

Trend Pola Resistensi Antimikroba pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* : Studi Retrospektif selama 5 tahun

Trend Antimicrobial Resistance Patterns in Patients with Septic at The Intensive Care Unit : A Five years Retrospective Study

Rachmi Nurkhalika¹, Ika Puspitasari^{2*}, Titik Nuryastuti³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

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

Submitted: 07-07-2022

Revised: 25-08-2022

Accepted: 26-08-2022

ABSTRAK

Sepsis merupakan kondisi medis yang mengancam jiwa karena adanya penurunan fungsi organ runkan angka mortalitas dan mencegah terjadinya resistensi. Resistensi dapat terjadi karena penggunaan antibiotik yang berlebihan dan penggunaan yang tidak tepat indikasi. WHO mengeluarkan AWaRe *classification* untuk mengelompokkan antibiotik berdasarkan kekuatan dan potensi dampaknya terhadap *Antibiotic Multidrug Resistant* (AMR). Klasifikasi ini akan memudahkan dalam mengkategorikan, memilih antibiotik dan dapat menekan terjadinya resistensi. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengetahui pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis selama 5 tahun dari tahun 2017 hingga 2021 dikelompokkan dalam WHO AWaRe *classification*. Penelitian ini menggunakan rancangan non eksperimental deskriptif yang dilakukan di RS Akademik UGM. Data diambil secara retrospektif dari catatan rekam medis pasien terdiagnosis sepsis di *Intensive Care Unit* yang dirawat selama periode Januari 2017 - Desember 2021 yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan pola resistensi yang terjadi selama 2017 hingga 2021 didapatkan bakteri gram negatif yang paling banyak menjadi bakteri penyebab sepsis sebesar 55 isolat. *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri paling banyak menyebabkan sepsis. Antibiotik kategori *access* yaitu golongan penisilin dan/ inhibitor beta laktam dan sefalosporin generasi pertama paling banyak mengalami resistensi dibandingkan antibiotik kategori *reserve* yaitu meropenem dan vankomisin.

Kata Kunci: resistensi; antibiotic; sepsis

ABSTRACT

Sepsis is a potentially fatal medical condition characterized by decreased organ function, lower mortality, and increased resistance. Antibiotic resistance can develop as a result of overuse and inappropriate indications. The WHO AWaRe classification to categorize antibiotics based on their potency and potential impact on antimicrobial multidrug resistance (AMR). This classification will make it easier to categorize and select antibiotics, as well as reduce the occurrence of resistance. The goal of this study was to identify the pattern of bacterial resistance to antibiotics in septic patients from 2017-2021, as categorized by the WHO AWaRe classification. This study used a descriptive, non-experimental design and was carried out at the UGM Academic Hospital. The information was collected retrospectively from the medical records of patients diagnosed with sepsis in the intensive care unit and treated between January 2017-December 2021, who fulfilled the inclusion and exclusion criteria. According to the resistance pattern that occurred between 2017-2021, the most gram-negative bacteria that caused sepsis were 55 isolates. The most common bacteria causing sepsis were *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. When compared to antibiotics in the reserve category (meropenem and vancomycin), antibiotics in the access category (penicillin and/or beta-lactam inhibitors and first-generation cephalosporins), experienced the most resistance.

Keywords: resistance; antibiotic; septic

PENDAHULUAN

Kematian yang disebabkan penyakit sepsis mencapai 20% dari semua penyebab kematian secara global. Sebanyak 42% pada pasien yang dirawat secara intensif meninggal akibat sepsis (World Health Organization, 2020). Sumber infeksi yang menjadi penyebab terjadinya sepsis bisa bersumber dari berbagai infeksi yang terjadi di paru – paru, genitourinari, jaringan kulit, gastrointestinal, pemakaian alat secara intravaskuler (pemakaian kateter) dan lainnya (Jeganathan *et al.*, 2017; Rowe *et al.*, 2016). *Pseudomonas spp.*, *S.aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas spp.*, *Enterobacteriaceae* dan bahkan *Candida* menjadi penyebab infeksi pada pasien sepsis (Busch and Kadri, 2020). Resistensi sering sekali terjadi pada bakteri *Pseudomonas*. Pada bakteri gram negatif umumnya terjadi resistensi pada *E.coli* serta *Klebsiella* dan *Enterobacter*. Sebagian penyebab sepsis dengan bakteri gram positif yang terjadi di rumah sakit dikaitkan dengan *Staphylococcus* terutama pada *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Dolin *et al.*, 2019).

