JMU
Jurnal Medika Udayana

ISSN: 2597-8012 JURNAL MEDIKA UDAYANA, VOL. 14 NO.11, NOPEMBER, 2025

DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
Accredited SINTA 3

Received: 2025-09-15 Revision: 2025-10-16 Accepted: 2025-10-30

MULTIDRUG-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE DAN *ESCHERICHIA COLI* DI RUMAH SAKIT TERSIER PASCA PANDEMI COVID-19: PREVALENSI, KARAKTERISTIK, DAN POLA KEPEKAAN

Cut Fathiyah Zahrah[1], Erizka Rivani [2,3], Masayu Farah Diba[2], Rizki Andini Nawawi[2], Ella Amalia[2]
[1]Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
[2]Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
[3]Instalasi Laboratorium Mikrobiologi Klinik, RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang
e-mail: rivanierizka@fk.unsri.ac.id

ABSTRAK

Klebsiella pneumoniae dan *Escherichia coli* adalah bakteri Gram negatif dari famili Enterobacteriaceae yang banyak terisolasi di rumah sakit sebagai penyebab 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. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kepekaan *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil *extended spectrum β-lactamase* **(**ESBL) dan resisten karbapenem terhadap antibiotik yang diisolasi dari pasien rawat inap serta distribusinya berdasarkan usia, jenis kelamin, diagnosis, ruang rawat, lama rawat, status rujukan, dan jenis spesimen. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data laboratorium dan data rekam medis di Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Juli 2022-Juni 2023. Terdapat 587 isolat *K. pneumoniae* dan 506 isolat *E. coli* penghasil ESBL atau resisten karbapenem. Distribusi *K. pneumoniae* dan *E. coli* berdasarkan profil resistensinya di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang, antara lain ESBL-*K. pneumoniae* (53,6%), ESBL-*E. coli* (72,1%), CR-*K. pneumoniae* (8%), CR-*E. coli* (1,8%), ESBL-CR-*K. pneumoniae* (2%), dan ESBL-CR-*E. coli* (1%). Berdasarkan pola kepekaan, isolat penghasil ESBL sensitif terhadap antibiotik piperasilin/tazobaktam, golongan karbapenem, amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin. Isolat CRE sensitif terhadap amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin. Isolat Enterobacteriaceae *multidrug-resistant* (MDR) yang paling banyak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode penelitian adalah ESBL-*E. coli* (72,1%), dengan sensitivitasnya yang masih cukup tinggi terhadap piperasilin/tazobaktam, karbapenem, amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin.

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

ABSTRACT

Hospital-acquired infections (HAIs) and community-acquired infections are frequently caused by two Gram-negative bacteria from the Enterobacteriaceae family: *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. These bacteria are frequently identified in hospitals. Resistance in bacteria, especially resistance to broad-spectrum cephalosporins and carbapenems, is becoming more common. This study aims to determine the antibiotics sensitivity pattern of ESBL-producing and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* isolated from hospitalized patients and its distribution based on age, gender, diagnosis, ward, length of stay, referral status, and specimen type. This research is a descriptive observational study with a cross-sectional design using laboratory and medical record. In this investigation, 587 *K. pneumoniae* isolates and 506 *E. coli* isolates that produced ESBL, or carbapenem-resistant, were detected. At Dr. Mohammad Hosein General Academic Hospital Palembang, the distribution of *K. pneumoniae* and *E. coli* is determined by their resistance profiles, which include ESBL-*K. pneumoniae* (53.6%), ESBL-*E. coli* (72.1%), CR-*K. pneumoniae* (8%), CR-*E. coli* (1.8%), ESBL-CR-*K. pneumoniae* (2%), and ESBL-CR-*E. coli* (1%). The susceptibility pattern showed that ESBL-producing isolates were sensitive to piperacillin/tazobactam, carbapenems, amikacin, nitrofurantoin, and

tigecycline. The CRE isolate was sensitive to tigecycline, nitrofurantoin, and amikacin. ESBL-*E. coli* was the most prevalent multidrug-resistant Enterobacteriaceae in this investigation, with a significant degree of sensitivity to tigecycline, amikacin, carbapenems, nitrofurantoin, and piperacillin/tazobactam.

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

1. PENDAHULUAN

Hospital-acquired infections dan *community-acquired infections* seringkali disebabkan oleh bakteri Gram ngeatif dari famili Enterobacteriaceae. Bakteri ini sering terisolasi dari pemeriksaan kultur di laboratorium mikrobiologi klinik.[1,2] *K. pneumoniae* dan *E. coli* dapat menyebabkan berbagai spektrum penyakit, seperti infeksi saluran kemih (ISK), pneumonia, bakteremia, infeksi abdomen, meningitis, dan infeksi muskuloskeletal.[3] Enterobacteriaceae umum ditemukan di alam, selain ditemukan saluran gastrointestinal manusia dan hewan sebagai flora normal.[4] Selain itu, bakteri ini dapat bertahan di peralatan medis dan berbagai permukaan yang menjadi sumber transmisi tidak langsung di rumah sakit.[5,6] WHO telah mempublikasikan daftar patogen prioritas dengan Enterobacteriaceae tergolong ke dalam kelompok kritis untuk dilakukan pengembangan terhadap antibiotik baru karena kejadian *multidrug-resistant* yang tinggi.[7] Infeksi yang semakin sulit diobati akibat resistensi antibiotik akan menyebabkan durasi pengobatan yang memanjang dan meningkatkan mortalitas sehingga menjadi beban ekonomi keluarga dan masyarakat.[8]

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.[9] Salah satu mekanisme resistensi Enterobacteriaceae terhadap antibiotik terjadi akibat produksi *extended-spectrum β-lactamase* (ESBL), yaitu enzim yang mampu menghidrolisis antibiotik dari golongan β-laktam, meliputi sefalosporin dan aztreonam.[10] Terapi lini pertama dalam mengobati infeksi berat oleh bakteri penghasil ESBL adalah dengan karbapenem. Namun, pengobatan baru untuk bakteri resisten menyebabkan masalah baru, yaitu munculnya bakteri resisten karbapenem.[11] 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.[12,13]

Adanya pandemi COVID-19 memicu peresepan antibiotik yang tidak rasional dimana antibiotik sering diresepkan pada pasien dengan infeksi COVID-19 tanpa tanda dan gejala maupun kecurigaan infeksi bakteri.[14] 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.[15] Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kepekaan *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL dan resisten karbapenem terhadap antibiotik yang diisolasi dari pasien rawat inap di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang serta distribusinya berdasarkan usia, jenis kelamin, diagnosis, ruang rawat, lama rawat, status rujukan, dan jenis spesimen pada periode Juli 2022-Juni 2023 yang merupakan era pasca pandemi COVID-19.

