *A. baumannii*. Prevalensi tertinggi diketahui pada *A. baumannii* diikuti *P. aeruginosa* dan *Enterobacterales*. Besarnya prevalensi *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem antara 46,43%-70%, diikuti *Pseudomonas aeruginosa* dengan prevalensi sebesar 12,82%-23,33%, dan *Enterobacterales* dengan prevalensi 0,73%-8,24%. Besarnya prevalensi *A. baumannii* yang resisten terhadap karbapenem tertinggi mencapai 70% di bulan Agustus 2020. Sementara itu, untuk prevalensi *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem tertinggi sebesar 23,33% terdapat pada bulan Maret 2020. Sedangkan pada *Enterobacterales* prevalensi tertinggi pada bulan Januari 2020 dengan persentase hanya 8,24%.

Hasil analisis menunjukkan bahwa bakteri *P. aeruginosa* dan *A. baumannii* resisten karbapenem banyak dijumpai pada pasien usia 18-65 tahun dengan proporsi masing-masing 59/75 (78,67%) dan 104/166 (62,65%). Sedangkan bakteri *Enterobacterales* resisten karbapenem banyak ditemukan pada pasien

usia 0-1 tahun dengan proporsi 32/42 (76,19%). Berdasarkan sumber isolat, bakteri *P. aeruginosa* paling banyak ditemukan pada isolat yang berasal dari sampel swab telinga dengan proporsi 27/84 (32,14%). Sementara itu, bakteri *A. baumannii* banyak ditemukan pada isolat yang berasal dari sampel sputum dengan proporsi sebesar 67/190 (35,26%). Sementara itu, bakteri *Enterobacterales* resisten karbapenem paling banyak ditemukan pada isolat yang berasal dari sampel darah dengan proporsi sebesar 27/47 (57,45%). Selain itu, faktor *setting* atau tempat rawat pasien juga diketahui mempengaruhi risiko terjadinya infeksi akibat bakteri resisten karbapenem. Dari hasil analisis diketahui bahwa bakteri *P. aeruginosa* resisten karbapenem paling banyak ditemukan di sampel yang berasal dari ICU dengan proporsi 9/42 (21,43%), *A. baumannii* resisten karbapenem paling banyak ditemukan pada isolat yang berasal dari ICU dengan proporsi 65/181 (35,91%), dan *Enterobacterales* resisten karbapenem paling banyak ditemukan pada isolat yang berasal dari ruang NICU dengan proporsi 28/46 (60,87%).

Bakteri gram negatif resisten karbapenem didefinisikan sebagai kelompok bakteri gram negatif yang resisten atau masih dapat bertahan hidup dan tumbuh pada kondisi di mana terdapat konsentrasi karbapenem yang relevan secara klinis (Suay-Grace dan Pérez-Grace, 2019). Laporan mengenai adanya bakteri gram negatif yang resisten terhadap karbapenem di berbagai negara telah banyak tersedia. Di Amerika telah ditemukan adanya bakteri *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap karbapenem pada tahun 1996. Data berikutnya dilaporkan dari negara-negara di Timur Tengah mengenai adanya *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap karbapenem pada awal tahun 2000. Sementara itu, negara-negara di Asia Tenggara dan Asia Selatan memiliki kasus resistensi antibiotik tertinggi di dunia. Pada tahun 2009 dilaporkan adanya infeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* pada pasien dengan riwayat bepergian dari India sebelumnya (Iovleva dan Doi, 2017). Di India, Pakistan, dan Vietnam bakteri resisten terhadap karbapenem telah ditemukan di lingkungan dan komunitas (Hsu dkk., 2017). Hal tersebut didukung oleh beberapa penelitian yang menemukan adanya bakteri resisten *Pseudomonas spp* dan *Enterobacterales* resisten karbapenem dari



**Gambar 1. Prevalensi bakteri resisten karbapenem Januari-Agustus 2020**

isolat yang diperoleh dari beberapa sumber air di banyak wilayah (Akiba dkk., 2018; Isozumi dkk., 2012 dan Shah dan Zahra, 2014). Penelitian lain menunjukkan ditemukannya bakteri *Enterobacterales* penghasil New Delhi metallo-beta lactamase 1 (NDM-1) pada sampel *faeces* dari pasien diare (Day dkk., 2013).

