

## Tren Penggunaan Antibiotik dan Profil Resistensi pada Kelompok *Critical-Priority Bacteria* di ICU Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (2017-2019)

Dwi Arymbhi Sanjaya<sup>1</sup>, Rr. Asih Juanita<sup>1\*</sup>, Herleeyana Meriyani<sup>1</sup>, Nyoman Budiarta Siada<sup>1</sup> dan Komang Triani Lestari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No.11A, Denpasar, Indonesia, 80233

<sup>2</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No 11A, Denpasar, Indonesia, 80233

\*email korespondensi: [rrasihjuanita@unmas.ac.id](mailto:rrasihjuanita@unmas.ac.id)

Diterima 23 Februari 2023, Disetujui 11 Agustus 2023, Dipublikasi 17 Agustus 2023

**Abstrak:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli* merupakan kelompok *critical-priority bacteria* yang telah mengalami *multi drug resistant* (MDR) dan sering ditemukan di *Intensive Care Unit* (ICU). Isolat bakteri-bakteri berjumlah lebih dari 75% mengalami MDR di ICU sebuah rumah sakit umum daerah di Bali, Indonesia. Penggunaan antibiotik yang tinggi berkaitan dengan tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berbeda di setiap wilayah yang disebabkan oleh adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik di wilayah tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi dan hubungan antara tingkat penggunaan dengan persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali. Penelitian ini merupakan penelitian ekologi yang menggunakan data sekunder selama tahun 2017-2019. Analisis tren penggunaan antibiotik dianalisis menggunakan *time series analysis*. Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dan persentase resistensi bakteri prioritas kritis dianalisis dengan regresi linier. Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik gentamisin, amikasin, dan siprofloksasin mengalami peningkatan tren penggunaan sedangkan ampicilin, ampicilin-sulbaktam, seftazidim, dan meropenem mengalami penurunan tren penggunaan. *Time series analysis* menunjukkan penggunaan antibiotik yang fluktuatif. Selain itu, didapatkan bahwa *A. baumannii* masuk dalam dua kategori fenotipik CDC yaitu, *carbNS\_Acine* dan *MDR\_Acine* sedangkan *K. pneumoniae* masuk dalam kategori ESC *klebsiella*. Tingkat penggunaan antibiotik sistemik di ICU dengan persentase resistensi *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa* di ICU ( $p < 0,05$ ) terdapat hubungan signifikan, tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik sistemik pada pasien di ICU dengan persentase resistensi bakteri *A. baumannii* ( $p > 0,05$ ).

**Kata kunci:** *Acinetobacter baumannii*; *Escherichia coli*; DDD (*Defined Daily Doses*); *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

**Abstract:** The Trend of Antibiotic Consumption and Profile Resistance of Critical-Priority Bacteria at ICU Regional Public Hospital (2017-2019). *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* are the critical-priority group of MDR bacteria and are often found in the *Intensive Care Unit* (ICU). More than 75% of the total bacterial isolates were MDR at the ICU in a regional general hospital in Bali, Indonesia. High levels of antibiotic consumption are correlated with antibiotic resistance. However, antibiotic resistance differs by region due to differences in environment and antibiotic consumption. This study aimed to analyze the trend of systemic antibiotic consumption, antibiotic resistance pattern, and the correlation between antibiotic consumption and antibiotic resistance in the critical-priority bacteria at the ICU of hospital “X” in the province of Bali. This

research was an ecological study that used secondary data from 2017-2019. The trend of antibiotic consumption and the correlation between antibiotic consumption and antibiotic resistance in the *critical-priority bacteria* was analyzed using a time series analysis and linear regression. The study showed that the consumption of gentamicin, amikacin, and ciprofloxacin have been increasing trend, while ampicillin, ampicillin-sulbactam, ceftazidime, and meropenem have been decreasing trend of use. Time series analysis demonstrated that antibiotic consumption fluctuated. In addition, the study found that *A. baumannii* was included in two CDC phenotypic categories *carbNS\_Acine* and *MDR\_Acine*, while *K. pneumoniae* was included in the *ESCklebsiella* category. There was a significant relationship between systemic antibiotic consumption and antibiotic resistance in *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* in ICU ( $p < 0,05$ ) but not statically significant in *A. baumannii* ( $p > 0,05$ ).

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*; *Escherichia coli*; DDD (Defined Daily Doses); *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

---

## 1. Pendahuluan

Resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi salah satu dari 10 ancaman kesehatan masyarakat di dunia dengan laju peningkatan resistensi yang cepat. Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan lama waktu rawat inap, menyebabkan infeksi yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan (*healthcare-associated infections*) dan kegagalan terapi. Selain pada sektor kesehatan, resistensi bakteri terhadap antibiotik juga mempengaruhi sektor ekonomi yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan biaya kesehatan baik secara langsung maupun tidak langsung (Fatmah *et al.*, 2019; Meriyani *et al.*, 2021b; Sanjaya *et al.*, 2022; World Health Organization, 2016).

World Health Organization (WHO) menerbitkan daftar bakteri yang termasuk kelompok *critical-priority bacteria* yang membutuhkan antibiotik baru untuk mengeradikasi bakteri tersebut dengan segera. Bakteri yang termasuk ke dalam daftar *critical-priority bacteria* tersebut adalah *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), dan *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Bakteri-bakteri tersebut telah resisten terhadap banyak antibiotik atau mengalami *multi-drug resistant* (MDR) dan sering ditemukan menginfeksi pasien di *intensive care unit* (ICU) (Meriyani *et al.*, 2021b; World Health Organization, 2017). Penelitian yang dilakukan di ICU sebuah rumah sakit umum daerah di Bali, Indonesia, menunjukkan bahwa lebih dari 75% dari total isolat bakteri-bakteri tersebut mengalami MDR (Meriyani *et al.*, 2021b).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri yang termasuk *critical-priority bacteria* terhadap antibiotik, khususnya di ICU (Meriyani *et al.*, 2021b; Popović *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit umum daerah di Indonesia, diketahui bahwa hanya resistensi *E. coli* yang berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Meriyani *et al.*, 2021b). Namun, penelitian yang dilakukan di salah satu ICU rumah sakit di Serbia menunjukkan bahwa

resistensi *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, dan *K. pneumoniae*, berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Popović *et al.*, 2020). Hal ini mengindikasikan bahwa pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berbeda di setiap wilayah. Perbedaan yang terjadi dapat disebabkan karena adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik di wilayah tersebut (Tao *et al.*, 2017).