2. METODE

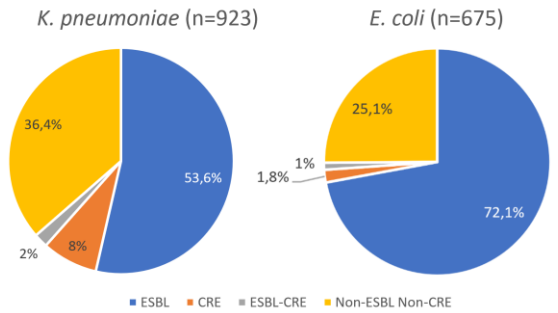
Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross-sectional* dengan sampel rekam medis dan data laboratorium pasien rawat inap dengan hasil kultur *K. pneumoniae* atau *E. coli* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Juli 2022-Juni 2023. Rekam medis pasien rawat inap yang telah dipulangkan dengan hasil kultur positif *K. pneumoniae* atau *E. coli* yang memiliki data hasil uji kepekaan antibiotik dimasukkan dalam penelitian ini. Rekam medis yang tidak lengkap dan tidak cocok antara instalasi laboratorium sentral dan instalasi rekam medis dieksklusi. Jika terdapat isolat ganda, yaitu bakteri yang sama dari pasien yang sama, data dari isolat terakhir dieksklusikan. Data mengenai jenis spesimen pemeriksaan, hasil kultur, hasil uji kepekaan antibiotik, dan hasil tes deteksi ESBL beserta nomor rekam medis, usia, jenis kelamin, ruang rawat, dan tanggal spesimen diterima di laboratorium akan dikumpulkan dari Instalasi Laboratorium Sentral. Data yang telah dikumpulkan akan dicocokkan di Instalasi Rekam Medis melalui nomor rekam medis untuk dilanjutkan pengumpulan data mengenai diagnosis masuk, diagnosis keluar, dan status rujukan beserta tanggal masuk rumah sakit.

Lama rawat pada penelitian ini dihitung dari selisih tanggal masuk rumah sakit dan tanggal spesimen diterima di laboratorium. Isolat *carbapenem-resistant* Enterobacteriaceae (CRE) pada penelitian ini adalah isolat yang resisten terhadap minimal satu agen antibiotik golongan karbapenem. Penelitian ini telah mendapat sertifikat layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan nomor protokol: 183-2023.

Pengolahan data penelitian dilakukan dengan program aplikasi *Microsoft Office Excel* 2019 dan program statistik IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 23 secara univariat untuk menentukan distribusi frekuensi variabel yang diteliti.

HASIL

Terdapat 1598 isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* selama periode penelitian yang terdiri dari 923 isolat *K. pneumoniae* dan 675 isolat *E. coli*. Isolat penghasil ESBL dan resisten karbapenem berjumlah 1093 isolat yang terdiri dari 587 isolat *K. pneumoniae* dan 506 isolat *E. coli*.



Gambar 1. Prevalensi MDR *K. pneumoniae* dan *E. coli*

Berdasarkan distribusi usia, isolat *multidrug-resistant* ditemukan di semua kelompok usia dengan dominasi pada kelompok usia dewasa-lansia, kecuali CR-*K. pneumoniae* yang paling banyak ditemukan pada neonatus. *K. pneumoniae* lebih banyak didapatkan dari pasien laki-laki, sedangkan *E. coli* lebih banyak didapatkan dari pasien perempuan pada penelitian ini. Proporsi diagnosis masuk pasien asal isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* paling banyak adalah non-infeksi.

Distribusi ruang rawat dibagi menjadi dua kategori, yaitu ruang rawat intensif dan ruang rawat non-intensif. Isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL dan resisten karbapenem paling banyak diisolasi dari pasian asal ruang rawat GICU dan bangsal penyakit dalam, kecuali CR-*K. pneumoniae* yang paling banyak diisolasi dari pasien yang dirawat di NICU (23%) dan bangsal anak (28,4%).

Distribusi isolat berdasarkan lama rawat bervariasi dengan dominasi isolasi saat awal rawat, kecuali CR-*K. pneumoniae* paling banyak diterima dalam waktu yang lebih lama, yaitu 8-14 hari (25,7%). Berdasarkan status rujukan, pasien asal isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* paling banyak bukan pasien rujukan.

Tanpa dilihat berdasarkan diagnosis utama atau sekunder, ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-CR-*K. pneumoniae* paling banyak menyebabkan pneumonia, masing-masing 26% (129/495) dan 55,5% (10/18) (lihat Tabel 4). CR-*K. pneumoniae* paling banyak menyebabkan sepsis 28,3% (21/74) diikuti dengan pneumonia 27% (20/74). ESBL-*E. coli* paling banyak menyebabkan infeksi luka dan ulkus sebesar 17,2% (84/487) diikuti dengan ISK sebesar 9,8% (48/487). CR-*E. coli* dan ESBL-CR-*E. coli* paling banyak menyebabkan infeksi luka dan ulkus masing-masing 16,7% (2/12) dan 28,5% (2/7).

Distribusi ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-CR-*K. pneumoniae* berdasarkan jenis spesimen (lihat Tabel 3) paling tinggi ditemukan dari spesimen yang sama, yaitu spesimen saluran nafas masing-masing 62,2% dan 66,7%, sedangkan CR-*K. pneumoniae* paling banyak dari spesimen darah (41,9%). Proporsi terbanyak isolat ESBL-*E. coli* berdasarkan spesimen paling banyak ditemukan pada spesimen pus, abses, dan biopsi jaringan (30%), sedangkan isolat CR-*E. coli* paling banyak dari spesimen saluran nafas, yaitu 33,3%.

