

Penggunaan Antibiotik Khususnya pada Infeksi Bakteri Gram Negatif di ICU Anak RSAB Harapan Kita

Amar Widhiani Adisasmito*, Alan R Tumbelaka

Pendahuluan. Rumah sakit dan unit perawatan intensif (ICU) merupakan *breeding ground* atau tempat berkembangnya bakteri. Strategi pemberian antibiotik yang terbaik adalah dengan membatasi penggunaan antibiotik yang tidak terindikasi dan mengurangi lama penggunaan antibiotik.

Tujuan. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi penggunaan antibiotik pada infeksi bakteri Gram negatif, mencakup latar belakang diagnosis klinis dan lama penggunaan antibiotik.

Metoda. Metode penelitian retrospektif – deskriptif selama periode satu tahun antara Oktober 2001 hingga September 2002. Penelitian dilakukan di ICU Anak RSAB Harapan Kita Jakarta. Hubungan bakteri Gram negatif dan antibiotik akan ditampilkan dalam grafik *Pearson correlation*. Risiko relatif (RR) untuk mengetahui 1) Lama terapi cefotaxime mempengaruhi timbulnya resistensi cefotaxime 2) Lama perawatan akan mempengaruhi timbulnya resistensi.

Hasil. Dari semua kelompok umur ditemukan 49 pasien (52,7%) dicurigai pneumonia, 15 pasien (16,1%) dengan sepsis, 7 pasien (7,5%) dengan infeksi saluran kencing, 35 pasien (37,6%) dengan gastroenteritis dan 12 pasien (12,9%) dengan bakteremia. Pada grafik *Pearson correlation* menunjukkan pada pemakaian sulbactam ampicillin yang makin lama, maka resistensi bakteri Gram negatif terhadap antibiotik ini makin tinggi. Hal yang sama juga terjadi pada pemakaian antibiotik ampicillin dan amikacin. Perawatan inap yang memanjang juga akan meningkatkan resistensi bakteri Gram negatif (*P.aeruginosa* dan *Enterobacter sp*) terhadap cefotaxime dengan RR >1.

Kesimpulan. Patogen yang paling utama adalah *E.coli*, *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp* dan *Enterobacter sp*, dua patogen yang terakhir adalah yang paling dominan dari *extended spectrum β lactamases producing-enterobacteriaceae* (ESBLPE).

Kata kunci: bakteri Gram negatif, infeksi nosokomial, antibiotik, ICU.

Alamat korespondensi:

Dr. Amar W. Adisasmito, Sp. A Kelompok Kerja Infeksi SMF Anak RSAB Harapan Kita Jl. Let Jen. S. Parman Kav 87 Jakarta 11420 Tel. 566 8284. Fax. 560 1816. Dr.Alan R. Tumbelaka, Sp.A(K) Subbagian Infeksi dan Tropis Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta Jl. Salemba no.6 Jakarta 10430 Tel. 021-3914126 Fax 021-5601816

Kelompok Kerja Infeksi SMF Anak RSAB Harapan Kita Jakarta (Dr. Amar W. Adisasmito, Sp.A) dan Subbagian Infeksi Penyakit Tropis Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta (Dr.Alan R.Tumbelaka, Sp.A(K)). Dipresentasikan pada PIT, IKA II, IDAI, Batam, 12 Juli 2004

Rumah sakit dan ICU merupakan *breeding ground* dari bakteri yang multiresisten antibiotik, disebabkan penggunaan prosedur invasif, terjadi transmisi infeksi pada setting ICU, dan penggunaan berbagai antibiotik. Pasien yang dirawat di ICU pada umumnya dengan penyakit berat dan dalam kondisi imunokompromais.^{1,2} Munculnya resistensi terhadap berbagai antibiotik

dipengaruhi oleh pemakaian antibiotik. Semakin lama seorang pasien mendapat terapi antibiotik, akan memudahkan timbulnya kolonisasi dengan mikroba yang resisten antibiotik.^{3,4} Hal tersebut akan mengancam efektifitasnya sehingga menimbulkan resistensi terutama bakteri Gram negatif (BGN).^{1,5} Bakteri Gram negatif ini mempunyai tingkat resistensi yang tinggi terhadap antibiotik β laktam, sehingga merupakan ancaman terhadap pasien imunokompromais.^{5,6} Bakteri Gram negatif yang paling sering diisolasi di ICU adalah *P.aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, dan *K.pneumoniae*. Sumber bakteremia tersering adalah infeksi saluran kemih dan pneumonia.^{7,8}