Penelitian mengenai analisis tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada kelompok *critical-priority bacteria* belum pernah dilakukan. Hal ini menjadi sangat penting untuk mengkonfirmasi pemilihan antibiotik (Luyt *et al.*, 2014; Rezaie *et al.*, 2016). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali. Informasi tentang tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik, khususnya pada kelompok *critical-priority bacteria* dapat menjadi pedoman untuk menyusun program penggunaan antibiotik yang rasional dalam rangka pengendalian penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri terhadap antibiotik.

## 2. Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan menggunakan desain studi ekologi yang bertujuan untuk mengamati hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU. Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu data penggunaan antibiotik sistemik, data *Bed Occupancy Rate* (BOR), data jumlah tempat tidur dari Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS), dan peta kuman pada periode tahun 2017-2019 di *intensive care unit* (ICU) yang diperoleh dari Tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di rumah sakit “X” provinsi Bali.

Antibiotik sistemik yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) *World Health Organization* (WHO) dan memiliki data persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli*). Data penggunaan antibiotik sistemik yang tidak memiliki data lengkap seperti jumlah penggunaan, kekuatan sediaan, dan volume sediaan dieksklusi dalam penelitian ini.

Tingkat penggunaan antibiotik sistemik dalam penelitian ini dihitung dengan program *Microsoft Excel* dan dinyatakan dalam *defined daily doses* (DDD)/100 hari rawat. DDD per 100

hari rawat dihitung dengan menggunakan jumlah total kandungan antibiotik sistemik yang terjual dalam satu tahun (g) per standar DDD WHO dikali populasi dikali 365 hari, kemudian dikalikan 100. Populasi diperoleh dari jumlah tempat tidur di rumah sakit dikalikan BOR. Analisis tren penggunaan antibiotik menggunakan *time series analysis* dengan regresi linier, yang menilai perubahan tren berdasarkan nilai *slope* (b) selama periode penelitian.

Persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik didefinisikan sebagai persentase jumlah isolat bakteri yang resisten dibandingkan jumlah semua isolat yang meliputi isolat yang berasal dari kultur urin, darah, pus, dan sputum. Isolat bakteri dikumpulkan dari seluruh spesimen urin, darah, pus, dan sputum pasien ICU di rumah sakit "X" provinsi Bali dan selanjutnya dikultur dengan teknik kultur cair. Seluruh data jumlah isolat bakteri yang digunakan untuk menghitung persentase resistensi bakteri diperoleh dari data peta kuman pada periode tahun 2017-2019. Interpretasi nilai persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik, yaitu: bila suatu bakteri yang memiliki persentase resistensi >60% terhadap satu jenis antibiotik, maka secara klinis antibiotik tersebut tidak direkomendasikan; bakteri yang memiliki persentase resistensi 30-60% terhadap satu jenis antibiotik, maka secara klinis antibiotik tersebut dapat dipertimbangkan untuk direkomendasikan; serta bakteri yang memiliki persentase resistensi <60% terhadap satu jenis antibiotik, maka secara klinis antibiotik tersebut direkomendasikan (Fadlilah *et al.*, 2016).

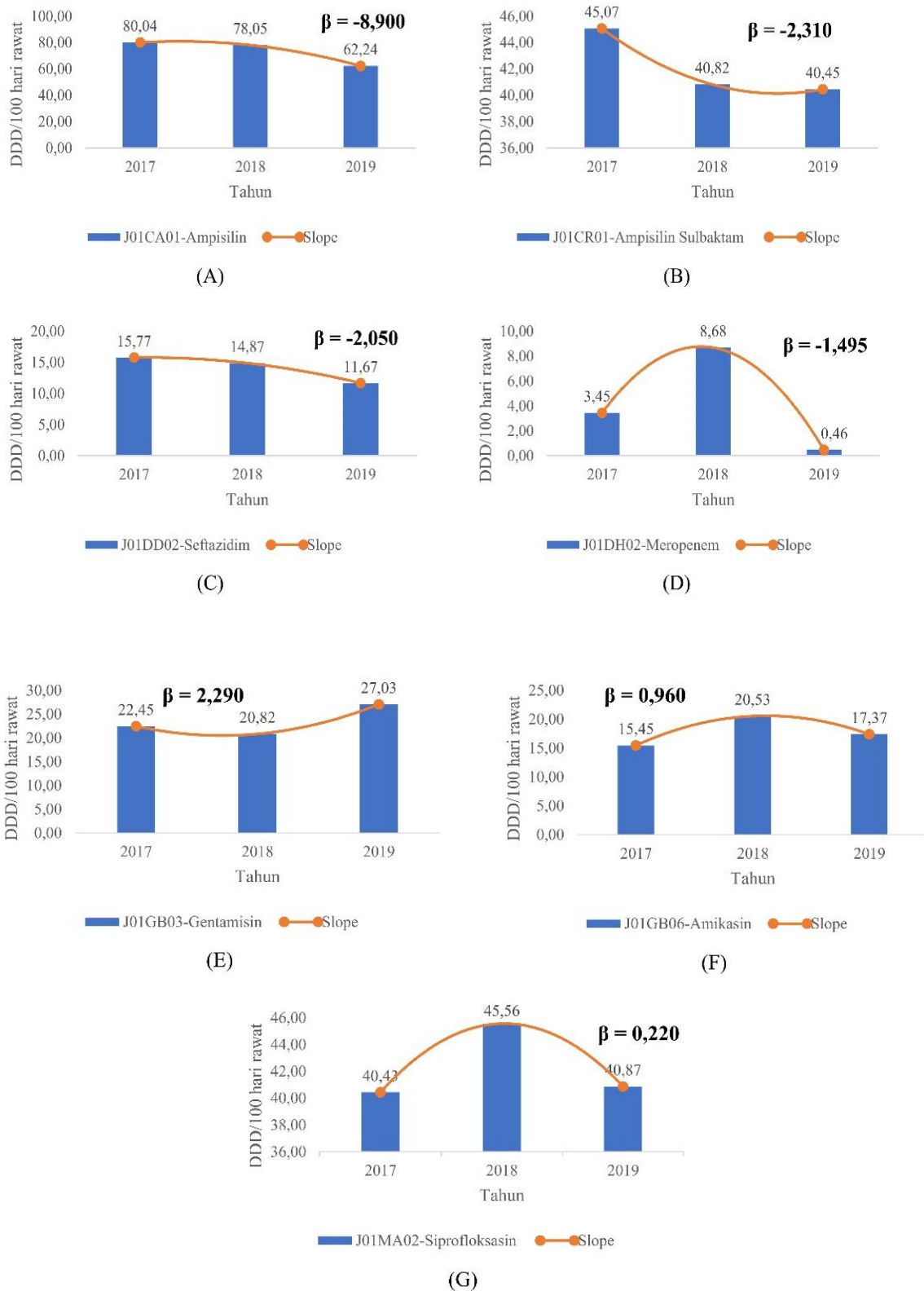
Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dan persentase resistensi bakteri prioritas kritis dianalisis menggunakan uji regresi linier dengan tingkat signifikansi yang ditetapkan pada  $p < 0,05$  dengan tingkat keterpercayaan 95%. Jika nilai  $p < 0,05$  maka terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit "X" provinsi Bali.

