

SKRIPSI

**POLA KEPEKAAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* DAN
ESCHERICHIA COLI PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM*
 β -LACTAMASE DAN RESISTEN KARBAPENEM PADA
PASIEN RAWAT INAP DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG PERIODE JULI 2022-JUNI 2023**



CUT FATHIYAH ZAHRAH

04011282025122

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

SKRIPSI

**POLA KEPEKAAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* DAN
ESCHERICHIA COLI PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM*
β-LACTAMASE DAN RESISTEN KARBAPENEM PADA
PASIEN RAWAT INAP DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG PERIODE JULI 2022-JUNI 2023**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



CUT FATHIYAH ZAHRAH

04011282025122

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN

POLA KEPEKAAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* DAN *ESCHERICHIA COLI* PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM* β -LACTAMASE DAN RESISTEN KARBAPENEM PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JULI 2022-JUNI 2023

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:
Cut Fathiyah Zahrah
04011282025122

Palembang, 12 Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Erizka Rivani, M.Ked.Klin, Sp. MK
NIP. 199112292015042001
Pembimbing II

Msy. Farah Diba, S.Si., M.Biomed
NIP. 199406172019032020
Penguji I

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed
NIP. 199312262022032012
Penguji II

dr. Ella Amalia, M. Kes
NIP. 198410142010122007

Mengetahui,
Ketua Program Studi Wakil Dekan I
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* Penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* dan Resisten Karbapenem pada Pasien Rawat Inap di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal

Palembang, 12 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Erizka Rivani, M.Ked.Klin, Sp. MK

NIP. 199112292015042001

Pembimbing II

Msy. Farah Diba, S.Si., M.Biomed

NIP. 199406172019032020

Penguji I

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed

NIP. 199312262022032012

Penguji II

dr. Ella Amalia, M. Kes

NIP. 198410142010122007

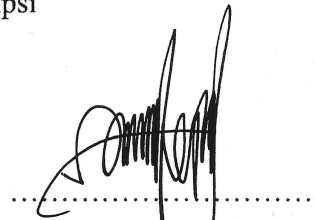
Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I

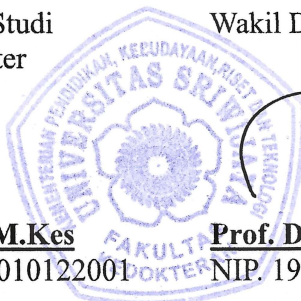



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001



12 Des 2023



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Cut Fathiyah Zahrah
NIM : 04011282025122
Judul : Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*
Penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* dan Resistensi
Karbapenem pada Pasien Rawat Inap di RSUP Dr. Mohammad
Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 4 Desember 2023



Cut Fathiyah Zahrah

ABSTRAK

POLA KEPEKAAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* DAN *ESCHERICHIA COLI* PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE* DAN RESISTEN KARBAPENEM PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JULI 2022-JUNI 2023

(Cut Fathiyah Zahrah, 4 Desember 2023, 123 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* adalah bakteri Gram negatif dari famili Enterobacteriaceae yang menyebabkan banyak infeksi, baik *hospital-acquired infections* (HAIs) maupun *community-acquired infections*. Prevalensi resistensi bakteri tersebut semakin meningkat, termasuk resistensi terhadap antibiotik golongan karbapenem dan sefalosporin spektrum luas. Resistensi terhadap antibiotik mempersulit terapi dan meningkatkan mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kepekaan *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL dan resisten karbapenem terhadap antibiotik.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data laboratorium dan data rekam medis periode Juli 2022-Juni 2023 di Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Data dianalisis menggunakan *Microsoft Office Excel* 2019 dan program statistik *IBM Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 23 dan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Hasil: Terdapat 587 isolat *K. pneumoniae* dan 506 isolat *E. coli* penghasil ESBL atau resisten karbapenem. Prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, yaitu ESBL-*K. pneumoniae* (53,6%), ESBL-*E. coli* (72,1%), CRE-*K. pneumoniae* (8%), CRE-*E. coli* (1,8%), ESBL-CRE-*K. pneumoniae* (2%), dan ESBL-CRE-*E. coli* (1%). Berdasarkan pola kepekaan, isolat penghasil ESBL sensitif terhadap antibiotik golongan karbapenem, amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin. Isolat CRE sensitif terhadap amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin. Isolat ESBL-CRE sensitif terhadap amikasin dan tigesiklin.

Kesimpulan: Prevalensi isolat Enterobacteriaceae penghasil ESBL atau resisten karbapenem paling tinggi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023 adalah ESBL-*E. coli* (72,1%), yang sensitif terhadap piperasilin/tazobaktam, golongan karbapenem, amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin.

Kata kunci: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ESBL, CRE

ABSTRACT

SUSCEPTIBILITY PATTERN OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND *ESCHERICHIA COLI* PRODUCING EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE AND CARBAPENEM RESISTANT IN HOSPITALIZED PATIENTS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD OF JULY 2022-JUNE 2023

(Cut Fathiyah Zahrah, December 4th 2023, 123 pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* are Gram-negative bacteria from the Enterobacteriaceae family which cause many infections, both hospital-acquired infections (HAIs) and community-acquired infections. The prevalence of resistance to these bacteria is increasing, including resistance to carbapenems and broad-spectrum cephalosporins. Resistance to antibiotics complicates therapy and increases mortality. This study aims to determine the sensitivity pattern of *K. pneumoniae* and *E. coli* producing ESBL and carbapenem resistance to antibiotics.

Method: This research is a descriptive observational study with a cross-sectional design using laboratory data and medical record data period of July 2022-June 2023 at the Central Laboratory Installation and Medical Record Installation of RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang which met the inclusion criteria and do not meet the exclusion criteria. Data were analyzed using Microsoft Office Excel 2019 and the IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 statistical program and presented in the form of tables and narratives.

Result: There were 587 *K. pneumoniae* isolates and 506 *E. coli* isolates producing ESBL or carbapenem-resistant. Prevalence of *K. pneumoniae* and *E. coli* in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, namely ESBL-*K. pneumoniae* (53.6%), ESBL-*E. coli* (72.1%), CRE-*K. pneumoniae* (8%), CRE-*E. coli* (1.8%), ESBL-CRE-*K. pneumoniae* (2%), and ESBL-CRE-*E. coli* (1%). Based on the susceptibility pattern, ESBL-producing isolates were sensitive to antibiotics from the carbapenem group, amikacin, nitrofurantoin, and tigecycline. The CRE isolate was sensitive to amikacin, nitrofurantoin, and tigecycline. ESBL-CRE isolates were sensitive to amikacin and tigecycline.

Conclusion: The most prevalent ESBL-producing or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period July 2022-June 2023 was ESBL-*E. coli* (72.1%), which was sensitive to piperacillin/tazobactam, carbapenems, amikacin, nitrofurantoin, and tigecycline.