Pola resistensi antibiotik diperkirakan terjadi perubahan dikarenakan penggunaan antibiotik yang *overuse* saat terjadinya pandemi COVID-19. Penelitian yang dilakukan pada pra-pandemi dan era pandemi secara retrospektif mengenai resistensi antibiotik pada COVID-19 ditemukan terjadi peningkatan *Acinetobacter baumannii* yang merupakan patogen utama yang menyebabkan infeksi saluran pernafasan pada pasien COVID-19 sebesar 9,76%. Angka ini secara signifikan lebih tinggi dari pra-pandemi yaitu 3,49% dan kelompok kontrol era pandemi sebesar 3,11% (Karataş *et al.*, 2021). Penelitian lain juga menyebutkan terjadinya peningkatan pola bakteri antara tahun 2019 dengan 2020 dimana bakteri gram negatif terjadi peningkatan dari 69,27% menjadi 82,08% (Saini *et al.*, 2021). Antibiotik yang digunakan secara berlebihan dapat meningkatkan resistensi, tidak hanya resisten terhadap antibiotik tertentu tetapi juga resisten pada antibiotik yang satu golongan (Founou *et al.*, 2021).

WHO mengeluarkan alat untuk mengkategorikan antibiotik yaitu AWaRe *classification* yang merupakan singkatan dari *Access*, *Watch* dan *Reserve*. Alat AWaRe ini telah diadopsi oleh beberapa negara. Alat ini bertujuan untuk mengelompokkan antibiotik berdasarkan kekuatan dan potensi dampaknya terhadap *Antibiotic Multidrug Resistant* (AMR). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis selama 5 tahun dari tahun 2017 hingga 2021 dikelompokkan dalam WHO AWaRe *classification*.

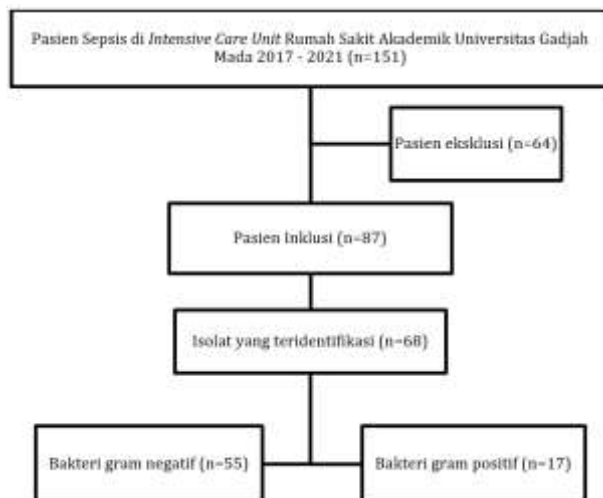
METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan non eksperimental deskriptif yang dilakukan di RS Akademik UGM. Data diambil secara retrospektif dari catatan rekam medik pasien terdiagnosis sepsis di *intensive care unit* yang dirawat selama periode Januari 2017 sampai Desember 2021. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi ^apasien dewasa dirawat di ICU umur ≥ 18 tahun dengan diagnosis sepsis, ^bpasien melakukan pemeriksaan kultur sensitivitas bakteri dan mendapat antibiotik yang spesifik. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien sepsis *immunocompromised* (TBC dan HIV) dan pasien tanpa data kultur sensitivitas bakteri. Kultur yang digunakan berasal dari darah, sputum, dasar luka, urin, pus, dan cairan pleura. Prosedur yang pertama dilakukan dengan Sejak Januari 2017 hingga Desember 2021 terdapat 135 pasien sepsis yang dirawat di ICU RS Akademik UGM. Sekitar 31 pasien masuk dalam kriteria inklusi. Isolat yang didapatkan sebanyak 68 isolat.

