

# DISERTASI

## ***CARBAPENEM NON-SUSCEPTIBLE *Acinetobacter baumannii* (CNS-AB)*** **SEBAGAI PENYEBAB BAKTERIMIA: FAKTOR RISIKO DAN** **MEKANISME MOLEKULER**



**DEWI ANGGRAINI**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**SURABAYA**  
**2022**

# **DISERTASI**

## ***CARBAPENEM NON-SUSCEPTIBLE *Acinetobacter baumannii* (CNS-AB)* SEBAGAI PENYEBAB BAKTERIMIA: FAKTOR RISIKO DAN MEKANISME MOLEKULER**

**DEWI ANGGRAINI**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

***CARBAPENEM NON-SUSCEPTIBLE Acinetobacter baumannii* (CNS-AB)  
SEBAGAI PENYEBAB BAKTERIMIA: FAKTOR RISIKO DAN  
MEKANISME MOLEKULER**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Telah dipertahankan di hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka**

**Pada hari: Rabu  
Tanggal: 19 Oktober 2022  
Pukul: 10.00 – 12.00 WIB**

**Oleh:  
DEWI ANGGRAINI  
NIM 011927017306**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

## LEMBAR PENGESAHAN

*CARBAPENEM NON-SUSCEPTIBLE Acinetobacter baumannii* (CNS-AB)  
SEBAGAI PENYEBAB BAKTEREMIA: FAKTOR RISIKO DAN  
MEKANISME MOLEKULER

TELAH DISETUJUI  
Pada Tanggal: 10 Oktober 2022

Oleh:

Promotor



Prof. Dr. Kuntaman dr. MS., Sp.MK(K)  
NIP. 195107071979031003

Ko Promotor



Prof. Dr. H. Usman Hadi dr., Sp.PD., K-PTI  
NIP. 195406301982011002

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai**

Oleh panitia penguji pada Tertutup (Tahap I)

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada Tanggal 31 Agustus 2022

**PANITIA PENGUJI :**

**Ketua** : Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK

**Anggota** : 1. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)

2. Prof. Dr. H. Usman Hadi, dr., Sp.PD., K-PTI

3. Prof. Dr. Sanarto Santoso, dr., DTM&H, Sp.MK(K)

4. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M. Kes

5. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes

6. Dr. Sulistiawati, dr., M. Kes

7. Abdul Khairul Rizki Purba, dr., M.Sc., Sp.FK., Ph. D

Diterbitkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi  
Nomor: 419/UN3.1.1/HK/2022  
Tanggal 15 Agustus 2022

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Dewi Anggraini, dr., Sp.MK(K)  
NIM : 011927017306  
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
Alamat / No. Telp : Cluster Bali Pavilion Jl. Datuk Setia Maharaja  
Blok D31, Pekanbaru, Riau / 0811280104689

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh. Karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 31 Oktober 2022  
Yang membuat pernyataan,



Dewi Anggraini, dr., Sp.MK(K)  
NIM. 011927017306

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah atas rahmat Allah SWT yang sudah mengabulkan doa dan memberikan rezeki sehingga penulis dapat sampai kepada tahap ujian tertutup ini. Kepada junjungan Nabi Muhammad SAW tauladan seluruh umat manusia. Perkenankan penulis memberikan penghargaan kepada yang terhormat Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K) dan Prof. Dr. H. Usman Hadi, dr., Sp.PD., K-PTI sebagai promotor dan kopromotor yang sudah menerima penulis sebagai mahasiswa bimbingan, memberikan contoh terbaik menjadi pendidik dan ilmuwan yang berdedikasi dan memberikan bimbingan dan kemudahan selama proses pendidikan. Kepada Prof. Dr. M. Nasih, SE., MT, Ak, Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan segenap jajarannya, Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K), Koordinator Program Studi, seluruh staf pengajar dan seluruh staf pada Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang menjadikan program studi ini menjadi tempat menuntut ilmu yang bermutu dan menyenangkan. Kepada Intitute Tropical Disease (ITD) tempat penulis melakukan sebagian penelitian. Kepada Tim penguji proposal, kelayakan dan ujian tertutup; Prof. Dr. Sanarto Santoso, dr., DTM&H, Sp.MK(K), Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK, Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes, Abdul Khairul Rizki Purba, dr., M.Sc., Sp.FK., Ph.D yang telah memberikan banyak masukan agar disertasi ini menjadi lebih baik.

Terima kasih kepada Rektor Universitas Riau Prof. Dr. Ir. H. Aras Mulyadi, M.Sc, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dr. Arfianti, M. Biomed, M.Sc,

PhD dan jajarannya yang sudah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan. Teman-teman di KJF Mikrobiologi FK UNRI untuk motivasi dan doa-doanya. Kepada RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, yang sudah menjadi tempat penelitian penulis, khususnya keluarga besar Instalasi Laboratorium Biomolekuler, Laboratorium Mikrobiologi, Komite PRA dan PPI, teman berjuang dalam pelayanan COVID-19 sekaligus menyelesaikan kuliah. Kepada RS. Eka Hospital Pekanbaru, khususnya keluarga besar di Departemen Laboratorium, KPPI dan Tim PRA yang senantiasa memberikan doa dan dukungan.