Sebuah studi yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Jerman pada periode 1 September 2015-31 Agustus 2016 untuk mengetahui besarnya prevalensi bakteri gram negatif yang resisten terhadap karbapenem. Studi tersebut menemukan total 119 pasien yang mengalami kolonisasi atau terinfeksi bakteri gram negatif resisten karbapenem dari total pasien 54.225. Dari 119 pasien tersebut, 50 pasien terdiagnosa infeksi (23 pasien pneumonia nosokomial dan 11 pasien infeksi aliran darah). Pada hasil pemeriksaan spesimen ditemukan adanya isolat bakteri *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem pada 66 pasien (55,5%), *Enterobacterales* pada 44 pasien (37,0%), dan *A. baumannii* pada 18 pasien (15,1%). Adapun *Enterobacterales* resisten karbapenem yang paling banyak ditemukan adalah *Klebsiella pneumoniae* diikuti dengan *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, dan *Klebsiella oxytoca* (Katchanov dkk., 2018). Penelitian lainnya juga menunjukkan adanya peningkatan prevalensi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* resisten karbapenem di sebuah rumah sakit di Thailand yang dilakukan dengan mengambil data periode Januari 2013-

September 2016. Dari penelitian tersebut diketahui adanya peningkatan prevalensi *Klebsiella pneumoniae* resisten karbapenem yang signifikan dari 0,74% pada tahun 2013 menjadi 4,71% di tahun 2016. Selain itu, *Escherichia coli* resisten karbapenem juga mengalami peningkatan dari 0% pada tahun 2013 menjadi 0,34% di tahun 2016. Hasil analisis menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi antibiotik golongan karbapenem yang ditemukan selama periode pelaksanaan studi sebagai salah satu faktor penyebab adanya peningkatan prevalensi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* resisten karbapenem (Prakobsrikul dkk., 2018). Di sebuah rumah sakit di China, sebanyak 1.311 isolat *Enterobacterales* terdeteksi sebagai bakteri resisten terhadap karbapenem. *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* merupakan spesies bakteri yang paling banyak ditemukan dengan prevalensi sebesar 52,9% dan 17,5% dari total isolat *Enterobacterales* yang ada (Li dkk., 2018). Sementara itu, di Indonesia sendiri penelitian yang dilakukan di RSUP Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada 40 pasien bangsal bedah dan ruang perawatan intensif yang menggunakan kateter urin menemukan adanya 3 sampel positif yang mengandung *Klebsiella sp.* Dari 3 sampel tersebut, 2 di antaranya teridentifikasi mengandung *Klebsiella sp.* yang memproduksi ESBL dan hasil uji sensitivitas antibiotik menunjukkan resisten terhadap meropenem (Afifah dkk., 2017). Data lain juga menunjukkan bahwa terdapat

penurunan sensitivitas bakteri terhadap karbapenem di RSUP Dr. Sardjito sejak tahun 2008-2012 dari 100% menjadi 66,92% (Harapan dkk., 2018). Besarnya prevalensi bakteri resisten karbapenem yang berbeda di tiap lokasi sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa prevalensi bakteri resisten karbapenem tergantung oleh beberapa hal, seperti letak geografi, sumber spesimen, usia pasien, pasien *setting*, dan penggunaan antibiotik spektrum luas sebelumnya (Morrow dkk., 2013). Pada penelitian tersebut diketahui bahwa tingkat resistensi bakteri *P. aeruginosa* terhadap karbapenem di daerah pegunungan paling rendah di antara daerah lainnya, spesimen yang berasal dari saluran nafas bagian bawah menunjukkan tingkat resistensi paling tinggi dibandingkan spesimen lainnya, tingkat resistensi karbapenem lebih rendah pada pasien usia lanjut ( $\geq 65$  tahun) dibandingkan dengan usia dewasa muda (18-65 tahun). Selain itu, isolat dari pasien yang menjalani perawatan di ruang ICU memiliki tingkat resistensi yang lebih tinggi dibandingkan isolat dari pasien di tempat perawatan lainnya. Berkaitan dengan paparan penggunaan antibiotik sebelumnya, penelitian lain menunjukkan bahwa adanya riwayat penggunaan dari antibiotik golongan karbapenem, kuinolon, aminoglikosida, dan sefalosporin generasi ketiga merupakan faktor risiko terjadinya infeksi oleh bakteri resisten karbapenem (Apostolopoulou dkk., 2014 dan Li dkk., 2020).