Semua isolat diujikan terhadap antibiotik ampisilin, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, sefazolin, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam, ertapenem, meropenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, nitrofurantoin, tigesiklin, dan trimetroprim/sulfametoksazol. Kategori hasil uji kepekaan dibagi menjadi tiga, yakni sensitif (S), *intermediate* (I), resisten (R), kecuali untuk hasil uji kepekaan terhadap antibiotik piperasilin/tazobaktam dan sefepim terdapat tambahan kriteria, yaitu *susceptible-dose dependent* (SDD). Kategori SDD adalah kategori yang menggantikan interpretasi *intermediate*. Kategori ini baru ditambahkan pada CLSI edisi 33 yang diterbitkan pada tahun 2023. Data uji kepekaan antibiotik dirangkum dalam tabel yang menyajikan antibiogram (lihat Tabel 5).

Tabel 2. Karakteristik pasien asal isolat MDR *K. pneumoniae* dan *E. coli*

Variabel	*K. pneumoniae*				*E. coli*			
	Total	ESBL n (%)	CRE n (%)	ESBL-CRE n (%)	Total	ESBL n (%)	CRE n (%)	ESBL-CRE n (%)
Usia								
Neonatus dan bayi (< 1 tahun)	87	51 (10,3)	35 (47,3)	1 (5,6)	24	22 (4,5)	2 (16,7)	0 (0)
Anak (1-18 tahun)	71	59 (11,9)	8 (10,8)	4 (22,2)	80	77 (15,8)	3 (25)	0 (0)
Dewasa (18-60 tahun)	266	235 (47,5)	24 (32,4)	7 (38,9)	271	260 (53,4)	6 (50)	5 (71,4)
Lansia (≥ 60 tahun)	163	150 (30,3)	7 (9,5)	6 (33,3)	131	128 (26,3)	1 (8,3)	2 (28,6)
Jenis Kelamin								
Laki-laki	317	267 (53,9)	41 (55,4)	9 (50)	224	216 (44,4)	6 (50)	2 (28,6)
Perempuan	270	228 (46,1)	33 (44,6)	9 (50)	282	271 (55,6)	6 (50)	5 (71,4)
Diagnosis Masuk								
Non-infeksi	493	416 (84)	64 (86,5)	13 (72,2)	396	380 (78)	9 (75)	7 (100)
Infeksi	94	79 (16)	10 (13,5)	5 (27,8)	110	107 (22)	3 (25)	0 (0)
Ruang Rawat								
Intensif	218	170 (34,3)	40 (54,1)	8 (44,4)	76	71 (14,6)	3 (25)	2 (28,6)
Non-intensif	369	325 (65,7)	34 (45,9)	10 (55,6)	430	416 (85,4)	9 (75)	5 (71,4)
Lama Rawat								
< 3 hari	149	137 (27,7)	11 (14,9)	1 (5,6)	184	180 (37)	3 (25)	1 (14,3)
3-7 hari	201	178 (36)	18 (24,3)	5 (27,8)	139	136 (27,9)	3 (25)	1 (14,3)
8-14 hari	132	108 (21,8)	19 (25,7)	5 (27,8)	91	87 (17,9)	1 (8,3)	3 (42,9)
15-21 hari	51	38 (7,7)	10 (13,5)	3 (16,7)	46	43 (8,8)	3 (25)	0 (0)
22-30 hari	22	13 (2,6)	7 (9,5)	2 (11,1)	27	23 (4,7)	1 (8,3)	3 (42,9)
> 30 hari	32	21 (4,2)	9 (12,2)	2 (11,1)	19	18 (3,7)	1 (8,3)	0 (0)
Status Rujukan								
Ya	123	107 (21,6)	13 (17,6)	3 (16,7)	102	98 (20,1)	3 (25)	1 (14,3)
Tidak	464	388 (78,4)	61 (82,4)	15 (83,3)	404	389 (79,9)	9 (75)	6 (85,7)
Total	**587**	**495 (100)**	**74 (100)**	**18 (100)**	**506**	**487 (100)**	**12 (100)**	**7 (100)**

Tabel 3. Distribusi Isolat MDR berdasarkan Jenis Spesimen

Jenis Spesimen	*K. pneumoniae*				*E. coli*			
	Total	ESBL n (%)	CRE n (%)	ESBL-CRE n (%)	Total	ESBL n (%)	CRE n (%)	ESBL-CRE n (%)
Darah	87	56 (11,3)	31 (41,9)	0 (0)	42	42 (8,6)	0 (0)	0 (0)
Urin	50	44 (8,9)	4 (5,4)	2 (11,1)	135	131 (26,9)	3 (25)	1 (14,3)
Spesimen Saluran Nafas	346	308 (62,2)	26 (35,1)	12 (66,7)	129	123 (25,3)	4 (33,3)	2 (28,6)
Pus,abses,dan biopsi jaringan	67	57 (11,5)	8 (10,8)	2 (11,1)	151	146 (30)	2 (16,7)	3 (42,9)
Swab luka dan ulkus	4	2 (0,4)	1 (1,4)	1 (5,6)	5	4 (0,8)	0 (0)	1 (14,3)
LCS	4	3 (0,6)	1 (1,4)	0 (0)	1	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Lain-lain	29	25 (5,1)	3 (4,1)	1 (5,6)	43	40 (8,2)	3 (25)	0 (0)
Total	**587**	**495 (100)**	**74 (100)**	**18 (100)**	**506**	**487 (100)**	**12 (100)**	**7 (100)**