Kepada para guru dan teman-teman seperjuangan di Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI) yang menjadi panutan dan motivator penulis dalam menekuni ilmu mikrobiologi, terkhusus kepada Ketua dan Sekum PP PAMKI dr. Anis Karuniawati, Ph.D, Sp.MK(K) dan Dr. dr. Wani Devita Gunardi, Sp.MK(K). Terima kasih kepada Indonesian Clinical Epidemiology-Evidence Based Medicine (ICE-EBM) Network yang menjadi awal dari penelitian ini, khususnya kepada dr. Dewi Santosaningsih, M.Kes, Ph.D, Sp.MK yang banyak membantu dan memberikan arahan dalam penelitian ini. Kepada Prof. Henri A Verbrugh, MD, Ph.D dan Juliette Severin, MD, Ph.D yang sudah memberikan masukan berharga di awal merancang penelitian ini. Terkhusus penulis ucapkan terima kasih atas bantuan teman-teman PAMKI dari 12 senter yang terlibat dalam penelitian ini, dr. Dewi Santosaningsih, M.Kes, Ph.D, Sp.MK, dr. Leli Saptawati, Sp.MK(K), dr. Cahyarini, Sp.MK(K), dr. Yulia Rosa Saharman, Ph.D, Sp.MK(K), dr. Pepy Dwi Endraswari, Sp.MK(K), Dr. dr. Zinatul Hayati, M.Kes, Sp.MK(K), dr. Helmia Farida, Ph.D, Sp.A, dr. Cherry Siregar, M.Kes., M.Ked.Klin, Sp.MK, dr. Munawaroh Pasaribu, Sp.MK, dr. Heriyannis Homenta dan dr. Enty Tjoa,

Sp.MK(K), terima kasih bantuannya untuk komit dalam penelitian ini meski sedang bergelut dalam pelayanan menghadapi pandemi, semoga ke depan kerja sama yang berharga ini tetap terjalin dan menghasilkan penelitian-penelitian lain untuk Indonesia.

Kemudian penulis ucapkan terima kasih kepada orang-orang yang berperan dalam teknis pelaksanaan penelitian ini. Kepada murid-murid penulis alumnus FK UNRI yang sudah bersedia menjadi asisten penelitian ini, terutama dr. Zhana, dr. Nadia, dr. Umay, dr. Dian dan dr. Novira, tidak hanya membantu pengambilan sampel namun semangat dan kepintarannya menjadi tempat menemukan semangat dan ide-ide yang baru, semoga tercapai semua cita-citanya. Kepada dr. Dewi Yana yang sudah banyak membantu urusan penulis di Surabaya, semoga segera selesai studinya. Kepada Mbak Wahyu dari ITD yang sudah membantu penelitian ini, dan banyak menginspirasi berkerja dengan rapi di labotorium. Kepada dr. Rosanti Sarassari, Ph.D, Sp.MK yang sudah banyak membantu kelancaran penelitian dan proses pembimbingan, teman curhat dan teman bertukar pikiran, semoga menjadi ilmuwan yang hebat kelak. Kepada teman-teman seperjuangan Angkatan 2020 S3 FK UNAIR, khususnya dr. Azami Denas, Sp.OG (Alm).

Akhirnya dalam kesempatan ini penulis sampaikan rasa hormat dan kasih sayang tertinggi kepada suami tercinta dr. Indra Yovi, Sp.P(K) yang dengan pengertiannya memberikan dukungan moril dan materil selama menjalani pendidikan ini. Kepada anak kami Hasyana Matahati Yovi dan Mika Elbijak Yovi, semoga capaian ini bisa menjadi contoh untuk senantiasa semangat

menuntut ilmu. Kepada Papa Anas Ibrahim (Alm) yang mengajarkan pentingnya kejujuran dan etika dan Mama Dahlinar (Almh) yang mengajarkan

tentang keteguhan hati. Meski Mama tidak sempat menghadiri ujian terbuka ini namun doa dan restu Mama akan selalu hadir dalam perjalanan ini. Kepada mertua kami Daswir dan Yarma yang selalu mendukung untuk menuntut ilmu dan berguna bagi orang banyak. Kepada kakak-kakak serta kakak dan adik ipar beserta keluarga yang selalu menyayangi dan mendoakan yang terbaik, serta semua pihak yang selalu memberikan doa dan motivasi yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Surabaya, September 2022

Penulis

## ABSTRAK

***CARBAPENEM NON-SUSCEPTIBLE *Acinetobacter baumannii* (CNSAB)***  
**SEBAGAI PENYEBAB BAKTERIMIA: FAKTOR RISIKO DAN**  
**MEKANISME MOLEKULER**