### 3. Hasil dan Pembahasan

#### 3.1. Tren penggunaan antibiotik sistemik

Hasil *time series analysis* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan penggunaan gentamisin, amikasin, dan siprofloksasin yang diamati dari nilai *slope* yang positif dan penurunan penggunaan ampicilin, ampicilin-sulbaktam, seftazidim, dan meropenem yang diamati dari nilai *slope* yang negatif pada nilai *defined daily doses* (DDD)/100 hari rawat. Keseluruhan tren penggunaan antibiotik sistemik dapat dilihat pada Gambar 1.

Antibiotik yang mengalami peningkatan tren yaitu, gentamisin ( $\beta=2,290$ ), amikasin ( $\beta=0,960$ ), dan siprofloksasin ( $\beta=0,220$ ). Pada penelitian ini diketahui bahwa siprofloksasin memiliki total tingkat penggunaan yang paling tinggi (126,86 DDD/100 hari rawat) kemudian diikuti dengan gentamisin (70,30 DDD/100 hari rawat) dan amikasin (53,35 DDD/100 hari rawat) selama tahun 2017-2019.



**Gambar 1.** Tren penggunaan antibiotik sistemik di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali selama tahun 2017-2019. Keterangan: (A) Ampisilin; (B) Ampisilin-Sulbaktam; (C) Seftazidim; (D) Meropenem; (E) Gentamisin; (F) Amikasin; (G) Siprofloksasin.

Laporan pengawasan penggunaan antibiotik yang dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO), Negara Asia Tenggara yaitu Bangladesh, India, Indonesia, Sri Lanka,

dan Thailand memiliki tingkat penggunaan antibiotik golongan kuinolon yang tinggi (World Health Organization, 2018). Penelitian terhadap persebaran antibiotik pada rumah sakit di 53 negara termasuk Asia menemukan bahwa antibiotik yang paling sering diresepkan di Asia Timur dan Asia Selatan adalah golongan fluorokuinolon. Tingginya tingkat penggunaan antibiotik golongan fluorokuinolon dikaitkan dengan prevalensi pneumonia (Versporten *et al.*, 2018). Data survei yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2017-2019 pneumonia menjadi salah satu penyakit tiga teratas terbanyak di Indonesia terutama Bali (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Namun, pada beberapa negara di Eropa, berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Darurat Klinis negara Rumania pada tahun 2017-2019 dan Klinik Universitas untuk penyakit anak kota Skopje pada tahun 2018-2019 melaporkan bahwa tren penggunaan siprofloksasin mengalami penurunan (Hodoşan *et al.*, 2022; Pechijareva-Sadikarijo *et al.*, 2020). Hal tersebut disebabkan karena pembatasan dalam indikasi kuinolon dan persebaran oleh *European Medicinal Agency* (EMA) dan *Food and Drug Administration* (FDA). Pembatasan yang dilakukan oleh EMA dan juga FDA didasarkan pada potensi efek samping permanen yang melibatkan tendon, otot, sendi, dan sistem saraf pusat sehingga memiliki resiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan manfaat (Francisco, 2018; Sankar *et al.*, 2021; Tran *et al.*, 2021).

Penelitian ini, selain siprofloksasin, peningkatan penggunaan antibiotik juga teramati pada gentamisin dan amikasin. Penelitian yang dilakukan di Klinik Universitas untuk penyakit anak kota Skopje pada tahun 2018-2019 juga menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian ini, terjadi peningkatan penggunaan gentamisin dan amikasin (Pechijareva-Sadikarijo *et al.*, 2020). Namun, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Darurat Klinis negara Rumania menunjukkan hasil yang berbeda, yang mana pada tahun 2017-2019 terjadi penurunan penggunaan gentamisin dan amikasin (Hodoşan *et al.*, 2022). Perbedaan hasil tren penggunaan antibiotik antar rumah sakit, daerah, dan juga negara dapat disebabkan karena adanya perbedaan karakteristik pasien, infeksi dan jenis infeksi, populasi pasien, persebaran, resistensi antibiotik, dan kebijakan penggunaan antibiotik yang diterapkan (Amaha *et al.*, 2020; Pechijareva-Sadikarijo *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya penurunan tren pada ampisilin ( $\beta=-8,900$ ), ampisilin-sulbaktam ( $\beta=-2,310$ ), seftazidim ( $\beta=-2,050$ ), dan meropenem ( $\beta=-1,495$ ). Nilai total tingkat penggunaan meropenem, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, dan ampisilin selama 2017-2019 berturut-turut sebesar 12,59 DDD/100 hari rawat; 42,31 DDD/100 hari rawat; 126,34 DDD/100 hari rawat; 220,33 DDD/100 hari rawat. Penelitian lain yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Taiwan pada periode 2010-2019 dan juga penelitian di Rumah Sakit