Data spesies bakteri, jenis gram, jumlah isolat resistensi terhadap antibiotik dianalisis dalam bentuk frekuensi dan presentase. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik FKKMK UGM No. KE/FK/1173/EC/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini spesimen yang digunakan dari darah, sputum, dasar luka, urin, pus, dan cairan pleura. Jenis sampel yang diambil untuk kultur akan mempengaruhi validitas dari hasil kultur. Hal tersebut dapat terjadi, apabila jenis bakteri yang terdapat pada sampel merupakan bakteri komersial yang terdapat di tubuh. Sumber infeksi lain dapat mendasari pasien mengalami sepsis (Singer *et al.*, 2016). Spesimen yang paling banyak digunakan yaitu sputum. Pasien dengan sepsis banyak yang disebabkan karena infeksi pneumonia (Rhee *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2014). Penelitian



Gambar 1. Skema Pengambilan Subyek Penelitian

Tabel I. Sebaran Spesimen yang digunakan untuk Pemeriksaan Bakteri Penyebab Sepsis

Spesimen	Jumlah Isolat Pasien Sepsis (n)
Cairan Pleura	2
Darah	21
Dasar luka	2
PUS	1
Sputum	38
Urin	4

lain menyebutkan sekitar 50.5% pada infeksi sepsis berasal dari adanya infeksi yang terjadi di paru – paru (Rhee *et al.*, 2019).

Distribusi bakteri yang diisolasi dari pasien sepsis dapat dilihat pada Tabel 2. Pada penelitian ini, 63 bakteri penyebab sepsis terdiri dari 48 bakteri gram negatif dan 15 bakteri gram positif. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang mengatakan penyebab infeksi sepsis terbanyak disebabkan oleh bakteri gram negatif (Wahyuni *et al.*, 2018). Pelaporan pada bakteri *Multi Drug Resistant* dilakukan secara terpisah. Bakteri MDRO dapat dilihat pada Tabel III.

Setelah melihat perkembangan bakteri yang terjadi pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RS Akademik UGM dari tahun 2017 hingga 2021 yang menjadi bakteri paling banyak selama 5 tahun berturut – turut adalah *Staphylococcus sp.* (n=13), *Acinetobacter baumannii* (n=12), *Pseudomonas sp* (n=11), dan *Klebsiella sp.* (n=9). *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* merupakan penyebab infeksi nosokomial yang sering terjadi di ICU (Gellatly and Hancock, 2013; Munoz-Price and Weinstein, 2008). *Staphylococcus aureus* dianggap sebagai bakteri dengan morbiditas yang lebih tinggi dan tingkat kematian yang meningkat karena terjadinya beberapa mutasi yang memberikan resistensi terhadap berbagai bakteri (Aslam *et al.*, 2018).

Berdasarkan pada penggunaan antibiotik kategori *Access* cenderung mengalami peningkatan resistensi. Antibiotik golongan penisilin dan/ inhibitor beta laktam dan sefalosporin generasi pertama sering digunakan sebagai *first line* terapi pada berbagai infeksi. Resistensi dapat terjadi karena *overuse* dan *misuse* pada penggunaan antibiotik tersebut (Mittal *et al.*, 2020).

Pada penggunaan antibiotik kategori *Watch*, pola resistensi pada penggunaan antibiotik amikasin mengalami peningkatan pada tahun 2019 dan 2021, sedangkan pada tahun 2017, 2018 dan 2020 resistensi tidak terjadi pada antibiotik ini. Antibiotik amikasin digunakan dengan hati – hati karena memiliki efek samping ototoksik dan nefrotoksik (Lexicomp, 2022). Antibiotik ceftazidime dan ceftriaxone mengalami peningkatan resistensi sampai tahun 2019 dan mengalami penurunan