**Dewi Anggraini**

**Latar belakang:** *Carbapenem non susceptible Acinetobacter baumannii* (CNSAB) merupakan patogen penting yang menyebabkan bakterimia nosokomial pada pasien dengan kondisi kritis di seluruh dunia. Bakterimia karena CNSAB menyebabkan kematian yang tinggi. Mengenali sedari awal faktor risiko infeksi ini dan mortalitasnya sangat diperlukan untuk penatalaksanaan yang adekuat. Masalah resistansi antibiotik pada *A.baumannii* di Indonesia diperkirakan sangat besar, namun data yang tersedia terbatas. Sementara itu data nasional terkait CNSAB sangat penting untuk program pengendalian resistansi antimikroba. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil genetik dan faktor risiko CNSAB penyebab bakterimia di Indonesia.

**Metode:** Penelitian untuk melihat profil genetik CNS-AB penyebab bakterimia dilakukan di 12 rumah sakit. Sampel adalah CNSAB yang diisolasi dari darah pasien bakterimia. Kultur darah menggunakan metode otomatis BacT/Alert atau BACTEC. CNSAB diidentifikasi dengan alat Vitek 2 atau Phoenix, dan selanjutnya dilakukan konfirmasi dengan mendeteksi gen *gyrB*. Gen karbapenemase dideteksi dengan metode multipleks PCR. Penelitian kasus kontrol untuk menganalisis faktor risiko pasien bakterimia karena CNSAB dilakukan di tiga rumah sakit tersier, dengan total 144 sampel. Kasus didefinisikan sebagai pasien yang diisolasi dari darahnya CNSAB, sementara kontrol adalah pasien yang diisolasi dari darahnya *carbapenem susceptible A.baumannii* (CSAB). Faktor risiko kejadian dan kematian karena bakterimia oleh CNSAB dianalisis menggunakan analisis univariat (uji Chi-squared dan Student t-test atau Mann-Whitney) dan analisis regresi logistik multivariat.

**Hasil:** Didapatkan 110 isolat CNS-AB dengan sebagian besar resistan terhadap hampir semua golongan antibiotik. Kepekaan yang paling baik adalah terhadap antibiotik tigesiklin dan trimetoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), yaitu 45,5% dan 38,2%. Pada seluruh isolat CNS-AB, 83,6% membawa gen *bla<sub>OXA-23-like</sub>*, 37,3% membawa gen *bla<sub>OXA-24-like</sub>*, 4,5% gen *bla<sub>NDM-1</sub>*, 1,8% gen *bla<sub>IMP-1</sub>*, dan 0,9% membawa gen *bla<sub>VIM</sub>*. *bla<sub>OXA-23-like</sub>* merupakan gen yang dominan pada seluruh kecuali dua rumah sakit. Pada analisis multipel regresi multivariat didapatkan sumber bakterimia yang berasal dari saluran napas bawah (*adjusted odds ratio* (aOR): 3,24; 95%CI: 1,58–6.63, p=0,001) dan pemakaian CVC (aOR: 2,56; 95%CI: 1,27–5,18; p=0,009) menjadi faktor risiko independen terjadinya bakterimia karena CNSAB. Faktor risiko independen kematian karena bakterimia oleh CNSAB adalah *Charlson comorbidity index* (CCI)  $\geq 4$  (aOR: 28,56; 95%CI: 3,06–265,90, p=0,003) dan *Pitt bacterimia score*  $\geq 4$  (aOR: 6,44; 95%CI: 1,17–35,38; p=0,032).

**Kesimpulan:** Pada penelitian ini didapatkan gen *bla<sub>OXA-23-like</sub>* merupakan gen dominan pada isolat CNSAB di seluruh Indonesia. Profil resistansi CNS-AB sangat mengkhawatirkan, dan penyebaran gen karbapenemase harus mendapatkan

perhatian lebih di Indonesia. Data profil resistansi CNS-AB, gambaran gen karbapenemase dan faktor risiko menjadi pertimbangan dalam penatalaksanaan pada CNS-AB penyebab bakterimia. Secara umum surveilans antibiotik yang berkelanjutan, dan optimalisasi kebijakan penggunaan antibiotik dan program pencegahan dan pengendalian infeksi di rumah sakit harus diterapkan secara menyeluruh.

Kata kunci: *Acinetobacter baumannii*, faktor risiko, karbapenemase, penyakit infeksi

## ABSTRACT

***NON-SUSCEPTIBLE CARBAPENEM Acinetobacter baumannii* (CNS-AB)  
AS A CAUSE OF BACTEREMIA: RISK FACTORS AND  
MOLECULAR MECHANISM**

**Dewi Anggraini**

**Background:** Carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii* (CNSAB) is an important pathogen that causes nosocomial bacteremia among critically ill patients worldwide. The prevalence of bacteremia caused by CNSAB is associated with a high mortality rate. Early recognition of infection and mortality determinants risk factors is necessary for adequate antibiotic administration. The magnitude of antibiotic resistance of *A. baumannii* in Indonesia is expected to be significant; however, the data available are limited, meanwhile national data on CNSAB is critical for AMR (antimicrobial resistance) prevention programs. This study aims to analyze genetic profile and risk factors of CNSAB causing bacteremia in Indonesia.