Dilema yang dihadapi adalah di satu sisi diharapkan mengurangi penggunaan antibiotik untuk menurunkan resistensi bakteri, tetapi di sisi lain terapi antibiotik yang terlambat atau tidak adekuat secara signifikan akan meningkatkan angka kesakitan dan kematian, terutama pada bakteremia oleh bakteri Gram negatif. Strategi antibiotik terbaik tampaknya adalah membatasi secara ketat penggunaan antibiotik yang tidak perlu dan mengurangi lama pemberian antibiotik.^{5,7} Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antibiotik dengan risiko resistensi terhadap bakteri Gram negatif di Pediatrik ICU (PICU) dan evaluasi manifestasi klinik.

Bahan dan Cara

Metoda penelitian retrospektif-deskriptif. Kriteria inklusi adalah semua pasien berusia ≤ 18 tahun, dengan infeksi disebabkan bakteri Gram negatif, dan mendapat terapi antibiotik intravena di PICU di RSAB Harapan Kita selama Oktober 2001-September 2002.

Hubungan antara persentase resistensi seluruh bakteri Gram negatif dan persentase masing-masing penggunaan antibiotik yang tersering digunakan ditampilkan dalam *Pearson correlation*. Perhitungan *relative risk* (RR) dilakukan untuk mempertimbangkan apakah betul 1) lama terapi cefotaxime mempengaruhi timbulnya resistensi beberapa bakteri Gram negatif terhadap cefotaxime, dan 2) lama perawatan yang memanjang mempengaruhi timbulnya resistensi beberapa bakteri Gram negatif terhadap cefotaxime. Sebagian besar pasien anak yang dirawat di PICU

disebabkan gagal napas mengancam, gagal napas, gangguan fungsi organ multipel dan gangguan sirkulasi. Sebagian kecil merupakan kasus pasca operasi. Diagnosis ditegakkan oleh dokter yang bertugas di PICU. Protokol pengambilan biakan (dari berbagai spesimen) pada pasien yang dirawat di ICU dilakukan tiap hari Senin dan Kamis bila dalam minggu tersebut belum dilakukan biakan. Pada pasien yang meninggal hanya dilakukan penilaian data mikrobiologi saja.

Hasil Penelitian

Selama satu tahun periode penelitian, terdapat 93 anak dengan infeksi/kolonisasi bakteri Gram negatif. Pada 55 anak tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak diikutsertakan pada penelitian ini.

Bakteremia mempunyai lama rawat terpanjang (6,7 hari), selanjutnya diikuti pneumonia dan infeksi saluran kemih. *E.coli*, *Klebsiella sp* dan *Pseudomonas sp* merupakan isolat terpenting di PICU RSAB Harapan Kita (75,9% dari seluruh isolat). *Pseudomonas sp* adalah bakteri yang sering diisolasi pada spesimen darah (33,3%) dan sekret bronkus (39,1%).

Tabel 1 memperlihatkan sensitifitas tertinggi secara *in vitro* pada *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas sp* adalah terhadap meropenem (92,5%), dan terendah adalah terhadap sulbactam ampicillin (24,8%) dan ampicilin (6%). Hanya 62,4% bakteri Gram negatif sensitif terhadap cefotaxime. Ceftazidime menunjukkan aktifitas yang baik terhadap *Pseudomonas sp* (81,8%).