Darurat Klinis negara Romania dengan data pada rentang tahun 2017-2019 melaporkan temuan hasil yang serupa dengan penelitian ini (Hodoşan *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2021). Hal ini dapat disebabkan karena meropenem, seftazidim, ampisilin, dan ampisilin-sulbaktam masuk ke dalam antibiotik yang sangat penting untuk pengobatan manusia kategori *Highest Priority Critically Important Antimicrobials* (seftazidim) dan *High Priority Critically Important Antimicrobials* (meropenem, ampisilin, dan ampisilin-sulbaktam). *Highest Priority Critically Important Antimicrobials* merupakan antibiotik yang sangat penting untuk pengobatan manusia (C1 dan C2) dan memiliki tiga faktor prioritas penggunaan terkait jumlah individu (prioritas 1/P1), frekuensi dan intensitas penggunaan (prioritas 2/P2), serta memiliki bukti yang tersedia terkait dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut (prioritas 3/P3). *High Priority Critically Important Antimicrobials* juga merupakan antibiotik yang sangat penting bagi manusia (C1 dan C2), namun hanya memiliki dua dari tiga faktor prioritas penggunaan (World Health Organization, 2019). Oleh karena itu, harus dilakukan pemantauan resistensi dan pembatasan penggunaan antibiotik tersebut untuk menghindari penggunaan antibiotik yang tidak tepat sehingga efektivitas antibiotik dapat terjaga. Selain itu, pembatasan penggunaan juga didasari pada hasil sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang diperoleh dari pengujian laboratorium. Antibiotik yang memiliki sensitivitas rendah akan berpengaruh pada efektivitasnya dalam melawan bakteri sehingga pembatasan dilakukan hingga terdapat hasil laboratorium yang mendukung untuk penggunaannya (Collignon *et al.*, 2016; Gaşpar *et al.*, 2021; Kiponza *et al.*, 2019; World Health Organization, 2019).

### 3.2. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik

Isolat dengan jumlah 247 dari empat bakteri prioritas kritis yang merupakan hasil kultur dari pasien di ICU digunakan dalam penelitian ini. Jumlah isolat bakteri terbanyak yang ditemukan di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali adalah *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) sebanyak 106 isolat yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada empat bakteri yang termasuk kelompok *critical-priority bacteria* disajikan pada Gambar 2. Bakteri *A. baumannii* resisten terhadap siprofloksasin, amikasin, gentamisin, meropenem, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, dan ampisilin. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) resisten terhadap siprofloksasin, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, dan ampisilin. *Escherichia coli* (*E. coli*) resisten terhadap siprofloksasin, ampisilin-sulbaktam, dan ampisilin. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) memiliki pola resistensi yang sama dengan *K. pneumoniae*.

Bakteri gram positif dan gram negatif mengalami peningkatan resistensi terhadap antibiotik pada beberapa tahun terakhir. Berdasarkan pola resistensi pada empat bakteri prioritas kritis di ICU, *A. baumannii* masuk dalam dua kategori fenotipik menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Kategori fenotipik tersebut yaitu *carbNS\_Acine* karena resisten terhadap minimal satu golongan antibiotik karbapenem yaitu meropenem dan fenotipik *MDR\_Acine* karena resisten terhadap lima dari enam kategori yang ditetapkan dengan minimal satu antibiotik di setiap kategori yaitu, *extended-spectrum* sefalosporin (seftazidim), fluorokuinolon (siprofloksasin), aminoglikosida (amikasin dan gentamisin), karbapenem (meropenem), dan ampisilin-sulbaktam (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Hasil ini sesuai dengan kategori fenotipik *A. baumannii* pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit Arab Saudi (Al Mutair *et al.*, 2021). Menurut penelitian yang dilakukan di ICU salah satu rumah sakit di Libya, *A. baumannii* memiliki laju resistensi yang tinggi terhadap banyak antibiotik dalam beberapa tahun terakhir di dunia (Ziglam *et al.*, 2012).

**Tabel 1.** Jumlah isolat pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali periode 2017-2019.

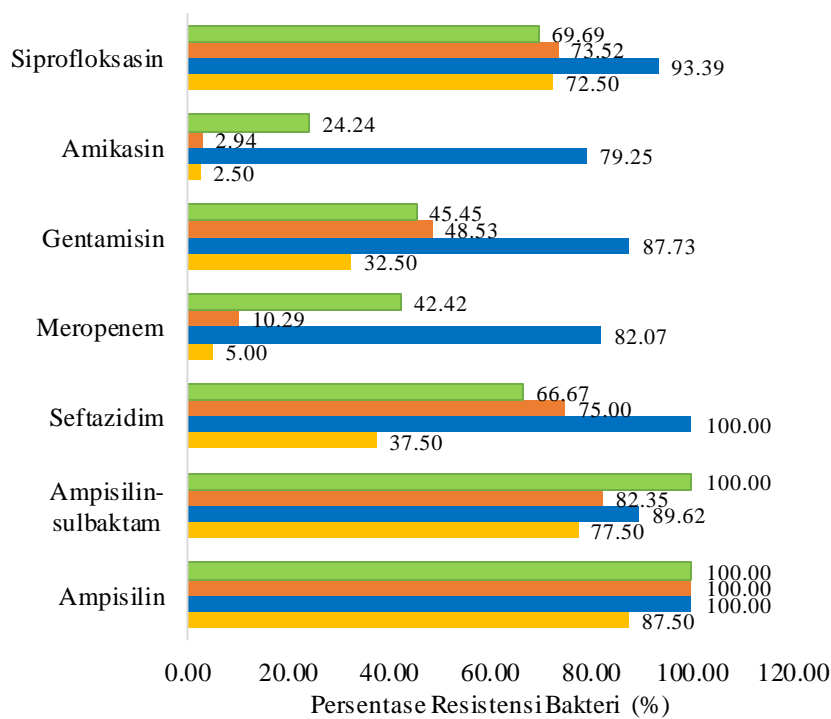
Spesimen	Bakteri				Persentase
	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Sputum	103	42	17	33	78,95%
Darah	-	15	11	-	10,53%
Pus	3	8	2	-	5,26%
Urin	-	3	10	-	5,26%
Total	106	68	40	33	100%

Jumlah isolat terbanyak kedua dimiliki oleh bakteri *K. pneumoniae* yaitu sebanyak 68 isolat. Kategori fenotipik *K. pneumoniae* yang diperoleh berdasarkan pola resistansinya adalah *ESCKlebsiella* karena resisten terhadap seftazidim. Hasil ini serupa dengan kategori fenotipik *K. pneumoniae* pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit Arab Saudi (Al Mutair *et al.*, 2021). Bakteri dengan isolat terbanyak ketiga dan keempat secara berurutan adalah *E. coli* sebanyak 40 isolat dan *P. aeruginosa* sebanyak 33 isolat. Berdasarkan kategori fenotipik terbaru pada tahun 2022 yang dikeluarkan oleh CDC, bakteri *E. coli* dan *P. aeruginosa* tidak termasuk ke dalam kategori fenotipik manapun karena tidak memenuhi minimal persyaratan yang telah ditetapkan (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