**Methods:** Research on the genetic profile of CNSAB was carried out in 12 hospitals. CNSAB isolates from blood cultures of bacteremia patients were included. The blood cultures were conducted using the BacT/Alert or BACTEC automated system. The CNSAB were identified with either Vitek 2 system or Phoenix platform followed by a confirmation test detecting the *gyrB* gene. The carbapenemase genes were detected by multiplex PCR. Case control study on risk factors of bacteremia was conducted in three tertiary hospitals, with total 144 samples. Data were collected retrospectively. Cases were defined as patients with bacteremia where CNSAB was isolated from the blood, while the controls were patients with bacteremia caused by carbapenem-susceptible *A. baumannii* (CSAB). Risk factors for bacteremia and mortality associated with CNSAB bacteremia were determined using univariate analysis (Chi-squared and Student's t-test or Mann-Whitney test) and multivariate logistic regression analysis.

**Results:** In total, 110 CNSAB isolates were collected and were mostly resistant to nearly all antibiotic classes. Most CNSAB isolates were susceptible to tigecycline and trimethoprim-sulfamethoxazole 45.5% and 38.2%, respectively. Out of the total, 83.6% of isolates had *bla*<sub>OXA-23</sub>-like gene, 37.3% *bla*<sub>OXA-24</sub>-like gene, 4.5% *bla*<sub>NDM-1</sub> gene, 0.9% *bla*<sub>IMP-1</sub> gene, and 0.9% *bla*<sub>VIM</sub> gene. The *bla*<sub>OXA-23</sub>-like gene was predominant in all except two hospitals. The final model of multivariate regression analysis revealed that bacteremia source from the lower respiratory tract (adjusted odds ratio (aOR): 3.24; 95%CI: 1.58–6.63, p=0.001), and use of a central venous catheter (aOR: 2.56; 95%CI: 1.27–5.18; p=0.009) were independent risk factors for CNSAB bacteremia. Charlson Comorbidity Index  $\geq 4$  (aOR: 28.56; 95%CI: 3.06–265.90, p=0.003) and Pitt Bacteremia Score  $\geq 4$  (aOR: 6.44; 95%CI: 1.17–35.38; p=0.032) were independent risk factors for mortality due to CNSAB bacteremia.

**Conclusion:** This study found that *bla*<sub>OXA-23</sub>-like gene was the predominant gene among CNSAB isolates throughout Indonesia. The profile of CNS-AB resistance was very worrying, and the spread of the carbapenemase gene should receive more attention in Indonesia. CNS-AB resistance profile data, carbapenemase gene

descriptions, and risk factors are considered in the management of CNS-AB bacteremia. Continuous antibiotic surveillance, optimization of antibiotic use policies, and infection prevention and control programs in hospitals should be implemented comprehensively.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, risk factor, carbapenemase, infectious disease

## RINGKASAN

### ***CARBAPENEM NON-SUSCEPTIBLE *Acinetobacter baumannii* (CNS-AB)*** **SEBAGAI PENYEBAB BAKTERIMIA: FAKTOR RISIKO DAN** **MEKANISME MOLEKULER**

Resistensi antimikroba terjadi bila mikroorganisme yang menyebabkan infeksi dapat bertahan terhadap paparan antimikroba yang normalnya dapat membunuh atau menghambat pertumbuhannya. Resistensi antimikroba telah menjadi salah satu ancaman kesehatan terbesar saat ini. Infeksi oleh bakteri multiresistan menyebabkan pilihan antibiotik menjadi terbatas, luaran pengobatan yang buruk termasuk kematian, peningkatan lama rawat dan biaya rumah sakit serta peningkatan penyebaran penyakit.

Indonesia dengan jumlah penduduk ke-4 terbesar di dunia (278 juta jiwa) dan kondisi geografis yang terdiri dari ribuan pulau, diperkirakan mengakibatkan masalah AMR di Indonesia sangat besar. Data tentang situasi AMR di Indonesia sangat terbatas. Beberapa surveilans menunjukkan prevalensi bakteri resisten antibiotik di Indonesia melebihi negara disekitarnya, seperti bakteri penghasil *extended spectrum beta lactamase* (ESBL), *Enterobacteriaceae carbapenem non-susceptible* dan *Acinetobacter baumannii* multiresistan.

*Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri kokobasil Gram-negatif yang saat ini menjadi bakteri penyebab infeksi rumah sakit yang penting di seluruh dunia, seperti bakterimia, infeksi saluran napas, infeksi saluran kemih dan infeksi jaringan lunak. Bakteri ini memiliki kemampuan untuk mengakumulasi berbagai mekanisme resistensi sehingga menjadi strain multiresistan, termasuk *carbapenem* yang merupakan “*last resort antibiotic*”. WHO pada tahun 2017 mengumumkan *carbapenem non-susceptible A. baumannii* (CNS-AB) sebagai bakteri prioritas tingkat kritis yang menjadi ancaman bagi umat manusia dan harus segera dikembangkan penelitian mencari antibiotik baru yang efektif untuk bakteri ini. WHO *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) mencantumkan *A. baumannii* yang diisolasi dari spesimen darah termasuk bakteri yang harus disurvei terus-menerus.

Prevalensi CNS-AB di beberapa negara di dunia relatif tinggi, seperti di Rusia 94%, Turki 93%, Argentina 83%, Afrika 73%, Cina 82%, India 77%, Malaysia 49% dan Thailand 46%. Berdasarkan data surveilans nasional Indonesia tahun 2020 didapatkan 61% isolat *A. baumannii* yang berasal dari spesimen darah telah resisten terhadap antibiotik karbapenem.

Penelitian tentang CNS-AB di Indonesia masih sangat terbatas, belum ada penelitian multisenter yang bisa mewakili data Indonesia dan menghubungkan dengan data klinis secara komprehensif. Data nasional tentang faktor risiko dan molekular AMR khususnya CNS-AB penyebab bakterimia ini sangat penting sebagai dasar dalam program penanggulangan AMR, seperti pembuatan kebijakan nasional terkait diagnosis, terapi, aspek pencegahan dan pengendalian infeksi dan penyediaan antibiotik secara nasional. Selain itu data molekular CNS-AB juga sangat penting sebagai dasar upaya pengembangan bahan aktif baru yang efektif menghambat bakteri ini. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pola kepekaan, profil genetik dan faktor risiko CNS-AB penyebab bakteremia di Indonesia.

Penelitian untuk melihat pola kepekaan dan profil genetik CNS-AB penyebab bakterimia di Indonesia dilakukan di 12 rumah sakit di seluruh Indonesia. CNS-AB yang diisolasi dari kultur darah pasien bakterimia menjadi sampel penelitian ini. Kultur darah dilakukan dengan sistem otomatis BactAlert atau BACTEC. CNS-AB diidentifikasi dengan alat otomatis Vitek 2 *System* atau Phoenix, dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) multipleks yang mendeteksi gen *gyrB*. Deteksi gen karbapenemase dilakukan dengan metode PCR multipleks.

Didapatkan 110 isolat CNS-AB, dan sebagian besar resistan terhadap hampir semua golongan antibiotik. Kepekaan yang paling baik adalah terhadap antibiotik tigesiklin dan trimetoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), yaitu 45,5% dan 38,2%. Gen *bla<sub>OXA-51-like</sub>* terdeteksi pada seluruh isolat. Pada seluruh isolat CNS-AB, 83,6% membawa gen *bla<sub>OXA-23-like</sub>*, 37,3% membawa gen *bla<sub>OXA-24-like</sub>*, 4,5% gen *bla<sub>NDM-1</sub>*, 1,8% gen *bla<sub>IMP-1</sub>*, dan 0,9% membawa gen *bla<sub>VIM</sub>*. Tidak ada isolat yang membawa gen *bla<sub>OXA-48-like</sub>*. *bla<sub>OXA-23-like</sub>* merupakan gen yang dominan pada seluruh kecuali dua rumah sakit. Terdeteksinya gen *bla<sub>OXA-24-like</sub>* berhubungan dengan resistansi terhadap tigesiklin, amikasin TMP-SMX, dan sefoperazon-sulbaktam, sedangkan gen *bla<sub>OXA-23-like</sub>* berhubungan dengan resistansi terhadap TMP-SMX dan sefoperazon-sulbaktam.

Penelitian untuk menganalisis faktor risiko dan luaran pasien bakterimia karena CNSAB di Indonesia dilakukan di tiga rumah sakit tersier di Indonesia. Data diambil secara retrospektif dari Januari 2019 hingga Desember 2021. Desain penelitian adalah kasus kontrol, dengan kasus didefinisikan sebagai pasien dengan bakterimia yang diisolasi dari darahnya *carbapenem non susceptible A. baumannii* (CNSAB), sedangkan kontrol adalah pasien dengan bakterimia yang diisolasi dari darahnya *carbapenem susceptible A. baumannii* (CSAB). Data demografi dan variabel faktor risiko dikumpulkan dari rekam medis dan dianalisis.

Pada penelitian ini didapatkan kelompok kasus dan kontrol masing-masing sebanyak 72 sampel. Pada analisis multipel regresi multivariat didapatkan sumber bakterimia yang berasal dari saluran napas bawah (*adjusted odds ratio* (aOR): 3,24; 95%CI: 1,58–6,63,  $p=0,001$ ) dan pemakaian CVC (aOR: 2,56; 95%CI: 1,27–5,18;  $p=0,009$ ) menjadi faktor risiko independen terjadinya bakterimia karena CNSAB. Faktor risiko independen kematian karena bakterimia oleh CNSAB adalah *Charlson comorbidity index* (CCI)  $\geq 4$  (aOR: 28,56; 95%CI: 3,06–265,90,  $p=0,003$ ) dan *Pitt bacterimia score*  $\geq 4$  (aOR: 6,44; 95%CI: 1,17–35,38;  $p=0,032$ ).