Sensitifitas terhadap sefalosporin generasi ketiga umumnya rendah (35,3%–52,9%). Untuk isolat *Enterobacter sp* dan *Klebsiella sp*. Sedangkan *E.coli* mempunyai sensitifitas yang baik terhadap berbagai antibiotik, kecuali ampicillin dan sulbactam ampicillin.

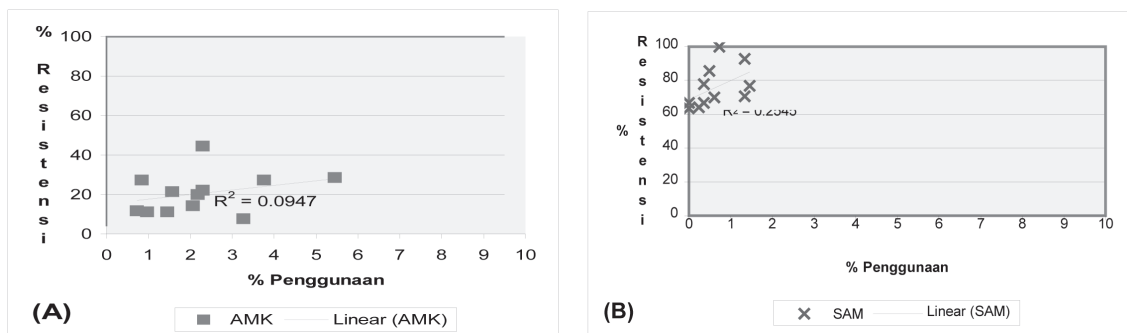
Gambar 1 memperlihatkan korelasi antara resistensi bakteri dengan masing-masing lama terapi antibiotik ditampilkan sebagai r-kuadrat. Ke-empat antibiotik tidak menampakkan korelasi dengan hasil r-kuadrat jauh lebih kecil dari nilai 1. Dari grafik korelasi paling tidak dapat dilihat tendensi yang terjadi. Makin lama terapi sulbactam ampicillin, maka makin tinggi resistensi terhadap sulbactam ampicillin. Hal yang sama juga terjadi pada amikacin, meskipun garis lebih landai.

Tabel 1. Sensitifitas bakteri Gram negatif terhadap antibiotik

Mikroorganisme	Antibiotik													
	AM		SAM		CTX		CRO		CAZ		FEP		CPO	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Pseudomonas sp</i>	2	9.1	2	9.1	11	50.0	8	36.4	18	81.8	17	77.3	18	81.8
<i>Enterobacter sp</i>	0	0.0	1	5.9	8	47.1	6	35.3	9	52.9	11	64.7	12	70.6
<i>Klebsiella sp</i>	1	4.0	7	28.0	11	44.0	9	36.0	11	44.0	21	84.0	22	88.0
<i>Proteus sp</i>	0	0.0	3	75.0	4	100.0	3	75.0	4	100.0	4	100.0	4	100.0
<i>E. coli</i>	2	3.7	13	24.1	40	74.1	39	72.2	43	79.6	48	88.9	50	92.6
<i>Serratia sp</i>	0	0.0	3	50.0	4	66.7	2	33.3	5	83.3	3	50.0	3	50.0
Bakteri Gram negatif lain	3	60.0	4	80.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0
Jumlah	8	6.0	33	24.8	83	62.4	72	54.1	95	71.4	109	82.0	114	85.7

Mikroorganisme	Antibiotik													
	GM		AMK		C		IPM		MEM		CIP		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Pseudomonas sp</i>	11	50.0	17	77.3	7	31.8	14	63.6	19	86.4	13	59.1	22	100.0
<i>Enterobacter sp</i>	11	64.7	11	64.7	5	29.4	15	88.2	15	88.2	12	70.6	17	100.0
<i>Klebsiella sp</i>	12	48.0	19	76.0	5	20.0	24	96.0	23	92.0	20	80.0	25	100.0
<i>Proteus sp</i>	4	100.0	4	100.0	3	75.0	4	100.0	4	100.0	3	75.0	4	100.0
<i>E. coli</i>	42	77.8	47	87.0	21	38.9	52	96.3	53	98.1	49	90.0	54	100.0
<i>Serratia sp</i>	2	33.3	3	50.0	5	83.3	2	33.3	4	66.7	4	66.7	6	100.0
Bakteri Gram negatif lain	5	100.0	5	100.0	4	80.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0
Jumlah	87	65.4	106	79.7	50	37.6	116	87.2	123	92.5	106	79.7	133	100.0