Keyword: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ESBL, CRE

RINGKASAN

POLA KEPEKAAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* DAN *ESCHERICHIA COLI* PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE* DAN RESISTEN KARBAPENEM PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JULI 2022-JUNI 2023

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 4 Desember 2023

Cut Fathiyah Zahrah; Dibimbing oleh dr. Erizka Rivani, M.Ked.Klin, Sp.MK dan Msy. Farah Diba, S.Si., M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx +123 halaman, 13 tabel, 5 gambar, 7 lampiran

Klebsiella pneumoniae dan *Escherichia coli* adalah bakteri Gram negatif dari famili Enterobacteriaceae yang menyebabkan banyak infeksi, baik *hospital-acquired infections* (HAIs) maupun *community-acquired infections*. Prevalensi resistensi bakteri tersebut semakin meningkat, termasuk resistensi terhadap karbapenem dan dengan menghasilkan ESBL. Lini pertama dalam mengobati infeksi berat akibat bakteri penghasil ESBL adalah dengan karbapenem, tetapi resistensi terhadap karbapenem juga cenderung meningkat. Resistensi terhadap antibiotik mempersulit terapi dan meningkatkan mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kepekaan *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL dan resisten karbapenem pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data laboratorium dan data rekam medis periode Juli 2022-Juni 2023 di Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Data dianalisis menggunakan *Microsoft Office Excel 2019* dan program statistik *IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versi 22 dan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Terdapat 587 isolat *K. pneumoniae* dan 506 isolat *E. coli* penghasil ESBL atau resisten karbapenem. Prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang, yaitu ESBL-*K. pneumoniae* (53,6%), ESBL-*E. coli* (72,1%), CRE-*K. pneumoniae* (8%), CRE-*E. coli* (1,8%), ESBL-CRE-*K. pneumoniae* (2%), dan ESBL-CRE-*E. coli* (1%). ESBL-*K. pneumoniae* ditemukan paling banyak pada lansia, laki-laki, diagnosis keluar pneumonia, berasal dari ruang rawat non-intensif penyakit dalam, spesimen sputum. CRE-*K. pneumoniae* ditemukan paling banyak neonatus, laki-laki, diagnosis keluar sepsis, berasal dari ruang rawat non-intensif anak, spesimen darah. ESBL-*E. coli* paling banyak ditemukan pada kelompok usia dewasa, perempuan,

diagnosis keluar infeksi luka dan ulkus, berasal dari ruang rawat non-intensif penyakit dalam, spesimen urin. CRE-*E. coli* paling banyak ditemukan pada kelompok usia dewasa, diagnosis keluar infeksi luka dan ulkus, spesimen sputum. Pasien asal isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL atau resisten karbapenem paling banyak dengan diagnosis masuk non-infeksi dan bukan pasien rujukan. Isolat Enterobacteriaceae penghasil ESBL resisten terhadap golongan β -laktam atau kombinasinya dengan β -laktamase inhibitor selain golongan karbapenem, serta golongan lain, meliputi ampisilin, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, seftazidim, seftriakson, sefepim dan aztreonam, sensitif terhadap ertapenem, meropenem, amikasin, dan tigesiklin. Isolat CRE resisten terhadap golongan β -laktam, kombinasi β -laktam/ β -laktamase inhibitor, amikasin, gentamisin, dan trimetoprim/sulfametoksazol, sensitif terhadap tigesiklin. Isolat ESBL-CRE resisten terhadap golongan β -laktam, termasuk karbapenem, kombinasi β -laktam/ β -laktamase inhibitor, siprofloksasin, nitrofurantoin, dan trimetoprim/sulfametoksazol, sensitif terhadap amikasin dan tigesiklin.

Kata kunci: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ESBL, CRE

SUMMARY

SUSCEPTIBILITY PATTERN OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND *ESCHERICHIA COLI* PRODUCING EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE AND CARBAPENEM RESISTANT IN HOSPITALIZED PATIENTS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD OF JULY 2022-JUNE 2023

Scientific paper in the form of Thesis, December 4th 2023

Cut Fathiyah Zahrah; supervised by dr. Erizka Rivani, M.Ked.Klin, Sp.MK and Msy. Farah Diba, S.Si., M.Biomed

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xx +123 pages, 13 tables, 5 pictures, 7 attachments

Klebsiella pneumoniae and *Escherichia coli* are Gram-negative bacteria from the Enterobacteriaceae family that cause many infections, both hospital-acquired infections (HAIs) and community-acquired infections. The prevalence of bacterial resistance is increasing, including resistance to carbapenem and the production of ESBL. The first line of treating severe infections caused by ESBL-producing bacteria is with carbapenem, but resistance to carbapenem is also likely to increase. Resistance to antibiotics complicates therapy and increases mortality. This study aims to determine the sensitivity patterns of ESBL-producing and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in hospitalized patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang period of July 2022-June 2023.

This research is a descriptive observational study with a cross-sectional design using laboratory data and medical record data for the period July 2022-June 2023 at the Central Laboratory Installation and Medical Records Installation at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang which met the inclusion criteria and had no exclusion criteria. Data were analyzed using Microsoft Office Excel 2019 and the IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 statistical program and presented in the form of tables and narratives.

There were 587 *K. pneumoniae* isolates and 506 *E. coli* isolates producing ESBL or carbapenem-resistant. Prevalence of *K. pneumoniae* and *E. coli* in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, namely ESBL-*K. pneumoniae* (53.6%), ESBL-*E. coli* (72.1%), CRE-*K. pneumoniae* (8%), CRE-*E. coli* (1.8%), ESBL-CRE-*K. pneumoniae* (2%), and ESBL-CRE-*E. coli* (1%). ESBL-*K. pneumoniae* was found most often in the elderly, men, discharge diagnosis of pneumonia, comes from non-intensive internal medicine wards, sputum specimens. CRE-*K. pneumoniae* was found most often in neonates, men, discharge diagnosis of sepsis, originating from pediatric non-intensive care wards, blood

specimens. ESBL-*E. coli* was most commonly found in the adult age group, women, discharge diagnosis of wound and ulcers infections, comes from non-intensive internal medicine wards, urine specimens. CRE-*E. coli* was most commonly found in the adult age group, discharge diagnosis of wound and ulcers infections, sputum specimens. Most patients from ESBL-producing or carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates were diagnosed with non-infectious diseases and were not referred patients. ESBL-producing Enterobacteriaceae isolates were resistant to β -lactams or their combination with β -lactamase inhibitors other than carbapenems, as well as other groups, including ampicillin, ampicillin/sulbactam, cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime and aztreonam, sensitive to ertapenem, meropenem, amikacin, and tigecycline. The CRE isolates were resistant to β -lactams, a combination of β -lactams/ β -lactamase inhibitors, amikacin, gentamicin, and trimethoprim/sulfamethoxazole, sensitive to tigecycline. ESBL-CRE isolates were resistant to β -lactams, including carbapenems, combination β -lactam/ β -lactamase inhibitors, ciprofloxacin, nitrofurantoin, and trimethoprim/sulfamethoxazole, sensitive to amikacin and tigecycline.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ESBL, CRE