Pada penelitian ini didapatkan profil resistansi CNS-AB sangat mengkhawatirkan, dan penyebaran gen karbapenemase harus mendapatkan perhatian lebih di Indonesia. Data profil resistansi CNS-AB dan gambaran gen karbapenemase pada CNS-AB penyebab bakterimia dapat menjadi pertimbangan dalam penatalaksanaan pasien baik dalam diagnosis maupun terapi. Pengetahuan tentang faktor risiko penting untuk pertimbangan pemberian terapi empirik dan prioritas pencegahan pengendalian infeksi, serta evaluasi prognosis pasien. Secara umum surveilans antibiotik yang berkelanjutan, dan optimalisasi kebijakan penggunaan antibiotik dan program pencegahan dan pengendalian infeksi di rumah sakit sangat penting dan harus diterapkan secara menyeluruh.

## SUMMARY

### ***NON-SUSCEPTIBLE CARBAPENEM *Acinetobacter baumannii* (CNS-AB) AS A CAUSE OF BACTEREMIA: RISK FACTORS AND MOLECULAR MECHANISM***

Antimicrobial resistance occurs when microorganisms that cause infection can withstand exposure to antimicrobials that typically kill or inhibit their growth. Unfortunately, antimicrobial resistance has become one of the most significant health threats today. Infection by multiresistant bacteria causes limited choice of antibiotics, poor treatment outcomes, including mortality, increased length of stay and hospital costs, and increased spread of disease.

Indonesia, with the 4<sup>th</sup> largest population in the world (276 million people) and geographical conditions consisting of thousands of islands, is estimated to cause a vast AMR problem. Data on the AMR situation in Indonesia are limited. Some surveillance shows that the prevalence of antibiotic-resistant bacteria in Indonesia exceeds that of surrounding countries, such as bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), *Enterobacteriaceae* carbapenem non-susceptible and *Acinetobacter baumannii* multiresistant.

*Acinetobacter baumannii* is a Gram-negative coccobacillus bacteria that is currently a major cause of hospital infections worldwide, such as bacteremia, respiratory tract infections, urinary tract infections and soft tissue infections. These bacteria can accumulate various resistance mechanisms to become multiresistant strains, including carbapenems which are "last resort antibiotics." WHO in 2017 announced carbapenem non-susceptible *A. baumannii* (CNS-AB) as a priority critical bacteria that poses a threat to humankind. Research should be developed to find new antibiotics that are effective for this bacterium. The WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) lists *A. baumannii* isolated from blood specimens, including bacteria that should be continuously surveyed.

The prevalence of CNS-AB in several countries in the world is relatively high, such as in Russia at 94%, Turkey at 93%, Argentina at 83%, Africa at 73%, China at 82%, India at 77%, Malaysia at 49% and Thailand 46%. In addition, based on Indonesia's national surveillance data in 2020, 61% of *A. baumannii* isolates from blood specimens were resistant to carbapenem antibiotics.

Research on CNS-AB in Indonesia is still minimal; there are no multicenter studies that can represent Indonesian data and link it with clinical data comprehensively. National data on risk factors and molecular AMR, especially CNS-AB causes of bacteremia, is critical for AMR prevention programs, such as making national policies related to diagnosis, therapy, aspects of infection prevention and control, and federal provision of antibiotics. In addition, the molecular data of CNS-AB is also essential as the basis for efforts to develop new active ingredients that are effective in inhibiting these bacteria. This study aims to analyze the pattern of susceptibility, genetic profile, and risk factors of CNS-AB causing bacteremia in Indonesia.

Research to see the sensitivity pattern and genetic profile of CNS-AB that causes bacteremia in Indonesia was carried out in 12 hospitals throughout Indonesia. CNSAB isolates from blood cultures of bacteremia patients were

included. The blood cultures were conducted using the BacT/Alert or BACTEC automated system. The CNSAB were identified with either Vitek 2 system or Phoenix, followed by a confirmation test using a multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay, targeting the specific *gyrB* gene. The carbapenemase genes were detected by multiplex PCR. In total, 110 CNSAB isolates were collected and were mostly resistant to nearly all antibiotic classes. Most CNSAB isolates were susceptible to tigecycline and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), 45.5% and 38.2%, respectively. The *bla*<sub>OXA-51</sub>-like gene was identified in all CNSAB isolates. Out of the total, 83.6% of CNSAB isolates had *bla*<sub>OXA-23</sub>-like gene, 37.3% *bla*<sub>OXA-24</sub>-like gene, 4.5% *bla*<sub>NDM-1</sub> gene, 0.9% *bla*<sub>IMP-1</sub> gene, and 0.9% *bla*<sub>VIM</sub> gene. No *bla*<sub>OXA-48</sub>-like gene was identified. The *bla*<sub>OXA-23</sub>-like gene was the predominant gene in all except two hospitals. The *bla*<sub>OXA-24</sub>-like gene was associated with resistance to tigecycline, amikacin, TMP-SMX, and cefoperazone-sulbactam, while *bla*<sub>OXA-23</sub>-like gene was associated with resistance to TMP-SMX and cefoperazone-sulbactam.