Empat bakteri yang termasuk dalam kelompok *critical-priority bacteria* memiliki beberapa mekanisme resistensi terhadap antibiotik antara lain yaitu transfer gen resisten, produksi enzim, perubahan target kerja obat, mekanisme *efflux pump*, pembentukan *biofilm*, dan menurunkan permeabilitas membran (Meriyani *et al.*, 2021b; Pachori *et al.*, 2019; Pang *et al.*, 2019). Transfer gen yang dilakukan oleh bakteri dapat dilakukan melalui tiga mekanisme



yaitu, transformasi, transduksi, dan konjugasi. Dalam transformasi, bakteri akan mengambil fragmen *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang dilepaskan ke lingkungan dan memasukkan fragmen tersebut ke dalam gen mereka sendiri, sehingga akan terjadi perubahan sifat pada bakteri tersebut. Pada transduksi, transfer DNA pada bakteri lain terjadi dengan bantuan bakteriofag yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan sifat. Dalam konjugasi, proses transfer DNA yang terjadi akibat kontak fisik langsung antara sel bakteri donor dan sel bakteri penerima dengan bantuan pilus. Materi genetik akan berpindah dari sel bakteri donor ke sel bakteri penerima melalui pilus. Mekanisme ini dimiliki oleh keempat bakteri prioritas kritis (Pang *et al.*, 2019).



**Gambar 2.** Pola resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* terhadap antibiotik di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali periode 2017-2019. Keterangan: persentase >60%: tidak direkomendasikan; persentase 30-60%: dipertimbangkan; persentase <30%: direkomendasikan; ■ : *P. aeruginosa*; ■ : *K. pneumoniae*; ■ : *A. baumannii*; ■ : *E. coli*.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dapat terjadi melalui produksi enzim yang menginaktivasi atau memodifikasi antibiotik. Bakteri *A. baumannii* menghasilkan enzim pengubah aminoglikosida (AMEs), enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim beta laktamase AmpC, enzim *metallo beta lactamases* (MBLs), dan enzim *oxacillinase* (OXA) (Fair & Tor, 2014; Meriyani *et al.*, 2021b; Pachori *et al.*, 2019; Vázquez-López *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2022). Bakteri *K. pneumoniae* menghasilkan enzim beta laktamase AmpC, enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim *K. pneumoniae* karbapenemase (KPC), dan enzim asetilasi aminoglikosida (AAC) yang termasuk kedalam enzim pengubah aminoglikosida

(AMEs) (Molton *et al.*, 2013; Türkel *et al.*, 2018). Bakteri *E. coli* menghasilkan enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim beta laktamase AmpC, dan *metallo beta lactamases* (MBLs) (Fair & Tor, 2014; Li *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2022). Bakteri *P. aeruginosa* menghasilkan enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim *metallo beta lactamases* (MBLs), enzim beta laktamase AmpC, enzim asetilasi aminoglikosida (AAC), dan enzim *oxacillinase* (OXA) (Fair & Tor, 2014; Pang *et al.*, 2019).

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dapat terjadi karena bakteri dapat mengubah target kerja dari antibiotik, seperti yang dilakukan oleh *A. baumannii* dan *P. aeruginosa*. Mekanisme ini menyebabkan penurunan ikatan antibiotik pada sisi target dan antibiotik tidak dapat berikatan dengan target kerja obat yang sebenarnya (Zhu *et al.*, 2022). Selain itu, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* dan *E. coli* juga memiliki mekanisme *efflux pump* yang dapat mengeliminasi antibiotik apabila menembus membran sel (Fair & Tor, 2014; Pang *et al.*, 2019; Reygaert, 2018; Zhu *et al.*, 2022).

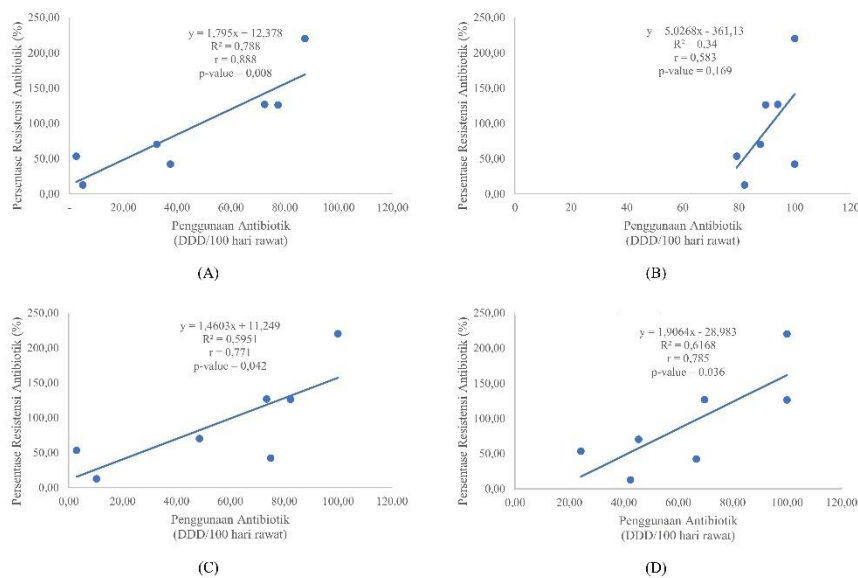
Mekanisme resistensi dengan membentuk *biofilm* dapat dilakukan oleh ke-empat bakteri prioritas kritis. *Biofilm* dibentuk dengan zat polimer ekstraseluler yang terdiri dari air, polisakarida, protein, asam nukleat, nutrisi, lipid dan metabolit lainnya. Polisakarida berperan dalam memberikan bentuk dan dukungan struktural pada *biofilm*. Terdapat tiga eksopolisakarida utama pada *biofilm*, yaitu 1) Polimer *b-1,6-N-asetil-D-glukosamin* (PGA) yang membantu pembentukan *biofilm* dengan mediasi adhesi sel ke sel dan keterikatan pada permukaan atau sebagai perekat yang menstabilkan *biofilm*; 2) Selulosa berperan dalam membentuk *biofilm* menjadi kaku; 3) Asam kolonat berperan dalam membentuk kapsul di sekitar sel bakteri dan melindungi sel dari kondisi lingkungan tertentu. Pembentukan *biofilm* ini menyebabkan bakteri tahan terhadap lingkungan yang ekstrim, antibiotik, dan racun lingkungan lainnya (Pang *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2016; Türkel *et al.*, 2018; Vázquez-López *et al.*, 2020).