Tabel 4. Diagnosis keluar pasien asal isolat MDR *K. pneumoniae* dan *E. coli*

Diagnosis Keluar	Isolat							
	K. pneumoniae				***E. coli***			
	Total	ESBL	CRE	ESBL-CRE	Total	ESBL	CRE	ESBL-CRE
		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)
A. Diagnosis Utama								
Non-Infeksi	419	359 (72,5)	49 (66,2)	11 (61,1)	334	321 (65,9)	8 (66,7)	5 (71,4)
Infeksi *K. pneumoniae* atau *E. coli*								
Pneumonia	21	16 (3,2)	3 (4,1)	2 (11,1)	5	5 (1)	0 (0)	0 (0)
ISK	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3	3 (0,6)	0 (0)	0 (0)
Sepsis	22	15 (3)	6 (8,1)	1 (5,6)	11	11 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Infeksi abdomen	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Meningitis	1	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Infeksi luka dan ulkus	20	16 (3,2)	1 (1,4)	3 (16,7)	46	45 (9,2)	1 (8,3)	0 (0)
Selulitis dan infeksi muskuloskeletal	9	8 (1,6)	1 (1,4)	0 (0)	16	15 (3,1)	0 (0)	1 (14,3)
Lain-lain	4	4 (0,8)	0 (0)	0 (0)	3	2 (0,4)	0 (0)	1 (14,3)
Infeksi selain *K. pneumoniae* dan *E. coli*	91	77 (15,6)	13 (17,6)	1 (5,6)	85	82 (16,8)	3 (25)	0 (0)
Total	**587**	**495 (100)**	**74 (100)**	**18 (100)**	**506**	**487 (100)**	**12 (100)**	**7 (100)**
B. Diagnosis sekunder								
Non-Infeksi	243	214 (43,2)	24 (32,4)	5 (27,8)	237	229 (47)	6 (50)	2 (28,6)
Infeksi *K. pneumoniae* atau *E. coli*								
Pneumonia	138	113 (22,8)	17 (23)	8 (44,4)	24	23 (4,7)	1 (8,3)	0 (0)
ISK	17	17 (3,4)	0 (0)	0 (0)	45	45 (9,2)	0 (0)	0 (0)
Sepsis	47	32 (6,5)	15 (20,3)	0 (0)	24	24 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Infeksi abdomen	5	3 (0,6)	2 (2,7)	0 (0)	1	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Meningitis	3	3 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infeksi luka dan ulkus	29	23 (4,6)	4 (5,4)	2 (11,1)	42	39 (8)	1 (8,3)	2 (28,6)
Selulitis dan infeksi muskuloskeletal	9	6 (1,2)	2 (2,7)	1 (5,6)	16	16 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Lain-lain	8	7 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	9	7 (1,4)	1 (8,3)	1 (14,3)
Infeksi selain *K. pneumoniae* dan *E. coli*	75	65 (13,1)	9 (12,2)	1 (5,6)	82	77 (15,8)	3 (25)	2 (28,6)
Tidak ada	13	12 (2,4)	0 (0)	1 (5,6)	26	26 (5,3)	0 (0)	0 (0)
Total	**587**	**495 (100)**	**74 (100)**	**18 (100)**	**506**	**487 (100)**	**12 (100)**	**7 (100)**

Tabel 5. Pola kepekaan *K. pneumoniae* dan *E. coli*

Organisme	N	Persentase Sensitif Per Antibiotik (%S)															
		AM	SAM	TZP	CZ	CAZ	CRO	FEP	ATM	ETP	MEM	AN	GM	CIP	FT	TGC	SXT
K. pneumoniae	923	0	41,4	77,5	35,4	42,8	36,6	57,4	38,5	90,1	90,4	93,4	70,6	62,4	40,1	94,1	62,5
ESBL-*K. pneumoniae*	495	0	14,5	76	0,2	11,5	0,6	36,8	3,4	100	99,8	98,6	62,4	47,3	44,6	95,4	51,1
CR-*K. pneumoniae*	92	0	1,1	8,7	1,1	5,4	2,2	13	4,3	1,1	5,4	41,3	18,5	40,2	34,8	80,4	33,7
E. coli	675	7,3	33,6	85,2	20,1	37,3	22,1	42,2	28,9	96,7	97,8	99,3	52,7	33,6	90,4	100	49,3
ESBL-*E. coli*	487	0	31,4	88,5	0	21,6	0,6	25,3	8,6	99,6	100	99,2	42,3	24,6	89,7	100	43,7
CR-*E. coli**	19	0	5,3	5,3	0	0	0	15,8	5,3	0	21,1	94,7	63,2	5,3	78,9	100	26,3

Keterangan: AM: Ampisilin; SAM: Ampisilin/Sulbaktam; TZP: Piperasilin/Tazobaktam; CZ: Sefazolin; CAZ: Seftazidim; CRO: Seftriakson; FEP: Sefepim; ATM: Aztreonam; ETP: Ertapenem; MEM; Meropenem; AN: Amikasin; GM: Gentamisin; CIP: Siprofloksasin; FT: Nitrofurantoin; TGC: Tigesiklin; SXT: Trimetroprim/Sulfametoksazol

%S 0-49
%S 50-75
%S 76-100

*: Isolat CR-*E. coli* berjumlah kurang dari 30 isolat. Hasil tersebut dari sudut pandang statistik mungkin tidak cukup bermakna untuk menggambarkan kondisi keseluruhan populasi

PEMBAHASAN

Prevalensi ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada penelitian ini adalah 53,6% dan 72,1%. Prevalensi berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan di tempat yang sama adalah 51,7% (201/389) untuk ESBL-*K. pneumoniae* dan 61,3% (160/261) untuk ESBL-*E. coli* pada periode Januari-Juli 2020.[16] Hal ini menunjukkan adanya peningkatan tren prevalensi isolat ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2015, prevalensi ESBL-*K. pneumoniae* pada penelitian tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian ini, yaitu 66,2% (151/228), sedangkan prevalensi ESBL-*E. coli* pada penelitian tersebut lebih rendah, yaitu 62,2% (51/82).[17] Di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Juni 2018-Juni 2019, prevalensi isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL lebih tinggi, yaitu 70,9% (476/671) dan 75,7% (352/465) masing-masing.[18] Penelitian di Thailand dan Jepang menunjukkan prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL yang lebih rendah.[19,20]