AM= Ampicillin, SAM= Sulbactam Ampicillin, GM= Gentamycin, AMK= Amikasin, C= Chloramphenicol, CTX= Cefotaxime, CRO= Ceftriaxone, CAZ= Ceftazidime, IPM= Imipenem, FEP= Cefepim, CPO= Cefpirome, MEM= Meropenem, CIP= Ciprofloxacin. Bakteri Gram negatif lainnya adalah *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Bacillus*, *E.tarda* dan *Alcaligenes sp*.



Gambar 1. Grafik korelasi (pierson correlation) antara persentase resistensi bakteri Gram negatif dengan persentase lama terapi antibiotik (terhadap seluruh lama' terapi antibiotik= 825 hari) yang tersering digunakan di ICU, yaitu (A) AMK, (B) SAM. AMK=amikacin; SAM=sulbactam ampicillin.

Tabel 2 memperlihatkan lama hari terapi cefotaxime >5 hari akan meningkatkan resistensi bakteri Gram negatif *P.aeruginosa*, *E.coli* dan *Enterobacter sp* dengan nilai *relative risk*.

Tabel 3 memperlihatkan lama perawatan yang memanjang (>7 hari) akan meningkatkan resistensi bakteri Gram negatif terhadap cefotaxime, pada *P.aeruginosa* dan *Enterobacter sp* dengan nilai *relative risk* lebih dari 1.

Tabel 2. Tabel *relative risk* (RR) lama terapi cefotaxime terhadap resistensi (A) *P.aeruginosa*, (B) *Klebsiella sp.*, (C) *E.coli*, dan (D) *Enterobacter sp* terhadap cefotaxime

(A)	Lama terapi cefotaxime	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 5 hari	2	33,3	4	66,7	6	100.0			
	≤ 5 hari	9	56,2	7	43,8	16	100.0	1,524	0,690 3,368	
	Jumlah	11	50,0	11	50,0	22	100.0			

(B)	Lama terapi cefotaxime	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 5 hari	4	57,1	3	42,9	7	100.0			
	≤ 5 hari	10	55,6	8	44,4	18	100.0	0,964	0,355 2,619	
	Jumlah	14	56,0	11	44,0	25	100.0			

(C)	Lama terapi cefotaxime	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 5 hari	0	0,0	5	100,0	5	100.0			
	≤ 5 hari	14	28,6	35	71,4	49	100.0	1,400	1,173 1,671	
	Jumlah	14	25,9	40	74,1	54	100.0			

(D)	Lama Terapi cefotaxime	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 5 hari	1	33,3	2	66,7	3	100.0			
	≤ 5 hari	8	57,1	6	42,9	14	100.0	1,556	0,571 4,241	
	Jumlah	9	52,9	8	47,1	17	100.0			

Pembahasan

Dalam penelitian ini, pneumonia terjadi pada 52,7% (49 dari 93) pasien, dan sebagian besar berusia di bawah 5 tahun. Pada pasien hidup terdapat 39% (9 dari 23 bakteri Gram negatif yang diisolasi dari sekret bronkus) *P.aeruginosa* pada traktus respiratorius bawah.