Bakteri dapat memodifikasi membran luar atau dinding sel bakteri dengan menurunkan permeabilitasnya sehingga menimbulkan resistensi. Hal tersebut disebabkan karena rendahnya permeabilitas akan mengurangi penyerapan ke dalam sel dan menyulitkan antibiotik dalam menembus masuk ke dalam sel bakteri. Bakteri yang dapat menurunkan permeabilitas membrannya adalah *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* dan *P. aeruginosa* (Fair & Tor, 2014; Li *et al.*, 2019; Pachori *et al.*, 2019; Türkel *et al.*, 2018).

### **3.3. Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi**

Hasil analisis regresi linier yang dapat diamati pada Gambar 3 diketahui bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase

resistensi *E. coli*, *P. aeruginosa*, dan *K. pneumoniae* ( $p < 0,05$ ) pada pasien di ICU dengan kekuatan hubungan linear yang sangat kuat ( $r = 0,76-1,00$ ). *A. baumannii* tidak menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ) dengan kekuatan hubungan linier yang kuat ( $r = 0,583$ ). Kekuatan hubungan antar dua variabel diamati dari nilai “r”. Kekuatan hubungan linear yang sangat kuat memiliki nilai r pada rentang 0,76-1,00. Kekuatan hubungan linear yang kuat memiliki nilai r pada rentang 0,51-0,75 (Dahlan, 2013). Selain itu, dari nilai  $R^2$  diketahui bahwa tingkat penggunaan antibiotik sistemik pada pasien di ICU mempengaruhi peningkatan persentase resistensi terhadap antibiotik sebesar 78,8% pada *E. coli*, 61,68% pada *P. aeruginosa*, 59,51% pada *K. pneumoniae*, dan 34 pada *A. baumannii*.



**Gambar 3.** Diagram *scatter plot* hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU salah satu RSUD Bali, Indonesia. Keterangan: (A) *E. coli*; (B) *A. baumannii*; (C) *K. pneumoniae*; (D) *P. aeruginosa*.

Penelitian yang dilakukan di ICU, *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), *Bone Marrow Transplant Unit* (BMTU) pada enam rumah sakit di Korea menunjukkan bahwa tingkat penggunaan antibiotik (DDD) memiliki hubungan dengan tingkat resistensi pada empat bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik (Kim *et al.*, 2018). Penelitian *cross-sectional* pada 153 rumah sakit di China dengan data tahun 2014 melaporkan hasil yang serupa dengan penelitian ini yaitu, adanya hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan tingkat resistensi pada empat bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik karbapenem (Yang *et al.*, 2018).

Nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) pada keempat bakteri prioritas kritis yang tidak mencapai 100% menunjukkan bahwa terdapat faktor-faktor lain yang mempengaruhi persentase resistensi bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik selain dari tingkat penggunaan antibiotik. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi persentase resistensi bakteri dapat dijelaskan dari berbagai aspek, antara lain aspek mikrobiologi, aspek antibiotik yang digunakan, dan aspek metodologi

penelitian (Cunha, 2018; Cunha & Opal, 2018; Meriyani *et al.*, 2021a; Meriyani *et al.*, 2021b; Pang *et al.*, 2019).

### 3.3.1. Aspek mikrobiologi

Aspek mikrobiologi menjelaskan kemampuan untuk melakukan transfer gen pada bakteri lain dalam spesies yang sama maupun berbeda, membentuk *biofilm* dan juga enzim yang menginaktivasi atau memodifikasi antibiotik dimiliki oleh beberapa bakteri seperti *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *E. coli*. Transfer gen dapat mengakibatkan bakteri lain yang sebelumnya tidak resisten terhadap suatu antibiotik menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut karena memperoleh informasi resistensi dari bakteri yang telah membentuk sistem pertahanan untuk melawan antibiotik tersebut. Hal ini menyebabkan penyebaran resistensi menjadi sangat cepat dan meningkatkan persentase resistensi bakteri (Bengtsson-Palme *et al.*, 2018; Pang *et al.*, 2019). Sama seperti transfer gen yang dapat meningkatkan angka kejadian resistensi, pembentukan *biofilm* dan juga enzim yang menginaktivasi atau memodifikasi antibiotik juga dapat memicu terjadinya peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Hal itu dikarenakan kedua kemampuan bakteri tersebut merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang dimiliki oleh bakteri untuk melawan antibiotik (Dell'Annunziata *et al.*, 2021; Pachori *et al.*, 2019; Shamsizadeh *et al.*, 2017; Ventola, 2015).

### 3.3.2. Aspek antibiotik yang digunakan

Jenis antibiotik tertentu dapat digolongkan menjadi dua golongan berdasarkan “*resistance potential*”, yaitu antibiotik dengan *high resistance potential* dan *low resistance potential*. Antibiotik dengan *high resistance potential* merupakan antibiotik yang dapat menyebabkan resistensi bakteri walaupun digunakan dalam jumlah yang kecil selama *clinical trial* atau selama masa penggunaan dua tahun. Jenis antibiotik dengan *high resistance potential*, antara lain: seftazidim terhadap bakteri *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae*; siprofloksasin terhadap bakteri *E. coli* dan *P. aeruginosa*; gentamisin terhadap bakteri *P. aeruginosa*; serta kombinasi sulfametoksazol dan trimetoprim terhadap bakteri *E. coli*. Antibiotik dengan *low resistance potential* merupakan antibiotik yang kemampuannya rendah untuk menyebabkan resistensi bakteri walaupun digunakan dalam jumlah besar selama *clinical trial* atau selama masa penggunaan dua tahun. Jenis antibiotik dengan *low resistance potential*, antara lain: amoksisilin, sefepim, levofloksasin, amikasin, doksisisiklin, sefotaksim, piperasilin, dan meropenem (Cunha & Opal, 2018).

### 3.3.3. Aspek metodologi penelitian

Aspek metodologi penelitian merupakan salah satu aspek penting yang mempengaruhi hasil analisis selain aspek mikrobiologi dan jenis antibiotik yang digunakan. Desain penelitian

ekologikal memiliki kelemahan, yaitu data penelitian ekologikal tidak dapat mengamati data pada tingkat individu sehingga durasi paparan antibiotik pada setiap individu dalam populasi tidak dapat diketahui. Durasi paparan antibiotik tersebut dapat menyebabkan tekanan terhadap bakteri sehingga bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik (Munnangi & Boktor, 2017; Sedláková *et al.*, 2014).