Isolat *E. coli* dan *K. pneumoniae* pada penelitian ini diujikan terhadap 2 antibiotik dari golongan karbapenem, yaitu ertapenem dan meropenem. Prevalensi isolat yang resisten karbapenem adalah 8% isolat *K. pneumoniae* dan 1,8% isolat *E. coli*. Prevalensi isolat resisten karbapenem secara keseluruhan (gabungan isolat CRE dan ESBL-CRE) adalah 9,9% (92/923) isolat *K. pneumoniae* dan 2,8% (19/675) isolat *E. coli*. Prevalensi CR-*K. pneumoniae* lebih rendah dari penelitian sebelumnya, yaitu 20,1% (78/389), tetapi lebih tinggi untuk prevalensi CR-*E. coli*, yaitu 2,7% (7/261).[16] Hasil yang lebih tinggi didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Hammour KA, dkk.[21]

Isolat *carbapenem resistant/cephalosporin susceptible* Enterobacteriaceae dilaporkan dalam kasus yang jarang. Laporan kasus oleh Yang S dkk. menyajikan bahwa terdapat isolat *Klebsiella oxytoca* resisten terhadap karbapenem, tetapi sensitif terhadap seftriakson dan sefepim. Dalam hal ini, mekanisme resistensi terhadap karbapenem yang mendasari bukanlah produksi karbapenemase melainkan mutasi porin dan ekspresi efluks yang meningkat.[22] Penelitian oleh Black CA dkk. menunjukkan 59% isolat resisten karbapenem melalui mekanisme selain produksi enzim karbapenemase.[23]

Isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli*, selain CR-*K. pneumoniae*, ditemukan paling banyak dalam kelompok usia dewasa-lansia, sejalan dengan penelitian lain dengan temuan paling banyak pada usia > 60 tahun.[19] Lansia dikaitkan dengan menurunnya respon imun dengan komorbiditas yang menyertai sehingga lebih rentan terhadap infeksi. Meskipun demikian, kelompok usia lain, termasuk yang di bawah usia 60 tahun tidak luput dari risiko tersebut.[24,25]

Proporsi CR-*K. pneumoniae* berdasarkan usia paling tinggi adalah pada neonatus. Selain itu, CR-*K. pneumoniae* paling banyak ditemukan dari pasien dengan diagnosis keluar sepsis dan dari spesimen darah pada penelitian ini. Dua studi retrospektif menunjukkan CR-*K. pneumoniae* adalah organisme resisten karbapenem yang dominan menyebabkan sepsis neonatorum.[26,27]

K. pneumoniae pada penelitian ini paling banyak dijumpai pada laki-laki. Penelitian lain menunjukkan hasil yang sejalan.[28,29] Seluruh isolat *E. coli* resisten pada penelitian ini paling banyak ditemukan pada perempuan, kecuali isolat CR-*E. coli*. *E. coli* secara signifikan lebih sering didapatkan pada perempuan daripada laki-laki, terutama dari spesimen urin.[30]

Penelitian ini menunjukkan isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* resisten paling banyak didapatkan

dari pasien dengan diagnosis masuk non-infeksi, dengan asumsi infeksi kemungkinan akibat *hospital-acquired infections* atau *community-acquired infections* dengan onset yang muncul selama perawatan. Pasien dengan diagnosis non-infeksi seperti stroke dan keganasan sering kali membutuhkan prosedur pembedahan atau penggunaan alat invasif. Prosedur invasif meningkatkan risiko HAIs.[31] Mikroorganisme tersering yang diisolasi sebagai penyebab HAIs adalah *E. coli* (16,1%) diikuti dengan *Klebsiella spp.* (10,4%) pada urutan ketiga. [32]

Isolat *K. pneumoniae* dan *E. coli* pada penelitian ini, selain CR-*K. pneumoniae,* paling banyak diisolasi dari pasien yang dirawat di GICU dan bangsal penyakit dalam. Temuan ini wajar karena baik dari total *K. pneumoniae* maupun *E. coli,* bangsal penyakit dalam dan GICU memiliki jumlah pasien terbanyak. Penelitian lain menunjukkan prevalensi ESBL-Enterobacteriaceae secara signifikan lebih tinggi pada isolat dari pasien yang diterima di unit medis.[19] Studi lain melaporkan admisi ICU sebagai faktor risiko isolasi bakteri MDR.[29] Terutama di ICU, pasien biasanya menggunakan alat-alat invasif, seperti kateter vena sentral, sehingga lebih berisiko terhadap infeksi.[33]

Namun, distribusi CR-*K. pneumoniae* lebih dominan di NICU dan bangsal anak, sesuai dengan distribusinya berdasarkan usia pada penelitian ini lebih banyak ditemukan pada neonatus dan anak. Studi oleh Yin L dkk. menemukan bahwa kolonisasi meningkat secara signifikan seiring dengan peningkatan lama rawat. Selain itu, kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah merupakan risiko kolonisasi CRE, yang pada pasien tersebut perlu perawatan di NICU.[34]

Berdasarkan lama rawat, ESBL-*K. pneumoniae* paling banyak diterima dalam 3-7 hari, sedangkan isolat ESBL-*E. coli* paling banyak dalam < 3 hari. Penelitian oleh Shaikh S dkk. menunjukkan lama rawat > 3 hari adalah faktor risiko signifikan isolasi ESBL-*E. coli* dan ESBL-*K. pneumoniae.*[35] Perbedaan dari hasil ESBL-*E. coli* yang lebih banyak diisolasi dalam < 3 hari pada penelitian ini dapat dipengaruhi dari isolasi bakteri MDR dari luar rumah sakit yang meningkat didukung dengan hasil penelitian ini mengenai pasien yang lebih banyak bukan rujukan. Penelitian di Purwokerto menunjukkan prevalensi karier asimtomatik ESBL-Enterobacteriaceae adalah 66,7% (50/75).[36] Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan hampir setengah kasus ESBL-Enterobacteriaceae didapatkan dari komunitas tanpa paparan terhadap pelayanan kesehatan sebelumnya.[37] Keberadaannya di lingkungan berpotensi adanya penyebaran patogen dari alam, melalui sistem pengairan, ke pertanian dan hewan, menjadikannya sumber transmisi bakteri resisten.[38,39] Spesimen dari CR-*K. pneumoniae* paling banyak diterima dalam waktu 8-14 hari, seperti penelitian lain yang menunjukkan infeksi akibat CRE terjadi dalam waktu yang lama setelah masuk.[40]