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya sehingga skripsi dengan judul “Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* Penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* dan Resisten Karbapenem pada Pasien Rawat Inap di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023” mampu diselesaikan sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penyelesaian tugas akhir ini tidak lepas dari adanya bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat, terutama kepada:

1. dr. Erizka Rivani, M.Ked.Klin, Sp.MK dan Ibu Msy. Farah Diba, S.Si., M.Biomed selaku pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan masukan selama penyusunan skripsi ini.
2. dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed dan dr. Ella Amalia, M. Kes selaku penguji I dan II yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Keluarga tercinta, ayah, bunda, yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan materi dan emosional.
4. Sahabat-sahabat saya yang selalu memberi dukungan dan membantu dalam penyelesaian proposal ini.

Skripsi ini tidak luput dari kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan guna perbaikan skripsi ini. Semoga hasil akhir dari skripsi yang didahului dengan pengajuan proposal ini dapat memberi manfaat kepada pembaca.

Palembang, 4 Desember 2023

Cut Fathiyah Zahrah

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Cut Fathiyah Zahrah
NIM : 04011282025122
Judul : Pola Kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*
Penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* dan Resisten
Karbapenem pada Pasien Rawat Inap di RSUP DR. Mohammad
Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 4 Desember 2023

Cut Fathiyah Zahrah

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| HALAMAN PERSETUJUAN..... | ii |
| HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS | iv |
| ABSTRAK..... | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| RINGKASAN | vii |
| SUMMARY | ix |
| KATA PENGANTAR..... | xi |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI | xii |
| DAFTAR ISI..... | xiii |
| DAFTAR TABEL..... | xvii |
| DAFTAR GAMBAR | xviii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xix |
| DAFTAR SINGKATAN | xx |
| | |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 4 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 4 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 5 |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis..... | 5 |
| 1.4.2. Manfaat Praktis..... | 5 |
| | |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| 2.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> | 6 |
| 2.1.1. Taksonomi, Morfologi, dan Identifikasi | 6 |
| 2.1.2. <i>Susceptible Host</i> | 7 |
| 2.1.3. Faktor Virulensi <i>K. pneumoniae</i> | 9 |
| 2.1.4. Faktor Virulensi <i>E. coli</i> | 12 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.5. Reservoir..... | 14 |
| 2.1.6. Transmisi <i>K. pneumoniae</i> dan <i>E. coli</i> di Rumah Sakit | 15 |
| 2.1.7. Manifestasi Klinis..... | 16 |
| 2.1.8. Tatalaksana..... | 19 |
| 2.2. Resistensi Antibiotik..... | 22 |
| 2.2.1. Definisi Antibiotik | 22 |
| 2.2.2. Penyebab Resistensi Antibiotik | 23 |
| 2.2.3. Klasifikasi dan Transmisi Resistensi Antibiotik..... | 23 |
| 2.2.4. Mekanisme Resistensi Antibiotik | 24 |
| 2.2.5. Mekanisme Resistensi Antibiotik pada Enterobacteriaceae | 27 |
| 2.3. Uji Kepekaan Antimikroba (<i>Antimicrobial Susceptibility Testing/AST</i>) 29 | |
| 2.3.1. <i>Dilution Method</i> | 30 |
| 2.3.2. <i>Disk Diffusion Susceptibility Tests</i> | 31 |
| 2.3.3. Metode Gradien Antimikroba | 31 |
| 2.3.4. Metode Otomatis | 31 |
| 2.4. ESBL-Producing Enterobacteriaceae..... | 32 |
| 2.4.1. Definisi dan Epidemiologi..... | 32 |
| 2.4.2. Tes Skrining dan Konfirmasi ESBL | 33 |
| 2.5. <i>Carbapenem-Resistant</i> Enterobacteriaceae | 34 |
| 2.5.1. Definisi dan Epidemiologi..... | 34 |
| 2.5.2. MIC dan Diameter Zona Hambat Karbapenem..... | 35 |
| 2.6. Kerangka Teori | 36 |
| BAB 3 METODE PENELITIAN..... | 37 |
| 3.1. Jenis Penelitian | 37 |
| 3.2. Waktu dan Tempat Penelitian | 37 |
| 3.3. Populasi dan Sampel..... | 37 |
| 3.3.1. Populasi | 37 |
| 3.3.2. Sampel | 37 |
| 3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 38 |
| 3.4. Variabel Penelitian..... | 38 |
| 3.5. Definisi Operasional..... | 39 |
| 3.6. Cara Pengumpulan Data | 42 |
| 3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data..... | 42 |
| 3.8. Alur Kerja Penelitian | 43 |

| | |
|---|----|
| BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 44 |
| 4.1. Hasil..... | 44 |
| 4.1.1. Prevalensi Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem | 44 |
| 4.1.2. Karakteristik Demografi Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 45 |
| 4.1.3. Distribusi Diagnosis Masuk Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 46 |
| 4.1.4. Distribusi Diagnosis Keluar Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 47 |
| 4.1.5. Distribusi Ruang Perawatan Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 50 |
| 4.1.6. Distribusi Lama Rawat Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella.pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 51 |
| 4.1.7. Distribusi Status Rujukan Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 52 |
| 4.1.8. Distribusi Jenis Spesimen Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 53 |
| 4.1.9. Pola Kepekaan Isolat ESBL, CRE, dan ESBL-CRE <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> pada Pasien Rawat Inap | 54 |
| 4.2. Pembahasan | 59 |
| 4.2.1. Prevalensi..... | 59 |
| 4.2.2. Karakteristik Demografi | 61 |
| 4.2.3. Diagnosis Masuk | 63 |
| 4.2.4. Diagnosis Keluar | 64 |
| 4.2.5. Ruang Rawat..... | 64 |
| 4.2.6. Lama Rawat | 65 |
| 4.2.7. Status Rujukan..... | 65 |
| 4.2.8. Jenis Spesimen..... | 67 |
| 4.2.9. Pola Kepekaan | 68 |
| 4.3. Keterbatasan Penelitian | 71 |