Pada penelitian ini, lama perawatan yang memanjang (>7 hari) tampaknya meningkatkan resistensi bakteri Gram negatif pada *P.aeruginosa* dan *Enterobacter*. Selama lama perawatan yang memanjang di ICU, pasien akan terpapar oleh perputaran beberapa mikroorganisme yang resisten.⁸ Faktor risiko terjadinya infeksi bakteri Gram negatif di ICU selain lama perawatan yang memanjang, juga bila disertai pemasangan ventilasi mekanik.^{8,9}

Isolat Bakteri Gram Negatif, Pola Sensitifitas dan Penggunaan Antibiotik

Bakteri Gram negatif yang terbanyak di ICU pada pasien hidup (133 isolat) maupun meninggal (41 isolat) adalah *E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp* dan *Enterobacter sp.* Disini jelas bahwa ke-empat isolat tersebut adalah terpenting di ICU. Kondisi ICU kami tidak banyak berbeda dengan penelitian oleh Al-Lawati (tahun 2000)⁵ dengan 12 tempat tidur (medikal maupun pasca operasi) dengan 100 isolat bakteri Gram negatif. Sedangkan data *meropenem yearly susceptibility test information collection* (MYSTIC, tahun 1997-2002)⁶ berasal dari 29 ICU di Eropa dengan 6243 isolat bakteri Gram negatif.

Tabel 3. Tabel *relative risk* (RR) lama perawatan dengan resistensi (A) *Paeruginosa*, (B) *Klebsiella sp*, (C) *E.coli*, dan (D) *Enterobacter sp* terhadap cefotaxime

(A)	Lama Rawat	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 7 hari	6	50,0	6	50,0	12	100,0	1,00	0,432	2,315
	≤ 7 hari	6	50,0	6	50,0	12	100,0			
	Jumlah	11	50,0	11	50,0	22	100,0			
(B)	Lama Rawat	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 7 hari	6	60,0	4	40,0	10	100,0	0,857	0,337	2,177
	≤ 7 hari	8	53,0	7	46,0	15	100,0			
	Jumlah	14	56,0	11	44,0	25	100,0			
(C)	Lama Rawat	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 7 hari	3	37,5	5	62,5	8	100,0	0,821	0,469	1,439
	≤ 7 hari	5	62,5	3	37,5	8	100,0			
	Jumlah	14	25,9	40	74,1	54	100,0			
(D)	Lama Rawat	Cefotaxime				Jumlah		RR	95 % CI	
		Resisten		Sensitif					Lower	Upper
		n	%	n	%	n	%			
	> 7 hari	0	0,0	1	100,0	1	100,0	2,286	1,311	3,984
	≤ 7 hari	9	56,3	7	43,8	16	100,0			
	Jumlah	9	52,9	8	47,1	17	100,0			

Klebsiella species

Pada penelitian ini, *Klebsiella sp* menunjukkan sensitifitas yang rendah terhadap seluruh sefalosporin generasi ketiga dan gentamicin, kecuali terhadap amikacin, sefalosporin generasi ke-empat dan karbapenem, sesuai dengan penelitian oleh Waterer (tahun 2001).⁸ Penyebaran gen resisten dengan cara konjugasi bakteri maupun plasmid / dengan transfer transposon, seperti pada *Klebsiella*-resisten-ceftazidime, akan membentuk populasi poliklonal yang besar dari mikroorganisme yang multiresisten.¹⁰ Sebesar 60% (15 dari 25) *Klebsiella sp* merupakan penghasil *extended spectrum beta-lactamases* (ESBL). Angka ini cukup tinggi bila dibandingkan dari survey di ICU-Eropa (25%).⁶ Perbedaan ini tidak dapat dibandingkan karena standar identifikasi ESBL menggunakan patokan *minimal inhibitory concentration* (MIC),⁶ sedangkan patokan disini berdasarkan zona inhibisi dari cakram antibiotik.