Tabel II. Pola Bakteri pada Pasien Sepsis di ICU RS Akademik UGM tahun 2017 – 2021

Jenis bakteri	2017		2018		2019		2020		2021	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gram negatif										
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	11.1			4	30.8	5	17.2	2	16.7
<i>Bukholderia cepacia</i>							1	3.4		
<i>Escherichia coli</i>			2	18.2			1	3.4	3	25.0
<i>Stenotrophonas maltophilia</i>					1	7.7			1	8.3
Klebsiella sp										
<i>Klebsiella pneumonia</i>			1	9.1	2	15.4	3	10.3	1	8.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>			1	9.1			1	3.4		
Pseudomonas sp										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			3	27.3	3	23.1	2	6.9	1	8.3
<i>Pseudomonas fluorescens</i>							1	3.4		
<i>Pseudomonas lutela</i>	1	11.1								
Enterobacter sp										
<i>Enterobacter cloacae</i>							1	3.4		
<i>Enterobacter aerogenes</i>					1	7.7				
<i>Pantoea</i>	1	11.1								
Proteus sp										
<i>Proteus mirabilis</i>							2	6.9		
<i>Proteus penneri</i>							1	3.4		
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	11.1								
Gram positif										
<i>Enterococcus faecalis</i>							1	3.4		
Staphylococcus sp										
<i>Staphylococcus aureus</i>							3	10.3		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>							2	6.9		
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	11.1	1	9.1						
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	22.2	2	18.2					1	8.3
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	11.1								
<i>Streptococcus agalactiae</i>							2			

Tabel IV. Trend Pola Resistensi Bakteri pada Pasien Sepsis Tahun 2017 – 2021

Antibiotik	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)
Kategori Access					
Amoxicillin/Clavulanic acid	75.0	66.7	60.0	63.6	100.0
Ampicillin	80.0	100.0	100.0	71.4	85.7
Ampicillin/Sulbactam	66.7	33.3	100.0	66.7	25.0
Cefadroksil	100.0	100.0	50.0	55.6	33.3
Cefazolin	85.7	83.3	100.0	80.0	33.3
Kategori Watch					
Amikasin	0.0	0.0	8.3	0	14.3
Ceftazidime	66.7	75.0	66.7	35.3	33.3
Ceftriaxone	66.7	62.5	77.8	33.3	37.5
Levofloxacin	33.3	66.7	45.5	50.0	50.0
Kategori Reverse					
Meropenem	50.0	50.0	45.5	26.1	11.1
Vankomisin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

pada 2020 – 2021. Antibiotik golongan fluoroquinolon yaitu levofloksasin mengalami peningkatan resistensi pada 2020 – 2021. Hal ini dikarenakan levofloksasin direkomendasikan didalam guideline sebagai terapi pada pasien COVID-19. Jumlah pasien COVID-19 yang meningkat terutama pada pasien yang di isolasi di rumah sakit dengan kondisi sedang hingga berat, direkomendasikan pemberian levofloksasin. Peningkatan resistensi pada kategori *Watch* juga bisa terjadi karena antibiotik golongan *Access* tidak lagi efektif untuk melawan bakteri penyebab sepsis.

Antibiotik kategori *Reverse* yaitu meropenem mengalami penurunan resistensi dari tahun 2018 – 2021. Berdasarkan PPAB RS Akademik UGM, meropenem digunakan sebagai antibiotik empirik yang dapat diberikan pada pasien sepsis di ICU. Antibiotik yang digunakan dengan tepat dapat menurunkan terjadinya resistensi (Mittal *et al.*, 2020). Pada antibiotik vankomisin, tidak terjadi resistensi pada semua tahun. Pada kategori *Reverse*, penggunaan antibiotik harus melalui persetujuan dari tim Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRI) sehingga tingkat resistensi pada antibiotik golongan ini masih rendah. Meskipun jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini tidak banyak, hal ini perlu menjadi perhatian rumah sakit untuk mewaspadai terjadinya peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik khususnya pada infeksi sepsis.