Isolat ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-CR-*K. pneumoniae* pada penelitian ini paling banyak ditemukan dari spesimen saluran nafas. Hasil ini sejalan dengan penelitian lain.[17,19] Begitu pula dengan pneumonia yang merupakan diagnosis keluar terbanyak akibat infeksi ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-CR-*K. pneumoniae* pada penelitian ini. *K. pneumoniae* termasuk bakteri yang mendominasi HAP dan VAP. *Healthcare-associated pneumonia* dan *ventilator-associated pneumonia* adalah *hospital-acquired infections* yang paling umum ditemukan berdasarkan penelitian oleh Dongol S dkk, dengan *Klebsiella spp* adalah bakteri yang paling banyak menyebabkan VAP (32,7%) dan kedua terbanyak menyebabkan HAP (21,5%).[41]

Isolat ESBL-*E. coli* dan ESBL-CR-*E. coli* paling banyak ditemukan dari spesimen pus, abses, dan biopsi jaringan dan paling banyak menyebabkan infeksi luka dan ulkus diikuti dengan ISK pada penelitian ini. Selain dari *E. coli* yang umum ditemukan dari spesimen urin sebagai bakteri penyebab umum ISK, bakteri tersebut juga umum ditemukan dari infeksi luka.[42] Terdapat perbedaan spektrum etiologi infeksi luka akut dan kronik. Akan tetapi, *E. coli* tetap termasuk patogen umum yang ditemukan pada kasus luka kronis. Luka kronis seringkali, dikolonisasi oleh polimikroba yang dapat membentuk biofilm yang menghambat proses penyembuhan luka, *E. coli* termasuk bakteri yang mampu membentuk biofilm.[43]

Isolat ESBL-*E.coli* dan ESBL-*K. pneumoniae* menunjukkan resistensi yang cukup tinggi terhadap ampisilin/sulbaktam. Hasil ini sejalan dengan penelitian lain, yang menunjukkan resistensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL tinggi terhadap ampisilin/sulbaktam daripada β-laktam/β-laktamase inhibitor lainnya.[44] Terdapat penelitian lain dengan hasil sejalan, yaitu resistensi ESBL-*K. pneumoniae* dan ESBL-*E. coli* terhadap ampisilin/sulbaktam adalah 80,5% dan 61,4%.[18] ESBL tidak dapat menghidrolisis kombinasi β-laktam/β-laktamase inhibitor, tetapi terdapat beberapa mekanisme resistensi terhadap *extended spectrum β-lactam* selain dengan produksi ESBL, yaitu dengan produksi AmpC *β-lactamase*. Enzim ini mampu menghidrolisis sefalosporin dan resisten terhadap inhibisi oleh β-laktamase inhibitor, seperti sulbaktam, klavulanat, dan tazobaktam.[45]

Isolat ESBL-*E. coli* resisten terhadap gentamisin, siprofloksasin, dan trimetroprim/sulfametoksazol pada penelitian ini. Hasil penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang juga menunjukkan hasil serupa, yaitu resistensi ESBL-*E. coli* terhadap siprofloksasin (82,1%) dan trimetroprim/sulfametoksazol (83%).[18] Begitu pula penelitian di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru dengan hasil sensitivitas ESBL-*E. coli* yang rendah terhadap siprofloksasin dan trimetroprim/sulfametoksazol.[17] Akan tetapi, sensitivitas ESBL-*E. coli* dari kedua penelitian tersebut terhadap gentamisin masih di atas 50%, berbeda dengan hasil penelitian ini yang mana sensitivitas terhadap

gentamisin adalah 42,3%. ESBL tidak dapat menghidrolisis antibiotik non-β-laktam (gentamisin, siprofloksasin, dan trimetroprim/sulfametoksazol), namun organisme yang membawa gen ESBL sering kali memiliki gen tambahan atau mutasi gen yang memediasi resistensi terhadap berbagai antibiotik. Sensitivitas yang rendah terhadap aminoglikosida disebabkan oleh berbagai *aminoglycoside-modifying enzymes* dan sebagian besar disebabkan oleh gen *aph(3')-Ia, aac(3)-IId,* dan *aac(6')-Ib-cr*, yang sebagian besar berasosiasi dengan berbagai jenis β-laktamase.[46]

Golongan karbapenem merupakan obat pilihan untuk infeksi berat bakteri penghasil ESBL. Pada penelitian ini, isolat ESBL-*K. pneumoniae* memiliki sensitivitas yang baik terhadap piperasilin/tazobaktam, ertapenem, meropenem, amikasin, dan tigesiklin. Isolat ESBL-*E. coli* memiliki sensitivitas yang baik terhadap piperasilin/tazobaktam, ertapenem, meropenem, amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin. Penelitian lain menunjukkan hasil yang serupa, yaitu sensitivitas isolat penghasil ESBL terhadap antibiotik-antibiotik tersebut lebih dari 80%.[47]

Dari 92 isolat CR-*K. pneumoniae*, 77 isolat resisten terhadap ertapenem dan meropenem, 9 isolat resisten terhadap meropenem saja, dan 6 isolat resisten terhadap ertapenem saja. Dari 19 isolat CR-*E. coli*, 12 isolat resisten terhadap ertapenem dan meropenem, 4 isolat resisten terhadap ertapenem saja, dan 3 isolat resisten terhadap meropenem saja. Selain karbapenem, kedua kelompok isolat tersebut resisten terhadap golongan β-laktam lainnya atau kombinasinya dengan β-laktamase (ampisilin, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, sefazolin, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam). Hasil penelitian lain juga menunjukkan sensitivitas yang rendah terhadap antibiotik β-laktam pada isolat CRE.[48] Penelitian ini juga menunjukkan sensitivitas yang rendah isolat CRE terhadap trimetroprim/sulfametoksazol. Hasil ini sejalan oleh penelitian Luterbach CL dkk. yang menunjukkan resistensi tinggi terhadap trimetroprim/sulfametoksazol pada isolat CRE yang bahkan semakin meningkat setelah pemberian antibiotik tersebut sebagai terapi.[49] Isolat CR-*K. pneumoniae* resisten terhadap amikasin dan gentamisin, tetapi berbeda dengan isolat CR-*E. coli* yang sensitif terhadap amikasin dan resisten terhadap gentamisin. Penelitian oleh Huang Y dkk. juga menunjukkan 91,77% isolat CR-*K. pneumoniae* setidaknya memiliki satu gen resisten aminoglikosida.[50]