Enterobacter species

Dalam penelitian ini, sensitifitas *Enterobacter sp* pada umumnya rendah (dibawah 70,6%) terhadap semua sefalosporin dan aminoglikosida, dan masih cukup baik terhadap karbapenem. Mekanisme resistensi pada *Enterobacter sp* adalah multipel dengan mutasi porin di *outer membrane* dan menghasilkan enzim AmpC b-laktamase. Enzim AmpC ditransfer melalui konjugasi plasmid.⁸ Saluran pencernaan sering terkolonisasi oleh *Enterobacteriaceae*, termasuk yang resisten antibiotik.¹¹ *Klebsiella sp* dan *Enterobacter sp* penghasil ESBL merupakan bakteri yang tersering diisolasi dari spesimen feses (66,7% dan 85,7%). *Klebsiella sp* penghasil ESBL menimbulkan gejala gastroenteritis pada 45,5% pasien (5 dari 11), sedangkan *Enterobacter sp* penghasil ESBL merupakan kolonisasi saja pada saluran pencernaan. Kolonisasi patogen resisten antibiotik pada pasien

yang berasal dari rumah sakit/ICU merupakan reservoir bakteri resisten di komunitas.^{10,12} Hal ini perlu diwaspadai, higiene dan perilaku pada pasien pasca rawat sebaiknya diperhatikan untuk menghentikan transmisi infeksi.

Pseudomonas aeruginosa

P.aeruginosa menunjukkan resistensi yang tinggi terhadap hampir semua antibiotik termasuk golongan aminoglikosid, kecuali terhadap ceftazidime, ceftiprom dan meropenem. Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian oleh MYSTIC.⁶ Sebaiknya dilakukan penyimpanan koloni patogen yang multiresisten seperti ini. Pemeriksaan sekuensing *deoxyribonukleic acid* (DNA) pada koloni ini berguna sebagai data mekanisme resistensi mikroorganisme resisten di rumah sakit.¹³ Pada penelitian ini, *P.aeruginosa* yang diduga sebagai penyebab pneumonia masih sensitif terhadap ceftazidime, aminoglikosida, semua sefalosporin generasi ke-empat dan karbapenem. Infeksi oleh *P.aeruginosa* berhubungan secara signifikan dengan prognosis buruk, dibandingkan *Enterobacteriaceae*. Dibawah *selective antibiotic pressure*, *P.aeruginosa* terbukti bisa memperoleh sifat resistensi yang dibawa baik oleh plasmid maupun kromosom. Mekanisme resistensi mungkin terjadi multipel dengan dihasilkan ESBL, mutasi permeabilitas dan PBP (*penicillin binding protein*).⁸

Penggunaan Antibiotik

Lama hari terapi cefotaxime yang memanjang (>5 hari) tampaknya meningkatkan resistensi isolat *P.aeruginosa*, *E.coli* dan *Enterobacter sp* terhadap cefotaxime, kecuali *Klebsiella sp*. Penggunaan cefotaxime di ICU kami cukup besar pada saat ini, meskipun pada pemantauan 3 bulan ketiga lama hari terapi menurun. Paparan antibiotik terutama sefalosporin generasi ketiga dan sulbactam, akan memacu produksi b-laktamase. Beberapa peneliti menganjurkan menghindari sefalosporin generasi ketiga (kecuali ceftazidime untuk *P.aeruginosa*) untuk infeksi berat oleh *Enterobacter sp*. Sefalosporin generasi ke-empat dan karbapenem merupakan pilihan yang tepat pada *setting* ICU.^{8,14} Sulbaktam ampicillin tidak relevan lagi digunakan di ICU kami meskipun merupakan antibiotik *first line*, karena sensitifitas seluruh bakteri Gram negatif

terhadap antibiotik ini dibawah 50%, tidak berbeda dengan penelitian oleh Itzhak (tahun 1996).¹⁵

Beberapa penelitian melaporkan efektifitas kontrol penggunaan antibiotik dalam menurunkan resistensi, dan dibuat harus berdasarkan situasi yang spesifik.^{13,16} Apabila dilakukan limitasi atau bahkan restriksi sefalosporin generasi ketiga, maka tidak perlu permanen tetapi diikuti dengan rotasi berdasarkan pola resistensi yang muncul berikutnya;¹⁰ serta diterapkan oleh seluruh unit perawatan di rumah sakit tersebut.¹⁶ Cara ini dapat diterapkan karena sudah terjadi penggunaan cefotaxime yang berlebihan (*previous widespread overuse*) di ICU kami, bahkan pada isolat *P.aeruginosa*, *Klebsiella sp* dan *Enterobacter sp* yang tidak sensitif terhadap cefotaxime. Cara ini juga bertujuan untuk menghindari terjadinya penyebaran resistensi yang cepat.¹⁰