Bakteri diketahui dapat memberikan informasi genetik pada satu spesies yang sama maupun antar spesies. Bahkan, elemen resistensi juga dapat ditransfer antara bakteri gram negatif dan bakteri gram positif (Dancer, 2008). Bakteri gram negatif sendiri diketahui lebih mudah resisten dibandingkan bakteri gram positif dikarenakan adanya perbedaan pada dinding sel, penurunan permeabilitas pada membran eksternal, pompa efluks, dan adanya berbagai macam beta laktamase spektrum luas (Codjoe dan Donkor, 2018). Oleh karenanya bakteri gram negatif, seperti *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, dan *Enterobacterales* menjadi perhatian khusus karena berisiko mudah mengalami resistensi. Ketiga macam bakteri tersebut diketahui sebagai bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi, baik di lingkungan komunitas maupun rumah sakit (Levy, 2002). Secara umum, bakteri gram negatif menjadi resisten terhadap antibiotik karena produksi

enzim penghidrolisis beta laktam (Suay-Gracia dan Pérez-Gracia, 2019). Pada awalnya, enzim tersebut menghambat kerja dari antibiotik penisilin. Namun, seiring dengan ditemukannya antibiotik baru lainnya, kemampuan bakteri untuk membentuk suatu mekanisme resistensi menjadi semakin kuat. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya *cephalosporinases*, *extended spectrum beta-lactamases* (ESBLs), *metallo-beta lactamases* (MBLs), dan kemudian muncul *carbapenemases*. Bakteri dapat resisten terhadap karbapenem melalui beberapa mekanisme. Mekanisme tersebut meliputi adanya pembentukan enzim karbapenemase, perubahan pada sistem pompa efluks, dan perubahan pada porin (Prakobsrikul dkk., 2018). Munculnya resistensi dapat terjadi karena salah satu faktor intrinsik maupun ekstrinsik atau keduanya. Pembentukan enzim karbapenemase merupakan mekanisme utama dan banyak ditemukan pada kasus bakteri resisten karbapenem (Suay-Gracia dan Pérez-Gracia, 2019). Perkembangan dan penyebaran dari bakteri resisten karbapenem diketahui sangat cepat. Salah satu penelitian menunjukkan adanya peningkatan proporsi secara signifikan dari bakteri *Enterobacterales* resisten karbapenem di sebuah rumah sakit di China dari 34,3% di tahun 2014 menjadi 51,4% di tahun 2015 dan 64,1% di tahun 2016 (Li dkk., 2018).

Di Indonesia, proporsi penggunaan antibiotik di rumah sakit diketahui mencapai 84% (Hadi dkk., 2008). Namun, pada studi lain menunjukkan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat, antara lain untuk penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan pemberian antibiotik. Selain itu, studi kualitas penggunaan antibiotik di berbagai bagian rumah sakit ditemukan 30-80% tidak didasarkan pada indikasi (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Tentunya hal tersebut menjadi salah satu faktor mengapa terjadi resistensi bakteri terhadap berbagai jenis antibiotik, salah satunya antibiotik golongan karbapenem. Tingkat resistensi bakteri terhadap karbapenem yang tinggi dapat disebabkan oleh kombinasi dari beberapa faktor, seperti meningkatnya penggunaan karbapenem spektrum luas, mudahnya transmisi karbapenemase antar bakteri, dan meningkatnya penularan infeksi antar pasien di rumah sakit (Thaden dkk., 2014 dan Prakobsrikul dkk., 2018). Dengan diketahuinya