Mekanisme resistensi terhadap karbapenem yang paling dominan adalah produksi β-laktamase yang mampu menginaktivasi karbapenem dan antibiotik beta-laktam lainnya, yaitu karbapenemase. Enzim ini dan ESBL biasanya dikodekan pada plasmid, yang sering kali mengkode resistensi terhadap antibiotik lain, meliputi fluorokuinolon, trimetoprim/sulfametoksazol, tetrasiklin, dan aminoglikosida.[10,51] Banyak *acquired carbapenemase* ditemukan pada Enterobacteriaceae dimediasi oleh plasmid dan dapat menyebar di antara isolat bakteri. Terdapat mekanisme lain yang dapat menyebabkan resistensi karbapenem, seperti kombinasi AmpCs dengan ESBL dapat menghidrolisis karbapenem. Mekanisme lainnya yang mendasari resistensi karbapenem adalah mutasi porin. Berbeda dengan gen ESBL yang berpotensi untuk ditransmisikan antarorganisme, mekanisme resistensi dengan mutasi porin didapatkan melalui transmisi vertikal.[52]

Profil sensitivitas isolat CR-*K. pneumoniae* paling tinggi terhadap tigesiklin (80,4%). Hal ini menunjukkan keterbatasan antibiotik untuk tatalaksana infeksi akibat CR-*K. pneumoniae*. Selain tigesiklin (100%), isolat CR-*E. coli* memiliki sensitivitas yang baik terhadap amikasin (94,7%) dan nitrofurantoin (78,9%). Penelitian serupa juga menunjukkan sensitivitas yang baik isolat CR-*E. coli* terhadap amikasin (92,3%) dan tigesiklin (94,2%).[48] Sensitivitas CR-*K. pneumoniae* terhadap tigesiklin lebih rendah daripada CR-*E. coli*. Penelitian lain juga menunjukkan hasil serupa.[53]

SIMPULAN

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%). *Klebsiella pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL dan resisten karbapenem dominan ditemukan pada kelompok usia dewasa-lansia, kecuali CR-*K. pneumoniae* yang dominan pada neonatus dengan distribusi *K. pneumoniae* lebih banyak didapatkan pada laki-laki dan *E. coli* lebih banyak didapatkan pada perempuan. Pasien asal isolat tersebut didominasi dengan diagnosis non-infeksi, bukan pasien rujukan, dan waktu penerimaan spesmien saat awal rawat, kecuali CRE. Berdasarkan jenis spesimen, isolat tersebut ditemukan di seluruh spesimen dengan dominasi *K. pneumoniae* dari spesimen saluran nafas dan *E. coli* dari spesimen pus, abses, dan biopsi jaringan.

Beberapa antibiotik yang dapat dijadikan pertimbangan dalam penggunaan terapi akibat infeksi ESBL-*K. pneumoniae* berdasarkan penelitian ini di antaranya piperasilin/tazobaktam, ertapenem, meropenem, amikasin, dan tigesiklin. Untuk infeksi ESBL-*E. coli* beberapa antibiotik yang dapat digunakan di antaranya piperasilin/tazobaktam, ertapenem, meropenem, amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin. Antibiotik untuk infeksi CR-*K. pneumoniae* yang dapat digunakan adalah tigesiklin, sedangkan untuk infeksi CR-*E. coli* adalah amikasin, nitrofurantoin, dan tigesiklin.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. Infectious disease clinics of North America. 2020;34(4):709–22.
3. Russo TA, and Johnson JR. Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli. Dalam: Kasper DL, Fauci AS, penyunting. Harrison's Infectious Diseases. Edisi ke-3. New York: McGraw-Hill; 2017; h. 507–19.
4. Michael JJ, L AS. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. Clinical Microbiology Reviews. 2021;34(2):e00174-20.
5. Dadi NCT, Radochová B, Vargová J, Bujdáková H. Impact of Healthcare-Associated Infections Connected to Medical Devices—An Update. Microorganisms. 2021;9(11):2332.
6. Acolatse JEE, Portal EAR, Boostrom I, Akafity G, Dakroah MP, Chalker VJ, dkk. Environmental surveillance of ESBL and carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a Ghanaian Tertiary Hospital. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):49.
7. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [online]. 2017 [diakses 29 Mei 2023]. Diunduh dari: URL: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed
8. WHO. Antibiotic Resistance [online]. 2020 [diakses 25 Mei 2023]. Diunduh dari: URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance
9. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, dkk. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clinical Microbiology Review. 2020;33(3):e00181-19.
10. Husna A, Rahman MdM, Badruzzaman ATM, Sikder MH, Islam MR, Rahman MdT, dkk. Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. Biomedicines. 2023;11(11):2937.
11. 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 Review of Anti-Infective Therapy. 2018;16(3):205–18.
12. 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. Infection, Genetics and evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases. 2018;64:219–24.
13. Caméléna F, Morel F, Merimèche M, Decousser JW, Jacquier H, Clermont O, dkk. Genomic characterization of 16S rRNA methyltransferase-producing Escherichia coli isolates from the Parisian area, France. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020;75(7):1726–35.
14. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, dkk. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021;27(4):520–31.
15. Dewi AK, Sitorus MF. Evaluasi Penggunaan Antibiotik 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.
16. 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):1–12.
17. Anggraini D, Sholihin UH, Savira M, Djojosugito FA, Irawan D, Rustam RP. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Enterobacteriaceae Penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2018;30(1):47–52.
18. 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):189-194.
19. Siriphap A, Kitti T, Khuekankaew A, Boonlao C, Thephinlap C, Thepmalee C, dkk. 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. Frontiers Cellular Infection Microbiology. 2022;12:955774.
20. Oka K, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Kawamura K, Hayashi K, dkk. Genetic and epidemiological analysis of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in three Japanese university hospitals. Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2022;28(9):1286–94.
21. Hammour KA, Abu-Farha R, Itani R, Karout S, Allan A, Manaseer Q, dkk. The prevalence of Carbapenem Resistance Gram negative pathogens in a Tertiary Teaching Hospital in Jordan. BMC Infectious Diseases. 2023;23(1):634.
22. Yang S, Hemarajata P, Shevy L, Maciariello M, Culbreath K, Bush K, dkk. Unusual carbapenem resistant but ceftriaxone and cefepime susceptible Klebsiella oxytoca isolated from a blood culture: Case