Tidak ada korelasi yang nyata antara lama hari terapi antibiotik dengan resistensi bakteri Gram negatif. Tendensi yang tampak adalah apabila makin lama pemberian antibiotik sulbactam ampicillin, ampicillin dan amikacin, maka resistensi bakteri Gram negatif juga akan meningkat. Beberapa penelitian oleh Al-Lawati (2000),⁵ Gruson (2000),¹⁶ Gerding (1991)¹³ dan Roder (1993)¹⁷ mendukung adanya hubungan antara resistensi bakteri dan penggunaan antibiotik. Gerding dan Larson,¹⁷ menyimpulkan bahwa 1) peningkatan lama terapi sebagai paparan antibiotik akan meningkatkan kolonisasi oleh mikroorganisme yang resisten antibiotik; 2) perubahan penggunaan antibiotik akan terjadi bersamaan dengan oleh perubahan prevalensi resistensi mikroorganisme; 3) resistensi terhadap antibiotik lebih tampak nyata pada *strain* bakteri nosokomial dibandingkan komunitas; 4) ICU mempunyai angka resistensi bakteri yang tertinggi, dan juga terjadi persebaran antibiotik yang tertinggi dibandingkan unit perawatan lain.

Rekomendasi untuk Menghindari Pemberian Antibiotik tidak Adekuat

Pada 93 pasien dengan infeksi bakteri Gram negatif, 33,3% diantaranya mendapat pemberian antibiotik tidak adekuat. *Selective pressure* dari pemberian antibiotik tidak adekuat merupakan faktor penting terhadap kemungkinan timbulnya resistensi bakteri.¹² Ada langkah-langkah untuk menghindari hal di atas. Bagi pasien yang memang membutuhkan terapi antibiotik, pemberian antibiotik empiris yang adekuat harus diberikan secepatnya, terutama sebelum terjadi sepsis berat dan untuk memperbaiki prognosis.^{8,14} Dibutuhkan pertimbangan

diagnosis klinis oleh klinisi yang menangani pasien pada saat itu, klinisi tersebut adalah yang terbaik dalam memutuskan kebutuhan terapi antibiotik.^{14,17,18}

Pemeriksaan sediaan gram merupakan salah satu bahan pertimbangan klinisi untuk menetapkan antibiotik empiris. *Reassessment* dilakukan 72 jam setelah terapi antibiotik empiris. Pada terapi definitif, spektrum antibiotik harus dipersempit/dihentikan tergantung perkembangan klinis dan hasil biakan, untuk menghindari peningkatan resistensi bakteri. Apabila secara empiris telah diberikan terapi antibiotik kombinasi, maka memungkinkan untuk menghentikan salah satu antibiotik pada saat itu.^{14,18}

Penelitian kami mempunyai beberapa keterbatasan. Pertama, penelitian ini hanya dilakukan pada satu unit perawatan, dengan ekologi spesifik di *setting* ICU. Kedua, dibutuhkan sampel penelitian yang lebih besar, lengkap, serta prospektif untuk dapat mengevaluasi diagnosis klinis, prognosis penyakit, resistensi bakteri Gram negatif dan besar penggunaan antibiotik, serta korelasi yang terjadi. Kami tidak mengevaluasi penggunaan antibiotik berdasarkan jumlah gram (*total defined daily doses*) seperti pada penelitian oleh Roder dkk,¹⁷ karena pada usia anak pemberian antibiotik sangat dipengaruhi oleh berat badan.