prevalensi bakteri resisten karbapenem yang cukup tinggi, maka dapat dijadikan sebagai pertimbangan dalam menentukan kebijakan penggunaan antibiotik di rumah sakit. Evaluasi terhadap penggunaan antibiotik yang selama ini digunakan dapat dilakukan. Harapannya, penurunan angka resistensi bakteri terhadap antibiotik, terutama golongan karbapenem dapat menurun. Terbatasnya periode data yang diambil merupakan kelemahan dari penelitian ini. Pendeknya rentang waktu periode data yang diambil menjadikan penelitian ini tidak dapat mengetahui gambaran secara umum resistensi karbapenem yang ada selama ini. Oleh karenanya, penelitian lebih lanjut dengan periode waktu yang lebih panjang dan di lokasi rumah sakit yang berbeda sangat diharapkan dapat dilakukan. Sehingga, dengan data tersebut dapat dibandingkan *trend* atau kecenderungan pola resistensi bakteri resisten karbapenem yang ada.

## KESIMPULAN

Terdapat prevalensi bakteri gram negatif resisten karbapenem yang cukup tinggi dan fluktuatif tiap bulannya. Prevalensi resistensi paling tinggi ditemukan pada isolat bakteri *Acinetobacter baumannii*, diikuti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacteriales* (46,43%-70%, 12,82%-23,33% 0,73%-8,24%).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada tim PPRA RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah berkenan memberikan data yang dibutuhkan untuk penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Afifah, A., Purwonegoro, T.A. dan Peramiarti, I., 2017, Resistensi *Klebsiella sp* Terhadap Meropenem Di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, *Scripta Biologica*, **4**:135-137.

Akiba, M., Sekizuka, T., Yamashita, A., Kuroda, M., Fujii, Y., Murata, M., dkk., 2016, Distribution and Relationships of Antimicrobial Resistance Determinants among Extended-Spectrum-Cephalosporin-Resistant or Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Rivers and Sewage Treatment Plants in India, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **60**:2972-2980.

Apostolopoulou, E., Raftopoulos, V., Zarkadas, P., Toska, A., Veldekis, D. dan Tsilidis, K., 2014, Risk Factors and Attributable Mortality of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections, *Health Science Journal*, **8**(1), 126-136.

Aydemir, H., Celebi, G., Piskin, N., Oztoprak, N., Keskin, A.S., Aktas, E., dkk., 2012, Mortality Attributable to Carbapenem-Resistant Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections in a Turkish University Hospital, *Japanese Journal of Infection Disease*, **65**(1):66-71.

Brunton, L.L., Dandan, R.H. dan Knollman B.C., 2018, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic*, 13<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Education, California.

Codjoe, F.S. dan Donkor, E.S., 2017, Carbapenem Resistance: A Review, *Medical Sciences, Basel Swit*, **6**(1).

Dancer, S.J., 2018, Consequences of Antimicrobial Chemotherapy: Overgrowth, Resistance, and Virulence, dalam Gould, I.M., van der Meer, J.W., (Eds.), *Antibiotic Policies: Fighting Resistance*, Springer Science, New York.

Day, K.M., Salman, M., Kazi, B., Sidjabat, H.E., Silvey, A., Lanyon, C.V., dkk., 2013, Prevalence of NDM-1 Carbapenemase in Patients with Diarrhoea in Pakistan and Evaluation of Two Chromogenic Culture Media, *Journal of Applied Microbiology*, **114**:1810-1816.

Guh, A.Y., Limbago, B.M., dan Kallen, A.J., 2014, Epidemiology and Prevention of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in The United States, *Expert Review Anti Infective Therapy*, **12**:565-580.

Hadi, U., Duerink, D.O., Lestari, E.S., Nagelkerke, N.J., Keuter, M., Huis In't Veld, D., dkk., 2008, Audit of Antibiotic Prescribing in Two Governmental Teaching Hospitals in Indonesia. *Clinical Microbiology and Infection*, **14**:698-707.