Study to analyze risk factors and patient outcomes of bacteremia due to CNSAB in Indonesia was conducted in three tertiary hospitals in Indonesia. Data were collected retrospectively from January 2019 to December 2021. Cases were defined as patients with bacteremia where CNSAB was isolated from the blood. Patients with bacteremia caused by carbapenem susceptible *A. baumannii* (CSAB) were in the control group. Risk factors for bacteremia and mortality associated with CNSAB bacteremia were determined using univariate analysis (Chi-squared and Student's t-test or Mann-Whitney test) and multivariate logistic regression analysis. A total of 144 bacteremia patients were included, of which 72 patients were for each case and control group. The final model of multivariate regression analysis revealed that bacteremia source from the lower respiratory tract (adjusted odds ratio (aOR): 3.24; 95%CI: 1.58–6.63,  $p=0.001$ ), and use of a central venous catheter (aOR: 2.56; 95%CI: 1.27–5.18;  $p=0.009$ ) were independent risk factors for CNSAB bacteremia. Charlson Comorbidity Index  $\geq 4$  (aOR: 28.56; 95%CI: 3.06–265.90,  $p=0.003$ ) and Pitt Bacteremia Score  $\geq 4$  (aOR: 6.44; 95%CI: 1.17–35.38;  $p=0.032$ ) were independent risk factors for mortality due to CNSAB bacteremia.

The antibiotic resistance profiles of CNSAB in Indonesia are very worrying, and the distribution of the carbapenemase genes should receive more attention in the country. Understanding risk factors for CNSAB-associated bacteremia and the risk factors for death are essential for determining empiric therapy and infection control preventive priorities and assessing the patient's prognosis. Continuous surveillance of antibiotic resistance in Indonesia needs to be strengthened to provide data on the antibiotic resistance burden to formulate a policy in the country and the regions. Optimizing policy on the use of antibiotics and infection prevention and control in hospitals is essential and should be implemented throughout the country.

## DAFTAR ISI

|                                                   |          |
|---------------------------------------------------|----------|
| SAMPUL DEPAN                                      | i        |
| SAMPUL DALAM                                      | ii       |
| LEMBAR PENGESAHAN                                 | ii       |
| PENETAPAN PANITIA PENGUJI                         | iv       |
| UCAPAN TERIMA KASIH                               | v        |
| RINGKASAN                                         | viii     |
| <i>SUMMARY</i>                                    | xvii     |
| DAFTAR ISI                                        | xix      |
| DAFTAR TABEL                                      | xxiii    |
| DAFTAR GAMBAR                                     | xxiv     |
| DAFTAR LAMPIRAN                                   | xxv      |
| DAFTAR SINGKATAN                                  | xxvi     |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>                          | <b>1</b> |
| 1.1. Latar Belakang                               | 1        |
| 1.2. Rumusan Masalah                              | 4        |
| 1.3. Tujuan Penelitian                            | 4        |
| 1.4. Manfaat Penelitian                           | 5        |
| 1.5. Tinjauan Pustaka                             | 6        |
| 1.6. Ruang Lingkup Penelitian                     | 11       |
| 1.7. Kerangka Konseptual dan Hipotesis Penelitian | 12       |
| DAFTAR PUSTAKA                                    | 14       |