KESIMPULAN

Berdasarkan pola resistensi yang terjadi selama 2017 hingga 2021 didapatkan bakteri gram negatif yang paling banyak menjadi bakteri penyebab sepsis sebesar 56 isolat. *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri gram negatif penyebab infeksi nosokomial yang paling banyak menyebabkan sepsis. Antibiotik kategori *access* yaitu golongan penisilin dan/ inhibitor beta laktam dan sefalosporin generasi pertama paling banyak mengalami resistensi dibandingkan antibiotik kategori *reserve* yaitu meropenem dan vankomisin.

DAFTAR PUSTAKA

- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M.I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M.H., Nisar, M.A., Alvi, R.F., Aslam, M.A., Qamar, M.U., Salamat, M.K.F., Baloch, Z., 2018. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 11, 1645–1658.
- Busch, L.M., Kadri, S.S., 2020. Antimicrobial Treatment Duration in Sepsis and Serious Infections. *J. Infect. Dis.* 222, S142–S155.
- Dolin, H.H., Papadimos, T.J., Chen, X., Pan, Z.K., 2019. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol. Insights* 12, 1178636118825081.
- Founou, R.C., Blocker, A.J., Noubom, M., Tsayem, C., Choukem, S.P., Dongen, M.V., Founou, L.L., 2021. The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. *Future Sci. OA* 7, FS0736.
- Gellatly, S.L., Hancock, R.E.W., 2013. *Pseudomonas aeruginosa* : new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* 67, 159–173.
- Jeganathan, N., Yau, S., Ahuja, N., Otu, D., Stein, B., Fogg, L., Balk, R., 2017. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J. Crit. Care* 41, 170–176.
- Karataş, M., Yaşar-Duman, M., Tünger, A., Çilli, F., Aydemir, Ş., Özenci, V., 2021. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 20, 51.
- Mittal, A.K., Bhardwaj, R., Mishra, P., Rajput, S.K., 2020. Antimicrobials Misuse/Overuse: Adverse Effect, Mechanism, Challenges and Strategies to Combat Resistance. *Open Biotechnol. J.* 14, 107–112.
- Munoz-Price, L.S., Weinstein, R.A., 2008. *Acinetobacter* Infection. *N. Engl. J. Med.* 358, 1271–1281.
- Rhee, C., Jones, T.M., Hamad, Y., Pande, A., Varon, J., O'Brien, C., Anderson, D.J., Warren, D.K., Dantes, R.B., Epstein, L., Klompas, M., for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program, 2019. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw. Open* 2, e187-571. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7571>
- Rowe, T., Araujo, K.L.B., Van Ness, P.H., Pisani, M.A., Juthani-Mehta, M., 2016. Outcomes of Older Adults With Sepsis at Admission to an Intensive Care Unit. *Open Forum Infect. Dis.* 3, ofw010.

- Saini, V., Jain, C., Singh, N.P., Alsulimani, A., Gupta, C., Dar, S.A., Haque, S., Das, S., 2021. Paradigm Shift in Antimicrobial Resistance Pattern of Bacterial Isolates during the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics* 10, 954.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C.M., Hotchkiss, R.S., Levy, M.M., Marshall, J.C., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., Angus, D.C., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801–810.
- Wahyuni, W., Nurahmi, N., Rusli, B., 2018. Pattern of Bacteria and its Antibiotic Sensitivity in Sepsis Patients (Pola Kuman dan Kepekaan terhadap Antibiotik bagi Pasien Sepsis). *Indones. J. Clin. Pathol. Med. Lab.* 23, 80–83.
- World Health Organization, 2020. *Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions*. World Health Organization.
- Zhou, J., Qian, C., Zhao, M., Yu, X., Kang, Y., Ma, X., Ai, Y., Xu, Y., Liu, D., An, Y., Wu, D., Sun, R., Li, S., Hu, Z., Cao, X., Zhou, F., Jiang, L., Lin, J., Mao, E., Qin, T., He, Z., Zhou, L., Du, B., Group (CCCCTG), for the C.C.C.C.T., 2014. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. *PLOS ONE* 9, e107181.