Kesimpulan

Isolat *E.coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp* dan *Enterobacter sp* merupakan bakteri Gram negatif yang terpenting di ICU RSAB Harapan Kita Jakarta. Angka kekerapan *Klebsiella sp* dan *Enterobacter sp* penghasil *extended spectrum β-lactamases* (ESBL) cukup tinggi (60% dan 41,2%). *P.aeruginosa* masih sensitif terhadap ceftazidime dan meropenem, sedangkan pada pneumonia isolat ini selain masih sensitif terhadap kedua antibiotik tersebut di atas, juga terhadap aminoglikosida, sefalosporin generasi ke-empat dan imipenem. Pneumonia lebih dominan pada usia di bawah 5 tahun.

Lama hari terapi cefotaxime yang memanjang akan meningkatkan resistensi *P.aeruginosa*, *E.coli* dan *Enterobacter sp* terhadap cefotaxime. Lama perawatan yang memanjang akan meningkatkan resistensi isolat *P.aeruginosa* dan *Enterobacter sp*. Perlu dipikirkan limitasi penggunaan cefotaxime pada infeksi berat oleh *P.aeruginosa*, *E.coli* dan *Enterobacter sp*.

Meskipun hanya terjadi tendensi korelasi, ditekankan adanya hubungan antara lama terapi

antibiotik dengan peningkatan resistensi bakteri Gram negatif terhadap antibiotik tersebut. Diharapkan persentase resistensi dapat dipertahankan rendah dengan pemantauan berkala terhadap diagnosis klinis dan pola sensitifitas bakteri. Selanjutnya perlu diterapkan strategi penggunaan antibiotik, yaitu membuat protokol dan promosi penggunaan antibiotik optimal dan limitasi antibiotik empiris yang tidak adekuat.

Daftar Pustaka

1. Georgopapadakou NH. Antibiotic resistance in enterobacteria. Dalam: Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG, penyunting. Bacterial resistance to antimicrobials. Edisi Kesepuluh. New York: Marcel Dekker, 2002. h.405-26.
2. Athale UH, Brown RC, Furman WL. Immunomodulation. Dalam: Patrick CC, penyunting. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. Edisi pertama. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. h.584-615.
3. Long SS, Dowell SF. Anti-infective therapy. Dalam: Long SS, Pickering LK, Prober CG, penyunting. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Edisi kedua. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. h.1422-32.
4. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Blumer JL. Colonization with antibiotic-resistant gram-negative organisms in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1997; 25:538-44.
5. Al-Lawati AM, Crouch ND, Elhag KM. Antibiotic consumption and the development of resistance among gram-negative bacilli in intensive care units in Oman. Annals of Saudi Med 2000; 20:325-7.
6. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European Intensive Care Units: data from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) programme. J Chemotherapy 2002; 14:25-32.
7. Lewis LL, Pizzo PA. Infections in the hospitalized and immunoincompetent child. Dalam: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, penyunting. Krugman's infectious diseases of children, Edisi kesepuluh. Philadelphia: Mosby, 1998. h. 213-35.
8. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria. Crit Care Med 2001; 29:N75-81.
9. Garna H. Hospital stay in nosocomial infections. Paediatr Indones 1993; 33:142-9.

10. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998; 280:1233-7.
11. Humphreys H. Respiratory infections. Dalam: Humphreys H, Willatts S, Vincent J-L, penyunting. Intensive care infections, Edisi pertama. London. 2000. h. 87-103.
12. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP. . Consensus statement: strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals, a challenge to hospital leadership. JAMA 1996; 275:234-40.
13. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. Antimicrobial agents and chemotherapy 1991; 35:1284-9.
14. Carlet J. Antibiotic management of severe infections in critically ill patients. Dalam: Dhainaut J-F, penyunting, Thijs LG, Park G. Septic Shock. Edisi pertama. London. WB Saunders, 2000. h. 445-60.
15. Itzhak L, Leonard L, Moshe D, Zmira S, Hana K, Shai A. A prospective study of gram negative bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:117-22.
16. Gruson D, Hilbert G, Vargas F. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit.: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:837-43.
17. Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, Engquist A, Frimodt-Moller. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1993; 32:633-42.
18. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115:462-73.