| | |
|----------------------|-----|
| BAB 5 PENUTUP | 73 |
| 5.1. Kesimpulan..... | 73 |
| 5.2. Saran..... | 75 |
| DAFTAR PUSTAKA | 76 |
| LAMPIRAN..... | 88 |
| RIWAYAT HIDUP | 123 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|----------------|
| 2.1 MIC ($\mu\text{g/mL}$) dan diameter zona hambat (mm) untuk skrining dan konfirmasi fenotipe ESBL-Enterobacteriaceae | 34 |
| 2.2 MIC ($\mu\text{g/mL}$) dan diameter zona hambat (mm) untuk CRE..... | 35 |
| 3.1 Definisi Operasional..... | 39 |
| 4.1 Prevalensi ESBL, CRE, ESBL-CRE <i>K. pneumoniae</i> dan <i>E. coli</i> pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Juli 2022-Juni 2023..... | 45 |
| 4.2 Karakteristik Demografi Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella.pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem | 46 |
| 4.3 Diagnosis Masuk Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem | 47 |
| 4.4 Diagnosis Keluar Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella.pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 49 |
| 4.5 Ruang Perawatan Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella.pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 51 |
| 4.6 Lama Rawat Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem | 52 |
| 4.7 Status Rujukan Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem | 53 |
| 4.8 Distribusi Jenis Spesimen Pasien Rawat Inap dengan Infeksi <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan <i>Escherichia coli</i> Penghasil <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> dan Resisten Karbapenem..... | 54 |
| 4.9 Pola Kepekaan <i>K. pneumoniae</i> pada Pasien Rawat Inap | 56 |
| 4.10 Pola Kepekaan <i>E. coli</i> pada Pasien Rawat Inap..... | 58 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|----------------|
| 2.1 <i>Flow chart</i> Identifikasi Enterobacteriaceae | 7 |
| 2.2 Faktor Virulensi Utama pada <i>classical K. pneumoniae</i> dan <i>hypervirulent K. pneumoniae</i> | 9 |
| 2.3 Mekanisme resistensi antibiotik..... | 25 |
| 2.4 Mekanisme resistensi karbapenem..... | 28 |
| 2.5 Bagan Kerangka Teori..... | 36 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|----------------|
| 1. Hasil Output SPSS | 88 |
| 2. Sertifikat Kelayakan Etik | 116 |
| 3. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya | 117 |
| 4. Surat Izin Penelitian RSMH..... | 118 |
| 5. Surat Selesai Penelitian RSMH..... | 119 |
| 6. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme | 120 |
| 7. Lembar Konsultasi | 121 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|---|
| cKP | : <i>Classical Klebsiella pneumoniae</i> |
| CDL | : <i>Catheter double lumen</i> |
| CLSI | : <i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i> |
| CRE | : <i>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i> |
| CVCU | : <i>Cardiovascular Care Unit</i> |
| ESBL | : <i>Extended spectrum beta-lactamase</i> |
| EUCAST | : <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> |
| ExPEC | : <i>Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli</i> |
| GICU | : <i>General Intensive Care Unit</i> |
| HAI | : <i>Hospital-acquired infection</i> |
| hvKP | : <i>Hypervirulent Klebsiella pneumoniae</i> |
| IPEC | : <i>Intestinal Pathogenic Escherichia coli</i> |
| ISK | : Infeksi saluran kemih |
| LPS | : Lipopolisakarida |
| MIC | : <i>Minimum inhibitory concentration</i> |
| NHCU | : <i>Neuro High Care Unit</i> |
| NICU | : <i>Neonatus Intensive Care Unit</i> |
| PBP | : <i>Penicillin binding protein</i> |
| PICU | : <i>Pediatric Intensive Care Unit</i> |
| SDD | : <i>Susceptible dose dependent</i> |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Enterobacteriaceae adalah famili basil Gram negatif yang sering terisolasi dari pemeriksaan kultur di laboratorium mikrobiologi klinik. Enterobacteriaceae termasuk bakteri tersering penyebab penyakit infeksi.¹ Beberapa genus dari famili Enterobacteriaceae mampu menyebabkan *hospital-acquired infection* (HAIs).² Berdasarkan data yang diperoleh dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) *National Healthcare Safety Network* (NHSN) pada 2017, Enterobacteriaceae merupakan penyebab *central line-associated bloodstream infections* (CLABSI) terbanyak pada bangsal dewasa dan bangsal pediatrik, yaitu sebanyak 23% dari 7.282 pasien pada bangsal dewasa dan 31% dari 636 pasien pada bangsal pediatrik.³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar, dari 7.392 isolat bakteri yang diidentifikasi dari sampel klinis, *Escherichia coli* (17%) dan *Klebsiella pneumoniae* (10%) termasuk dalam 5 bakteri terbanyak penyebab infeksi, dengan *E. coli* menempati urutan pertama dan *K. pneumoniae* menempati urutan ke-4.⁴ Hasil penelitian oleh Le *et al.* menunjukkan terdapat 25,9% kejadian *hospital-acquired infections*, 51,5% kejadian *healthcare-associated infections*, dan 22,6% kejadian *community-acquired infections* dari 379 pasien dengan infeksi *K. pneumoniae*.⁵

Resistensi antibiotik terjadi apabila bakteri penyebab infeksi dapat bertahan hidup setelah terpapar antibiotik yang dalam kondisi normal seharusnya dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri tersebut. Akibatnya, bakteri yang bertahan hidup dapat memperbanyak diri dan membagikan mekanisme resistensinya dengan bakteri lain yang belum terpapar antibiotik.⁶ Hal ini menjadi salah satu masalah kesehatan global bahkan memasuki ranah sosial. Infeksi yang semakin sulit diobati akibat resistensi antibiotik akan menyebabkan durasi pengobatan yang memanjang dan meningkatkan mortalitas sehingga menjadi beban ekonomi keluarga dan masyarakat.⁷

WHO telah mempublikasikan daftar patogen prioritas dengan Enterobacteriaceae (meliputi *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* dan *Proteus*) tergolong ke dalam kelompok kritis untuk dilakukan pengembangan terhadap antibiotik baru karena kejadian *multidrug-resistant* (MDR) yang tinggi.⁸ Prioritas tersebut sejalan dengan laporan dari *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS) pada 2021 mengenai frekuensi kejadian resistensi berdasarkan spesimen. Pada spesimen darah, kejadian resistensi ditemukan pada *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*, sedangkan pada spesimen urin ditemukan pada *E. coli*, *K. pneumoniae*.⁹ Golongan sefalosporin dan karbapenem menjadi pilihan tatalaksana infeksi berat akibat Enterobacteriaceae, seperti MDR *E. coli* dan MDR *K. pneumoniae*. Namun, kejadian resistensi antibiotik yang meningkat menjadi masalah dalam pemilihan tatalaksana menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas.¹⁰ Tingkat mortalitas pada pasien rawat inap dengan infeksi *carbapenem-resistant* Enterobacteriaceae (CRE) sebesar 42,30% dari 1668 pasien.¹¹