#### 4. Kesimpulan

Tren penggunaan gentamisin, amikasin, dan siprofloksasin mengalami peningkatan sedangkan ampisilin, ampicillin-sulbaktam, seftazidim, dan meropenem mengalami penurunan. *Time series analysis* menunjukkan tren penggunaan antibiotik sistemik yang fluktuatif. Pola resistensi bakteri ditemukan bahwa *A. baumannii* masuk dalam dua kategori fenotipik yaitu, *carbNS\_Acine* dan *MDR\_Acine* sedangkan *Klebsiella pneumoniae* masuk dalam kategori *ESCklebsiella*. Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi tiga bakteri prioritas kritis (*E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa*), namun, tidak terdapat hubungan yang signifikan pada bakteri *A. baumannii*.

#### Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2022 dengan nomor kontrak 1435.20/E.4/FF-UNMAS/XII/2022.

#### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

#### Daftar Pustaka

- Al Mutair, A., Alhumaid, S., Al Alawi, Z., Zaidi, A. R. Z., Alzahrani, A. J., Al-Tawfiq, J. A., Al-Shammari, H., Rabaan, A. A., Khojah, O., dan Al-Omari, A. (2021). Five-Year Resistance Trends in Pathogens Causing Healthcare-Associated Infections at A Multi-Hospital Healthcare System in Saudi Arabia, 2015–2019. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 142–150.
- Amaha, N. D., Weldemariam, D. G., dan Berhe, Y. H. (2020). Antibiotic Consumption Study in Two Hospitals in Asmara From 2014 to 2018 Using WHO's Defined Daily Dose (DDD) Methodology. *PloS One*, 15(7), e0233275. <https://doi.org/doi.org/10.1371/journal.pone.0233275>
- Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., dan Larsson, D. G. J. (2018). Environmental Factors Influencing The Development and Spread of Antibiotic Resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(1), fux053.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Antimicrobial-Resistant Phenotype Definitions*. 1–3. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Disease. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/phenotype\\_definitions.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/phenotype_definitions.pdf)
- Collignon, P. C., Conly, J. M., Andremon, A., McEwen, S. A., Aidara-Kane, A., World Health Organization Advisory Group, dan Bogotá Meeting on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO-AGISAR). (2016). World Health Organization Ranking Of Antimicrobials According To Their Importance In Human Medicine: A Critical Step For Developing Risk Management Strategies To Control Antimicrobial Resistance From

- Food Animal Production. *Clinical Infectious Diseases*, 63(8), 1087–1093. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>
- Cunha, C. B. (2018). Antimicrobial Stewardship Programs (ASP): Perspective on Problems and Potential. *Rhode Island Medical Journal*, 101(5), 18–21.
- Cunha, C. B., dan Opal, S. M. (2018). Antibiotic Stewardship: Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. *Medical Clinics*, 102(5), 831–843.
- Dahlan, M. S. (2013). *Statistik Kedokteran dan Kesehatan*. Salemba Medika: Jakarta.
- Dell'Annunziata, F., Dell'Aversana, C., Doti, N., Donadio, G., Dal Piaz, F., Izzo, V., De Filippis, A., Galdiero, M., Altucci, L., dan Boccia, G. (2021). Outer Membrane Vesicles Derived from *Klebsiella pneumoniae* are A Driving Force for Horizontal Gene Transfer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8732.
- Fadlilah, U., Hasmono, D., Wibisono, Y. A., Melinda, M., Airlangga, U., dan Hospital, M. W. (2016). Antibioqram Study and Antibiotic Use Evaluation Using Gyssen Method in Patients with Diabetic Foot. *Folia Medica Indonesiana*, 52(3), 198–208.
- Fair, R. J., dan Tor, Y. (2014). Antibiotics and Bacterial Resistance in The 21st Century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 6, PMC-S14459.
- Fatmah, S., Aini, S. R., dan Pratama, I. S. (2019). Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Tahun Pertama Bersama (TPB) tentang Penggunaan Antibiotik dalam Swamedikasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 200. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.200-205.2019>
- Francisco, E. M. (2018). Fluoroquinolone and Quinolone Antibiotics: PRAC Recommends New Restrictions on Use Following Review of Disabling Potentially Long-Lasting Side Effects. *European Medicines Agency*. (23 December 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>).
- Gaşpar, C.-M., Csiszter, L. T., Lăzărescu, C. F., Țibru, I., Pentea, M., dan Butnariu, M. (2021). Antibiotic Resistance Among *Escherichia coli* Isolates From Hospital Wastewater Compared To Community Wastewater. *Water*, 13(23), 3449.
- Hodoșan, V., Daina, C. M., Zaha, D. C., Cotrău, P., Vladu, A., Pantiș, C., Dorobanțu, F. R., Negrău, M., Maghiar, A., dan Daina, L. G. (2022). Pattern of Antibiotic Use in the Perinatal Period in a Public University Hospital in Romania. *Medicina*, 58(6), 772.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia 2019*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, B., Kim, Y., Hwang, H., Kim, J., Kim, S.-W., Bae, I.-G., Choi, W. S., Jung, S. I., Jeong, H. W., dan Pai, H. (2018). Trends and Correlation Between Antibiotic Usage And Resistance Pattern Among Hospitalized Patients At University Hospitals in Korea, 2004 to 2012: A nationwide multicenter study. *Medicine*, 97(51). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013719>
- Kiponza, R., Balandya, B., Majigo, M. V, dan Matee, M. (2019). Laboratory Confirmed Puerperal Sepsis in A National Referral Hospital In Tanzania: Etiological Agents And Their Susceptibility To Commonly Prescribed Antibiotics. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1–7.
- Lee, M.-C., Lu, C.-H., Lee, W.-Y., dan Lee, C.-M. (2021). Correlation Between Nosocomial Carriage of Vancomycin-Resistant Enterococci And Antimicrobial Use in Taiwan. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(3), 1131.
- Li, M., Liu, Q., Teng, Y., Ou, L., Xi, Y., Chen, S., dan Duan, G. (2019). The Resistance Mechanism of *Escherichia coli* Induced by Ampicillin in Laboratory. *Infection and Drug Resistance*, 2853–2863.
- Luyt, C.-E., Bréchet, N., Trouillet, J.-L., dan Chastre, J. (2014). Antibiotic Stewardship in The Intensive Care Unit. *Critical Care*, 18(5), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>

- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., dan Adrianta, K. A. (2021a). Antibiotic Consumption and Resistance Pattern of 3 Coagulase-Negative Staphylococci Species: An Ecological Study. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 251–257. <https://doi.org/10.22146/ijp.1154>
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., Sutariani, N. W., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. (2021b). Penggunaan dan Resistensi Antibiotik di Instalasi Rawat Intensif Rumah Sakit Umum Daerah di Bali: Studi Ekologikal selama 3 Tahun. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 10(3).
- Molton, J. S., Tambyah, P. A., Ang, B. S. P., Ling, M. L., dan Fisher, D. A. (2013). The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia. *Clinical Infectious Diseases*, 56(9), 1310–1318.
- Munnangi, S., dan Boktor, S. W. (2017). *Epidemiology of Study Design*. Statpearls Publishing: Treasure Island. <https://www.statpearls.com/>
- Pachori, P., Gothwal, R., dan Gandhi, P. (2019). Emergence of Antibiotic Resistance *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit; A Critical Review. *Genes & Diseases*, 6(2), 109–119.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.-J., dan Cheng, Z. (2019). Antibiotic Resistance In *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms And Alternative Therapeutic Strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1), 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Pechijareva-Sadikarijo, I., Naumovska, Z., Petrovski, O., Stavrikj, K., dan Balkanov, T. (2020). Antibiotic Consumption in Hospitalized Children at the University Clinic for Pediatric Diseases–Skopje. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(E), 405–410.
- Popović, R., Tomić, Z., Tomas, A., Anđelić, N., Vicković, S., Jovanović, G., Bukumirić, D., Horvat, O., dan Sabo, A. (2020). Five-Year Surveillance and Correlation of Antibiotic Consumption and Resistance of Gram-Negative Bacteria at An Intensive Care Unit in Serbia. *Journal of Chemotherapy*, 32(6), 294–303. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1755588>
- Reygaert, W. C. (2018). An Overview Of The Antimicrobial Resistance Mechanisms Of Bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482.
- Rezaie, A., Pimentel, M., dan Rao, S. S. (2016). How To Test And Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: An Evidence-Based Approach. *Current Gastroenterology Reports*, 18(2), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0482-9>
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. (2022). Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107–121. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>
- Sankar, A., Swanson, K. M., Zhou, J., Jena, A. B., Ross, J. S., Shah, N. D., dan Karaca-Mandic, P. (2021). Association of Fluoroquinolone Prescribing Rates With Black Box Warnings From The US Food And Drug Administration. *JAMA Network Open*, 4(12), e2136662–e2136662.
- Sedláková, M. H., Urbánek, K., Vojtová, V., Suchánková, H., Imwensi, P., dan Kolář, M. (2014). Antibiotic Consumption And Its Influence On The Resistance In Enterobacteriaceae. *BMC Research Notes*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-454>
- Shamsizadeh, Z., Nikaeen, M., Nasr Esfahani, B., Mirhoseini, S. H., Hatamzadeh, M., dan Hassanzadeh, A. (2017). Detection of Antibiotic Resistant *Acinetobacter baumannii* In Various Hospital Environments: Potential Sources For Transmission Of Acinetobacter Infections. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22, 1–7.
- Sharma, G., Sharma, S., Sharma, P., Chandola, D., Dang, S., Gupta, S., dan Gabrani, R. (2016). *Escherichia coli* Biofilm: Development And Therapeutic Strategies. *Journal of Applied Microbiology*, 121(2), 309–319.

- Tao, H., Wang, J., Li, L., Zhang, H.-Z., Chen, M.-P., dan Li, L. (2017). Incidence and Antimicrobial Sensitivity Profiles Of Normal Conjunctiva Bacterial Flora In The Central Area Of China: A Hospital-Based Study. *Frontiers in Physiology*, 8, 363. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00363>
- Tran, P. T., Antonelli, P. J., Hincapie-Castillo, J. M., dan Winterstein, A. G. (2021). Association of US Food and Drug Administration Removal Of Indications For Use Of Oral Quinolones With Prescribing Trends. *JAMA Internal Medicine*, 181(6), 808–816.
- Türkel, İ., Yıldırım, T., Yazgan, B., Bilgin, M., dan Başbulut, E. (2018). Relationship Between Antibiotic Resistance, Efflux Pumps, And Biofilm Formation In Extended-Spectrum B-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Chemotherapy*, 30(6–8), 354–363.
- Vázquez-López, R., Solano-Gálvez, S. G., Juárez Vignon-Whaley, J. J., Abello Vaamonde, J. A., Padró Alonzo, L. A., Rivera Reséndiz, A., Muleiro Álvarez, M., Vega López, E. N., Franyuti-Kelly, G., dan Álvarez-Hernández, D. A. (2020). *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge For Clinicians. *Antibiotics*, 9(4), 205.
- Ventola, C. L. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes And Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277.
- Versporten, A., Zarb, P., Caniaux, I., Gros, M. F., Drapier, N., Miller, M., Jarlier, V., Nathwani, D., Goossens, H., the Global-PPS network. (2018). Antimicrobial Consumption And Resistance In Adult Hospital Inpatients In 53 Countries: Results Of An Internet-Based Global Point Prevalence Survey. *The Lancet Global Health*, 6(6), e619–e629. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4)
- World Health Organization. (2016). *World Health Statistics 2016: Monitoring Health For The Sdgs Sustainable Development Goals*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2017). *WHO Publishes List Of Bacteria For Which New Antibiotics Are Urgently Needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- World Health Organization. (2018). *WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption*. World Health Organization
- World Health Organization. (2019). *Critically Important Antimicrobials For Human Medicine*. World Health Organization
- Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., dan Xiao, Y. (2018). Association between Antibiotic Consumption And The Rate Of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria From China Based On 153 Tertiary Hospitals Data In 2014. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–7.
- Zhu, Y., Huang, W. E., dan Yang, Q. (2022). Clinical Perspective Of Antimicrobial Resistance In Bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 735–746.
- Ziglam, H., Elahmer, O., Amri, S., Shareef, F., Grera, A., Labeeb, M., dan Zorgani, A. (2012). Antimicrobial Resistance Patterns Among *Acinetobacter baumannii* Isolated From Burn Intensive Care Unit In Tripoli, Libya. *International Arabic Journal of Antimicrobial Agents*, 2(3), 1–5. <https://doi.org/10.3823/716>