report and whole-genome sequencing investigation. IDCases. 2017;11:9–11.
23. Black CA, So W, Dallas SS, Gawrys G, Benavides R, Aguilar S, dkk. Predominance of Non-carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales in South Texas. Front Microbiol. 2021;11:623574.
24. 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: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2017;36(1):105–13.
25. Halabi MK, Lahlou FA, Diawara I, El Adouzi Y, Marnaoui R, Benmessaoud R, dkk. Antibiotic Resistance Pattern of Extended Spectrum Beta Lactamase Producing Escherichia coli Isolated From Patients With Urinary Tract Infection in Morocco. Frontiers in Cellular Infection Microbiology. 2021;11:720701.
26. Mitra S, Mukherjee S, Naha S, Chattopadhyay P, Dutta S, Basu S. Evaluation of co-transfer of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes and blaNDM gene in Enterobacteriaceae causing neonatal septicaemia. Antimicrobial Resistance Infection Control. 2019;8:46.
27. Datta S, Roy S, Chatterjee S, Saha A, Sen B, Pal T, dkk. A Five-Year Experience of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Causing Neonatal Septicaemia: Predominance of NDM-1. PLoS One. 2014;9(11):e112101.
28. Nirwati H, Sinanjung K, Fahrunissa F, Wijaya F, Napitupulu S, Hati VP, dkk. Biofilm formation and antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. BMC Proceedings. 2019;13(Suppl 11):20.
29. Ibrahim ME. Risk factors in acquiring multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae infections in a hospital setting in Saudi Arabia. Sci Rep. 2023;13(1):11626.
30. 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. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2022;36(1):e24155.
31. 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? Advances in Preventive Medicine. 2020;2020:6875463.
32. 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. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(11):3204.
33. 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.
34. Yin L, He L, Miao J, Yang W, Wang X, Ma J, dkk. Carbapenem-resistant Enterobacterales colonization and subsequent infection in a neonatal intensive care unit in Shanghai, China. Infection Prevention in Practice. 2021;3(3):100147.
35. 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 Journal of Biological Sciences. 2015;22(1):37–41.
36. Krisniawati N, Widhi APKN. Prevalence and Risk Factors of ESBL-producing Enterobacteriaceae in The Community. Journal of Biomedicine and Translational Research. 2021;7(1):1–6.
37. Duffy N, Karlsson M, Reses HE, Campbell D, Daniels J, Stanton RA, dkk. Epidemiology of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales in five US sites participating in the Emerging Infections Program, 2017. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2022;43(11):1586–94.
38. Bleichenbacher S, Stevens MJA, Zurfluh K, Perreten V, Endimiani A, Stephan R, dkk. Environmental dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rivers in Switzerland. Environmental Pollution. 2020;265(Pt B):115081.
39. Megantara I, Muhtado AR, Pradini GW, Goenawan H, Sylviana N. Presence of Multidrug Resistance (MDR) Escherichia coli in the Citarum River located in Greater Bandung Area, Indonesia. Althea Medical Journal. 2023;10(3):181-188.
40. 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.
41. Dongol S, Kayastha G, Maharjan N, Pyatha S, K. C. R, Thwaites L, dkk. Epidemiology, etiology, and diagnosis of health care acquired pneumonia including ventilator-associated pneumonia in Nepal. PLoS One. 2021;16(11):e0259634.
42. Alharbi NS, Khaled JM, Kadaikunnan S, Alobaidi AS, Sharafaddin AH, Alyahya SA, dkk. Prevalence of Escherichia coli strains resistance to antibiotics in wound infections and raw milk. Saudi Journal of Biological Sciences. 2019;26(7):1557–62.
43. Ding X, Tang Q, Xu Z, Xu Y, Zhang H, Zheng D, dkk. Challenges and innovations in treating chronic and

acute wound infections: from basic science to clinical practice. Burns & Trauma. 2022;10:tkac014.

44. 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. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(6):2414.
45. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC β-lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. Infection. 2019;47(3):363–75.
46. 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. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;56(1):106019.
47. Elmawati EW, Pratiwi DIN, Muthmainah N, Biworo A. Antibiotic Susceptibility Pattern of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Klebsiella Pneumoniae and Escherichia Coli. Indoensian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2021;27(3):282–8.
48. Hamze M. Epidemiology and Antibiotic Susceptibility Patterns of Carbapenem Resistant Gram Negative Bacteria Isolated from Two Tertiary Care Hospitals in North Lebanon. The International Arab Journal of Antimicrobial Agents. 2018;8(2):3.
49. Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, Cober E, Richter SS, Salata RA, dkk. The Role of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6(1):ofy351.
50. Huang Y, Rana AP, Wenzler E, Ozer EA, Krapp F, Bulitta JB, dkk. Aminoglycoside-resistance gene signatures are predictive of aminoglycoside MICs for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022;77(2):356–63.
51. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Therapeutic Advances Infectious Disease. 2015;3(1):15–21.
52. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. Medical Sciences. 2018;6(1):1.
53. Armin S, Fallah F, Karimi A, Karbasiyan F, Alebouyeh M, Rafiei Tabatabaei S, dkk. Antibiotic Susceptibility Patterns for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. International Journal of Microbiology. 2023;2023:8920977