Salah satu mekanisme resistensi Enterobacteriaceae terhadap antibiotik terjadi akibat produksi *extended-spectrum β -lactamase* (ESBL).¹² Bakteri Gram negatif penghasil ESBL dapat ditemukan di rumah sakit dan komunitas.¹³ Terapi lini pertama dalam mengobati infeksi berat oleh bakteri penghasil ESBL adalah dengan karbapenem.¹⁴ Namun, pengobatan baru untuk bakteri resisten menyebabkan masalah baru, yaitu munculnya bakteri resisten karbapenem.¹⁵ Tersedia beberapa antibiotik yang dapat menjadi pilihan untuk *E. coli* dan *K. pneumoniae* resisten karbapenem. Namun, telah dilaporkan kejadian resistensi *E. coli* dan *K. pneumoniae* yang meningkat terhadap golongan antibiotik-antibiotik yang menjadi opsi, seperti aminoglikosida.^{16,17} Alternatif pengobatan pun terbatas pada antibiotik lama, seperti kolistin (polimiksin E) yang sempat dihentikan penggunaannya karena bersifat toksik, tetapi kembali dipakai karena semakin maraknya bakteri Gram negatif MDR.¹⁸

Penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode Januari-Juni 2020 menunjukkan prevalensi kejadian ESBL-*E. coli* dan CRE-*E. coli* sebesar 61,3% dan 2,7% dari 261 isolat *E. coli*, prevalensi kejadian ESBL-*K. pneumoniae*

dan CRE-*K. pneumoniae* sebesar 51,7% dan 20,1% dari 389 isolat *K. pneumoniae*.¹⁹ Tren kejadian infeksi oleh Enterobacteriaceae penghasil ESBL berdasarkan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat pada 2012-2017 menunjukkan peningkatan sebesar 53,3%, dari 37,55 menjadi 57,12 kasus per 10.000 rawat inap.²⁰ Penelitian retrospektif observasional yang dilakukan pada 2008-2018 menunjukkan bahwa prevalensi kejadian *carbapenem-resistant K. pneumoniae* (CRKP) meningkat dari 2,5% menjadi 15,8%, dengan total isolat *K. pneumoniae* pada 2008 dan 2018 adalah 24.734 dan 42.522.²¹ Adanya pandemi COVID-19 memicu persepsian antibiotik yang tidak rasional yang menjadi penyebab resistensi antibiotik dimana antibiotik sering diresepkan pada pasien dengan infeksi COVID-19.²² Padahal, prevalensi koinfeksi COVID-19 dengan bakteri rendah, hanya sekitar 3,5%.²³ Prevalensi koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 di RSUP Cipto Mangunkusumo adalah 14,5% dan prevalensi infeksi sekunder bakterial adalah 17,6%.²⁴ Etiologi terbanyak penyebab infeksi sekunder *ventilator associated pneumonia* (VAP) pada pasien COVID-19 di RS UKRIDA adalah bakteri Gram negatif (88,22%), dengan ESBL-*K. pneumoniae* (29,4%) adalah penyebab kedua terbanyak.²⁵ Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 di RSAU Dr. M. Salamun Bandung menunjukkan bahwa 31,01% dari penggunaan antibiotik bersifat tidak rasional dan 5,02% tanpa indikasi.²⁶

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian mengenai pola kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Juli 2022-Juni 2023 sebagai panduan dalam pengambilan keputusan penggunaan antibiotik yang tepat untuk terapi empiris.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pola kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Juli 2022-Juni 2023?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pola kepekaan *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi pasien rawat inap dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
2. Mengetahui karakteristik demografi meliputi usia dan jenis kelamin pasien rawat inap dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
3. Mengetahui distribusi diagnosis masuk pasien rawat inap dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
4. Mengetahui distribusi diagnosis keluar pasien rawat inap dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
5. Mengetahui distribusi ruang perawatan pasien dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
6. Mengetahui distribusi lama rawat inap pasien dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -*

lactamase dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.

7. Mengetahui distribusi status rujukan pasien rawat inap dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
8. Mengetahui distribusi jenis spesimen pemeriksaan pasien rawat inap dengan infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* yang memproduksi *extended spectrum β -lactamase* dan resisten karbapenem di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.
9. Mengetahui pola kepekaan isolat ESBL, CRE, dan ESBL-CRE *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Juli 2022-Juni 2023.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai prevalensi *K. pneumoniae* atau *E. coli* yang menghasilkan *extended spectrum β -lactamase* atau resisten karbapenem, serta informasi terkait antibiotik yang masih sensitif atau resisten untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pedoman untuk klinisi dalam mengambil keputusan dalam pemilihan pemberian antibiotik secara bijak untuk terapi empiris. Penelitian ini diharapkan menjadi evaluasi terhadap program pengendalian resistensi antibiotik dan program pencegahan dan pengendalian infeksi terutama *K. pneumoniae* atau *E. coli* yang menghasilkan *extended spectrum β -lactamase* atau resisten karbapenem.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riedel S, Morse AS, Mietzner T, Miller S. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 28th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
2. Janda JM, Abbott SL. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00174-20.
3. Novosad SA, Fike L, Dudeck MA, Allen-Bridson K, Edwards JR, Edens C, et al. Pathogens causing central-line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals-United States, 2011-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(3):313-9.
4. Budayanti NS, Aisyah DN, Fatmawati NND, Tarini NMA, Kozlakidis Z, Adisasmito W. Identification and Distribution of Pathogens in a Major Tertiary Hospital of Indonesia. *Frontiers in Public Health.* 2020;7(395):1-8.
5. Le T, Wang L, Zeng C, Fu L, Liu Z, Hu J. Clinical and microbiological characteristics of nosocomial, healthcare-associated, and community-acquired *Klebsiella pneumoniae* infections in Guangzhou, China. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10:1-11.
6. CDC. How Antimicrobial Resistance Happens [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>
7. WHO. Antibiotic Resistance [Internet]. 2020 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
8. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. 2017 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
9. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021. World Health Organization; 2021.
10. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Review.* 2020;33(3):e00181-19.
11. Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(12):e054971.
12. Pana DZ, Zaoutis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res.* 2018;7:1-9.

13. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(3):dlab092.
14. D'Angelo RG, Johnson JK, Bork JT, Heil EL. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(7):953–67.
15. Sheu CC, Lin SY, Chang YT, Lee CY, Chen YH, Hsueh PR. Management of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: current evidence and future prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(3):205–18.
16. Nasiri G, Peymani A, Farivar TN, Hosseini P. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* collected from Qazvin and Tehran provinces, Iran. *Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases.* 2018;64:219–24.
17. Cam el ena F, Morel F, Merim eche M, Decousser JW, Jacquier H, Clermont O, et al. Genomic characterization of 16S rRNA methyltransferase-producing *Escherichia coli* isolates from the Parisian area, France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;75(7):1726–35.
18. Hauser AR. *Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1–308 p.
19. Sutrisno VS, Siahaan MEF, Oktariana D, Liana P, Hayati L. Prevalence and Sensitivity Pattern of Gram-negative Bacilli Multidrug-Resistant (MDR) In Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.* 2022;9:1–12.
20. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(14):1309–19.
21. Hu Y, Liu C, Shen Z, Zhou H, Cao J, Chen S, et al. Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008-2018. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1771–9.
22. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(4):520–31.
23. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26(12):1622–9.
24. Lie KC, Shakinah S, Pasaribu A, Sinto R, Nainggolan L. Observational study on secondary bacterial infection and the use of antibiotics in COVID-19 patients treated in a tertiary referral hospital. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2022;54(2):161–9.
25. Christopher J, Dharmawan A, Mesina Pasaribu D, Layanto N. Profil Bakteri Patogen dan Kepekaannya pada Pasien Ventilator Associated Pneumonia

- dengan Infeksi COVID-19 di Rumah Sakit UKRIDA. *Jurnal Kesehatan Andalas* [Internet]. 2022;11(3):169–76. Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
26. Dewi AK, Sitorus MF. Evaluasi Penggunaan Aantibiotik Pasien COVID-19 Menggunakan Metoda Gyssens DAN ATC/DDD DI RSAU Dr. M. Salamun Kota Bandung. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2023;8(2):713–22.
 27. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovansyaka R, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)*. 2020;baaa062.
 28. Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed, Vol. 2 (The Proteobacteria), Part B (The Gammaproteobacteria). New York: Springer; 2005. 1–1106 p.
 29. Bhatia R, Ichhpujani RL. *Essentials of Medical Microbiology*. 4th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2008. 1–500 p.
 30. Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G, Gormaz M, Vento M. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015;77(6):726–31.
 31. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):1–27.
 32. Tian X, Sun S, Jia X, Zou H, Li S, Zhang L. Epidemiology of and risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: results of a double case-control study. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1339–46.
 33. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016;80(3):629–61.
 34. Hassan R, El-Gilany AH, Abd Elaal C AM, El-Mashad N, Azim DA. An overview of healthcare-associated infections in a tertiary care hospital in Egypt. *Infection prevention in practice*. 2020;2(3):100059.
 35. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiology: An Introduction*. 13th ed. Pearson; 2021. 1–853 p.
 36. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6278.
 37. Srinivasan R, Santhakumari S, Poonguzhali P, Geetha M, Dyavaiah M, Xiangmin L. Bacterial Biofilm Inhibition: A Focused Review on Recent Therapeutic Strategies for Combating the Biofilm Mediated Infections. *Front Microbiol*. 2021;12:676458.
 38. Pakbin B, Brück WM, Rossen JWA. Virulence Factors of Enteric Pathogenic *Escherichia coli*: A Review. *Molecular Sciences*. 2021;22(18):9922.
 39. Riley LW. Distinguishing Pathovars from Nonpathovars: *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2020;8(4):1–23.
 40. Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M, Ksiazczyk M, Bugla-Ploskonska G, et al. Virulence factors, prevalence and

- potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathog.* 2019;11:1–13.
41. Bunduki GK, Heinz E, Phiri VS, Noah P, Feasey N, Musaya J. Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–13.
 42. Russo TA, Johnson JR. Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli. In: Kasper DL, Fauci AS, editors. *Harrison's Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2017.
 43. Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65(2):208–15.
 44. World Health Organization. *Prevention of Hospital-Acquired Infections: A Practical Guide*. 2nd ed. World Health Organization; 2002. 1–64 p.
 45. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Front Microbiol.* 2021;12:750662.
 46. CDC. *Klebsiella pneumoniae in Healthcare Settings* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/klebsiella/klebsiella.html>
 47. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC. *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press; 2015. (Manual of Clinical Microbiology).
 48. Khatoun Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI, Alarcon Bacterial EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon.* 2018;4(12):10–1128.
 49. Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AHJ, Georgalis L, Geurtsen J, de Palacios PI, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;72(7):1211–9.
 50. Sunwoo JS, Shin HR, Lee HS, Moon J, Lee ST, Jung KH, et al. A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):6028.
 51. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00079-17.
 52. Kon K, Rai M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*. Academic Press; 2016.
 53. Lupia T, De Benedetto I, Stroffolini G, Di Bella S, Morresse Pinna S, Zerbato V, et al. Temocillin: Applications in Antimicrobial Stewardship as a Potential Carbapenem-Sparing Antibiotic. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):493.
 54. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E, Sholeh M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms

- and epidemiology of resistance: narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;41(7):1003–22.
55. Seifert H, Blondeau J, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators (2014–2016) among key WHO ‘priority pathogens’ and longitudinal assessment (2004–2016) of antimicrobial resistance: a report from the T.E.S.T. study. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(4):474–84.
 56. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(1):22–8.
 57. Madigan MT, Bender KS, Buckley DH, Sattley WM, Stahl DA. *Brock Biology of Microorganisms*. 16th ed. London: Pearson Education; 2022.
 58. Lee Ventola C. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. *P T*. 2015;40(4):277.
 59. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Panduan Penatagunaan Antimikroba di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021.
 60. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020;88(1):26–40.
 61. Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(5):280–95.
 62. Kesharwani P, Chopra S, Dasgupta A. *Drug Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria*. Philadelphia: Elsevier; 2020.
 63. De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, Sanguinetti M, Tumbarello M. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of β -Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5090.
 64. Doi Y, Wachino J, Ichi, Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):523–37.
 65. Azargun R, Gholizadeh P, Sadeghi V, Hosainzadegan H, Tarhriz V, Memar MY, et al. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(10):770–81.
 66. Rajapaksha P, Ojo I, Yang L, Pandeya A, Abeywansa T, Wei Y. Insight into the AcrAB-TolC Complex Assembly Process Learned from Competition Studies. *Antibiotics*. 2021;10(7):830.
 67. Gajic I, Kabic J, Kekic D, Jovicevic M, Milenkovic M, Mitic Culafic D, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics*. 2022;11(4):427.
 68. Prihatini, Aryati, Hetty. IDENTIFIKASI CEPAT MIKROORGANISME MENGGUNAKAN ALAT ViTEK-2. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*. 2018;13(3):129–32.
 69. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease. *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific*

- resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2nd ed. EUCAST; 2017.
70. Adler A, Katz DE, Marchaim D. The Continuing Plague of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacterales Infections: An Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(4):677–708.
 71. Duffy N, Karlsson M, Reses HE, Campbell D, Daniels J, Stanton RA, et al. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales in five US sites participating in the Emerging Infections Program, 2017 HHS Public Access. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(11):1586–94.
 72. Singh SR, Teo AKJ, Prem K, Ong RTH, Ashley EA, van Doorn HR, et al. Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacterales in the Greater Mekong Subregion: A Systematic-Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated With Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase Isolation. *Front Microbiol.* 2021;12:695027.
 73. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0171216.
 74. Ku NS, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, et al. Risk factors for 28-day mortality in elderly patients with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58(1):105–9.
 75. Manuaba IASP, Iswari IS, Pinatih KJP. Prevalensi bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil extended spectrum beta lactamase (ESBL) yang diisolasi dari pasien pneumonia di RSUP Sanglah periode tahun 2019-2020. *J Med Udayana.* 2021;10(12):51–7.
 76. Puspandari N, Sunarno S, Febrianti T, Febriyana D, Saraswati RD, Rooslamati I, et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* surveillance in the human, food chain, and environment sectors: Tricycle project (pilot) in Indonesia. *One Health.* 2021;13:100331.
 77. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
 78. CDC. CRE Technical Information [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html>
 79. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):e01882-17.
 80. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:306–13.
 81. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0. 2023.

82. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2016 tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
83. Nair V, Sahni AK, Sharma D, Grover N, Shankar S, Chakravarty A, et al. Point prevalence & risk factor assessment for hospital-acquired infections in a tertiary care hospital in Pune, India. *Indian J Med Res.* 2017;145(6):824–32.
84. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1423/2022 tentang Pedoman Variabel dan Meta Data pada Penyelenggaraan Rekam Medis Elektronik. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.
85. Anggraini D, Sholihin UH, Savira M, Djojosingito FA, Irawan D, Rustam RP. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Enterobacteriaceae Penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2018;47–52.
86. Muztika SA, Nasrul E, Alia E. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antibiotik *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* Penghasil Extended Spectrum Beta Laktamase di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2020;9(2).
87. Siriphap A, Kittit T, Khuekankaew A, Boonlao C, Thephinlap C, Thepmalee C, et al. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates: A 5-year retrospective study at a Tertiary Hospital in Northern Thailand. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12.
88. Oka K, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Kawamura K, Hayashi K, et al. Genetic and epidemiological analysis of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in three Japanese university hospitals. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2022;28(9):1286–94.
89. Chang FY, Chuang YC, Veeraraghavan B, Apisarnthanarak A, Tayzon MF, Kwa AL, et al. Gaps in antimicrobial stewardship programmes in Asia: a survey of 10 countries. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 Dec 1;4(6):dlac117.
90. Hammour KA, Abu-Farha R, Itani R, Karout S, Allan A, Manaseer Q, et al. The prevalence of Carbapenem Resistance Gram negative pathogens in a Tertiary Teaching Hospital in Jordan. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):634.
91. Xu Y, Gu B, Huang M, Liu H, Xu T, Xia W, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) during 2000-2012 in Asia. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):376–85.
92. Yang S, Hemarajata P, Shevy L, Maciariello M, Culbreath K, Bush K, et al. Unusual carbapenem resistant but ceftriaxone and cefepime susceptible *Klebsiella oxytoca* isolated from a blood culture: Case report and whole-genome sequencing investigation. *IDCases.* 2018;11:9–11.
93. Black CA, So W, Dallas SS, Gawrys G, Benavides R, Aguilar S, et al. Predominance of Non-carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriales in South Texas. *Front Microbiol.* 2021;11.

94. Agnes S, Loesnihari R. Beberapa Faktor Resiko pada Pasien dengan Infeksi oleh *E. coli* dan *K. pneumoniae* Penghasil ESBL di RSUP H. Adam Malik Medan. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2018;51(4):185–9.
95. Acolatse JEE, Portal EAR, Boostrom I, Akafity G, Dakroah MP, Chalker VJ, et al. Environmental surveillance of ESBL and carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a Ghanaian Tertiary Hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):49.
96. Heytens S, Boelens J, Claeys G, DeSutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017;36(1):105–13.
97. Halabi MK, Lahlou FA, Diawara I, El Adouzi Y, Marnaoui R, Benmessaoud R, et al. Antibiotic Resistance Pattern of Extended Spectrum Beta Lactamase Producing *Escherichia coli* Isolated From Patients With Urinary Tract Infection in Morocco. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11.
98. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Urology*. SAGE Publications Inc.; 2019.
99. Pan F, Hongmei X, Chunmei J, Jikui D, Hongmei W, Chunzhen H, et al. Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles in Children Reported by the ISPED Program in China, 2016 to 2020. *Microbiol Spectr*. 2021;9(3):e00283-21.
100. Han JH, Goldstein EJC, Wise J, Bilker WB, Tolomeo P, Lautenbach E. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Network of Long-Term Acute Care Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(7):839–44.
101. Mitra S, Mukherjee S, Naha S, Chattopadhyay P, Dutta S, Basu S. Evaluation of co-transfer of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes and bla_{NDM} gene in Enterobacteriaceae causing neonatal septicaemia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):46.
102. Datta S, Roy S, Chatterjee S, Saha A, Sen B, Pal T, et al. A Five-Year Experience of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Causing Neonatal Septicaemia: Predominance of NDM-1. *PLoS One*. 2014 Nov 18;9(11):e112101.
103. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770–80.
104. Liu J, Fang Z, Yu Y, Ding Y, Liu Z, Zhang C, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017–2019. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):121.
105. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Feb 1;66(4):489–93.

106. Adegoke AA, Ikott WE, Okoh AI. Carbapenem resistance associated with coluria among outpatient and hospitalised urology patients. *New Microbes New Infect.* 2022;48:101019.
107. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *The Scientific World Journal.* 2012;2012:349597.
108. Oumer Y, Dadi BR, Seid M, Biresaw G, Manilal A. Catheter-associated urinary tract infection: Incidence, associated factors and drug resistance patterns of bacterial isolates in southern ethiopia. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2883–94.
109. Wilson GM, Suda KJ, Fitzpatrick MA, Bartle B, Pfeiffer CD, Jones M, et al. Risk Factors Associated with Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Positive Cultures in a Cohort of US Veterans. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Oct 15;73(8):1370–8.
110. Lin WH, Wang MC, Liu PY, Chen PS, Wen LL, Teng CH, et al. Escherichia coli urinary tract infections: Host age-related differences in bacterial virulence factors and antimicrobial susceptibility. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2022;55(2):249–56.
111. Nirwati H, Sinanjung K, Fahrunita F, Wijaya F, Napitupulu S, Hati VP, et al. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proc.* 2019;13(Suppl 11):20.
112. Chen J, Li J, Huang F, Fang J, Cao Y, Zhang K, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* pneumonia developing secondary *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):102.
113. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057.
114. Gu J, Chen X, Yang Z, Bai Y, Zhang X. Gender differences in the microbial spectrum and antibiotic sensitivity of uropathogens isolated from patients with urinary stones. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(1).
115. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2021;20(1):40–7.
116. Tolera M, Marami D, Abate D, Dheresa M. Are Invasive Procedures and a Longer Hospital Stay Increasing the Risk of Healthcare-Associated Infections among the Admitted Patients at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia? *Adv Prev Med.* 2020, 6875463.
117. Szabó S, Feier B, Capatina D, Tertis M, Cristea C, Popa A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. *J Clin Med.* 2022;11(11).
118. Puspitasari D, Rusli EA, Husada D, Kartina L. Escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* as the Most Common Bacteria Causing Catheter Associated Urinary Tract Infection. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences.* 2021;5(3):121.