Harapan, I.K., Tahulending, A. dan Tumbol, M.V.L., 2018, Karakteristik Resistensi *Klebsiella pneumoniae* yang Resistan Karbapenem Pada Beberapa Rumah Sakit Di Indonesia Dan Pemeriksaan Laboratorium, *Prosiding Seminar Nasional Tahun 2018 ISBN 2549-0931*, **1**: 636-650.

- Hsu, L.-Y., Apisarnthanarak, A., Khan, E., Suwantarant, N., Ghafur, A. dan Tambyah, P.A., 2017, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia, *Clinical Microbiology Reviews*, **30**: 1–22.
- Iovleva, A. dan Doi, Y., 2017, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Clinics in Laboratory Medicine*, **37**:303–315.
- Isozumi, R., Yoshimatsu, K., Yamashiro, T., Hasebe, F., Nguyen, B.M., Ngo, T.C., dkk., 2012, blaNDM-1-Positive *Klebsiella pneumoniae* from Environment, Vietnam, *Emerging Infectious Disease*, **18**(8): 1383–1385
- Katchanov, J., Asar, L., Klupp, E.-M., Both, A., Rothe, C., König, C., dkk., 2018, Carbapenem-resistant Gram-Negative Pathogens in a German University Medical Center: Prevalence, Clinical Implications and the Role of Novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase Inhibitor Combinations, *PLoS One*, **13**.
- Kementerian Kesehatan RI, 2011, Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotik.
- Lemos, E.V., de la Hoz, F.P., Einarson, T.R., McGhan, W.F., Quevedo, E., Castañeda, C., dkk., 2013, Carbapenem Resistance and Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical Microbiology and Infection*, **20**:416–423.
- Levy, S.B., 2002, Factors Impacting on the Problem of Antibiotic Resistance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **49**:25–30.
- Li, Y., Sun, Q., Shen, Y., Zhang, Y., Yang, J., Shu, L., dkk., 2018, Rapid Increase in Prevalence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) and Emergence of Colistin Resistance Gene mcr-1 in CRE in a Hospital in Henan, China, *Journal Clinical Microbiology*, **56**.
- Li, J., Li, Y., Song, N. dan Chen, Y., 2020, Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A meta-analysis, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **21**:306–313.
- Liu, Q., Li, X., Li, W., Du, X., He, J.-Q., Tao, C., dkk., 2015, Influence of Carbapenem Resistance on Mortality of Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infection: A Meta-Analysis, *Scientific Reports*, **5**:11715.
- Morrow, B.J., Pillar C.M., Deane J., Sahm D.F., Lynch A.S., Flamm R.K., dkk., 2013, Activities of Carbapenem and Comparator Agents Against Contemporary US *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from the CAPITAL Surveillance Program, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **75**:412-416.
- Prakobsrikul, N., Malathum, K., Santanirand, P., Chumnumwat, S., Piebpien, P. dan Montakantikul, P., 2018, Correlation Between Antimicrobial Consumption and the Prevalence of Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* at a University Hospital in Thailand, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **44**:292–299.
- Shah, T.A. dan Zahra, R., 2014, Screening of Environment Water for the Presence of blaNDM-1 Gene Containing Microorganisms, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **24**(9):695-697.
- Suay-García, B. dan Pérez-Gracia, M.T., 2019, Present and Future of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Infections, *Antibiotics*, **8**(122).
- Thaden, J.T., Lewis, S.S., Hazen, K.C., Huslage, K., Fowler, V.G., Moehring, R.W., dkk., 2014, Rising Rates of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Community Hospitals: A Mixed-Methods Review of Epidemiology and Microbiology Practices in a Network of Community Hospitals in the Southeastern United States, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **35**(8):978–983.
- Vardakas, K.Z., Tansarli, G.S., Rafailidis, P.I. dan Falagas, M.E., 2012, Carbapenems Versus Alternative Antibiotics for the Treatment of Bacteraemia Due to *Enterobacteriaceae* Producing Extended-Spectrum-Lactamases: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **67**:2793–2803.