119. Dickstein Y, Edelman R, Dror T, Hussein K, Bar-Lavie Y, Paul M. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *Journal of Hospital Infection*. 2016;94(1):54–9.
120. Pranata A. Identifikasi Bakteri Penyebab Pneumonia dan Pola Kepekaannya Terhadap Antimikroba pada Pasien Rawat Inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Periode 2017-2019. Universitas Sriwijaya Repository. 2020;
121. Dongol S, Kayastha G, Maharjan N, Pyatha S, K. C. R, Thwaites L, et al. Epidemiology, etiology, and diagnosis of health care acquired pneumonia including ventilator-associated pneumonia in Nepal. *PLoS One*. 2021 Nov 17;16(11):e0259634.
122. Assefa M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. *Pneumonia*. 2022;14(1):4.
123. Hu Y, Yang Y, Feng Y, Fang Q, Wang C, Zhao F, et al. Prevalence and clonal diversity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* causing neonatal infections: A systematic review of 128 articles across 30 countries. *PLoS Med*. 2023 Jun 20;20(6):e1004233.
124. Ding X, Tang Q, Xu Z, Xu Y, Zhang H, Zheng D, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma*. 2022 Jan 1;10:tkac014.
125. Yin L, He L, Miao J, Yang W, Wang X, Ma J, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriales colonization and subsequent infection in a neonatal intensive care unit in Shanghai, China. *Infection Prevention in Practice*. 2021;3(3):100147.
126. Schoevaerds D, Bogaerts P, Grimmelprez A, de Saint-Hubert M, Delaere B, Jamart J, et al. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):12.
127. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMohdD, Kamal MA. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in North-Indian hospitals. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(1):37–41.
128. Krisniawati N, Widhi APK. Prevalence and Risk Factors of ESBL-producing Enterobacteriaceae in The Community. *Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021;7(1):1–6.
129. Pham MH, Beale MA, Khokhar FA, Hoa NT, Musicha P, Blackwell GA, et al. Evidence of widespread endemic populations of highly multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital settings in Hanoi, Vietnam: a prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2023;4(4):255–63.
130. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient Referral Patterns and the Spread of Hospital-Acquired Infections through National Health Care Networks. *PLoS Comput Biol*. 2010 Mar 19;6(3):e1000715.
131. Raphael E, Glymour MM, Chambers HF. Trends in prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from patients with community- and healthcare-associated bacteriuria: results from 2014 to

- 2020 in an urban safety-net healthcare system. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):118.
132. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(2):127–34.
 133. Rai S, Das D, Niranjana D, Singh N, Kaur I. Carriage prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in stool samples: A surveillance study. *AMJ*. 2014;7(2):64–7.
 134. Soekoyo AR, Sulistiawati, Setyorini W, Kuntaman K. The Epidemiological Pattern and Risk Factor of ESBL (Extended Spectrum B-Lactamase) Producing Enterobacteriaceae in Gut Bacterial Flora of Dairy Cows and People Surrounding in Rural Area, Indonesia. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*. 2020;8(3).
 135. Mills MC, Lee J. The threat of carbapenem-resistant bacteria in the environment: Evidence of widespread contamination of reservoirs at a global scale. *Environmental Pollution*. 2019;255(Pt 1):113143.
 136. Bleichenbacher S, Stevens MJA, Zurfluh K, Perreten V, Endimiani A, Stephan R, et al. Environmental dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rivers in Switzerland. *Environmental Pollution*. 2020;265:115081.
 137. Alharbi NS, Khaled JM, Kadaikunnan S, Alobaidi AS, Sharafaddin AH, Alyahya SA, et al. Prevalence of Escherichia coli strains resistance to antibiotics in wound infections and raw milk. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(7):1557–62.
 138. Puca V, Marulli RZ, Grande R, Vitale I, Niro A, Molinaro G, et al. Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Analysis: Data Emerging from a Three-Years Retrospective Study. *Antibiotics*. 2021;10(10).
 139. Mączyńska B, Frej-Mądrzak M, Sarowska J, Woronowicz K, Choroszy-Król I, Jama-Kmiecik A. Evolution of Antibiotic Resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates in a Multi-Profile Hospital over 5 Years. *J Clin Med*. 2023;12(6).
 140. Jacoby GA. AmpC β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jan 1;22(1):161–82.
 141. Bodendoerfer E, Marchesi M, Imkamp F, Courvalin P, Böttger EC, Mancini S. Co-occurrence of aminoglycoside and β -lactam resistance mechanisms in aminoglycoside- non-susceptible Escherichia coli isolated in the Zurich area, Switzerland. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106019.
 142. Elmawati EW, Pratiwi DIN, Muthmainah N, Biworo A. Antibiotic Susceptibility Pattern of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Klebsiella Pneumoniae and Escherichia Coli. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2021;27(3):282–8.
 143. Hamze M. Epidemiology and Antibiotic Susceptibility Patterns of Carbapenem Resistant Gram Negative Bacteria Isolated from Two Tertiary Care Hospitals in North Lebanon. *Int Arab J Antimicrob Agents*. 2018;8.

144. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2015 Dec 10;3(1):15–21.
145. Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, Cober E, Richter SS, Salata RA, et al. The Role of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(1):ofy351.
146. Huang Y, Rana AP, Wenzler E, Ozer EA, Krapp F, Bulitta JB, et al. Aminoglycoside-resistance gene signatures are predictive of aminoglycoside MICs for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(2):356–63.
147. Galani I, Nafplioti K, Adamou P, Karaiskos I, Giamarellou H, Souli M, et al. Nationwide epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Greek hospitals, with regards to plazomicin and aminoglycoside resistance. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):167.
148. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*. 2018;6(1).
149. Armin S, Fallah F, Karimi A, Karbasiyan F, Alebouyeh M, Rafiei Tabatabaei S, et al. Antibiotic Susceptibility Patterns for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Int J Microbiol*. 2023;2023:8920977.