|                                                                                                                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>BAB 2 Publikasi 1 “The Susceptibility Pattern and Distribution of bla<sub>OXA-23</sub> Genes of Clinical Isolate <i>Acinetobacter baumannii</i> in A Tertiary Hospital, Indonesia”</b> | <b>22</b> |
| <i>Abstract</i>                                                                                                                                                                           | 23        |
| 2.1. <i>Introduction</i>                                                                                                                                                                  | 24        |
| 2.2. <i>Methodology</i>                                                                                                                                                                   | 25        |
| 2.2.1. <i>Research design</i>                                                                                                                                                             | 25        |
| 2.2.2. <i>Antibiotic susceptibility test and definition of CNS <i>A. baumannii</i></i>                                                                                                    | 26        |
| 2.2.3. <i>Amplification of bla<sub>OXA-51</sub> and bla<sub>OXA-23</sub></i>                                                                                                              | 26        |
| 2.2.4. <i>Data analysis</i>                                                                                                                                                               | 27        |
| 2.2.5. <i>Ethical consideration</i>                                                                                                                                                       | 27        |
| 2.3. <i>Results</i>                                                                                                                                                                       | 27        |
| 2.4. <i>Discussion</i>                                                                                                                                                                    | 30        |
| 2.5. <i>Conclusion</i>                                                                                                                                                                    | 33        |
| <i>Reference</i>                                                                                                                                                                          | 34        |
| <b>BAB 3 Publikasi 2 “Distribution of Carbapenemase Genes Among Carbapenem Non Susceptible <i>Acinetobacter baumannii</i> Blood Isolates in Indonesia : A Multicenter Study”</b>          | <b>39</b> |
| <i>Abstract</i>                                                                                                                                                                           | 42        |
| 3.1. <i>Introduction</i>                                                                                                                                                                  | 43        |
| 3.2. <i>Material and Methods</i>                                                                                                                                                          | 45        |
| 3.2.1. <i>Study Setting</i>                                                                                                                                                               | 49        |
| 3.2.2. <i>Confirmatory Test for <i>A. baumannii</i></i>                                                                                                                                   | 51        |
| 3.2.3. <i>Detection of Carbapenemase Gene</i>                                                                                                                                             | 51        |

|                                                                                                                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.4. <i>Statistical Analysis</i>                                                                                                                                                                 | 49        |
| 3.3. <i>Results</i>                                                                                                                                                                                | 49        |
| 3.3.1. <i>Distribution of CNSAB Isolates and Patient's Characteristic</i>                                                                                                                          | 49        |
| 3.3.2. <i>Antibiotic Resistance Test Result</i>                                                                                                                                                    | 51        |
| 3.3.3. <i>Distribution of Carbapenemase Gene</i>                                                                                                                                                   | 51        |
| 3.3.4. <i>Association between the presence of Carbapenemase Genes and<br/>Antibiotic Resistance Test</i>                                                                                           | 54        |
| 3.4. <i>Discussion</i>                                                                                                                                                                             | 56        |
| 3.5. <i>Conclusion</i>                                                                                                                                                                             | 59        |
| <i>References</i>                                                                                                                                                                                  | 60        |
| <b>BAB 4 Publikasi 3 “Multicenter Study of the Risk Factors and Outcomes of<br/>Bloodstream Infections Caused by Carbapenem Non – Susceptible<br/><i>Acinetobacter baumannii</i> in Indonesia”</b> | <b>70</b> |
| <i>Abstract</i>                                                                                                                                                                                    | 71        |
| 4.1. <i>Introduction</i>                                                                                                                                                                           | 72        |
| 4.2. <i>Methods</i>                                                                                                                                                                                | 73        |
| 4.2.1. <i>Study design, setting, and patients</i>                                                                                                                                                  | 73        |
| 4.2.2. <i>Blood culture and antibiotic resistance test</i>                                                                                                                                         | 75        |
| 4.2.3. <i>Study variables and definitions</i>                                                                                                                                                      | 75        |
| 4.2.4. <i>Statistical analysis</i>                                                                                                                                                                 | 77        |
| 4.3. <i>Result</i>                                                                                                                                                                                 | 78        |
| 4.3.1. <i>Risk factors associated with CNSAB bacteremia</i>                                                                                                                                        | 78        |
| 4.3.2. <i>Risk factors associated with the mortality of CNSAB bacteremia</i>                                                                                                                       | 80        |
| 4.4. <i>Discussion</i>                                                                                                                                                                             | 84        |

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.5. <i>Conclusion</i>                                      | 87        |
| Reference                                                   | 88        |
| <b>BAB 5 Pembahasan, Kesimpulan dan Saran</b>               | <b>95</b> |
| 5.1. Pembahasan                                             | 95        |
| 5.1.1. Pola Kepekaan Antibiotik                             | 95        |
| 5.1.2. Distribusi Gen Carbapenemase                         | 98        |
| 5.1.3. Faktor Risiko Bakterimia karena CNS-AB               | 100       |
| 5.1.4. Faktor Risiko Kematian karena Bakterimia oleh CNS-AB | 102       |
| 5.2. Kesimpulan                                             | 106       |
| 5.3. Saran                                                  | 107       |
| Daftar Pustaka                                              | 109       |
| LAMPIRAN                                                    |           |

## DAFTAR TABEL

|           |                                                                                                                                                     |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 2.1 | Distribution of carbapenem susceptible and non-susceptible <i>A. baumannii</i> based on unit source and specimen type (n = 1,263).                  | 29 |
| Table 2.2 | Antibiotic sensitivity pattern of <i>A. baumannii</i> .                                                                                             | 30 |
| Table 2.3 | Detection of <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> and <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub> genes among CNS <i>A. baumannii</i> (n = 24).                            | 30 |
| Table 3.1 | Primers used to identify the <i>Acinetobacter baumannii</i> species and carbapenemase genes.                                                        | 47 |
| Table 3.2 | Characteristics of the bacteremia patients with confirmed CNSAB (n = 110)                                                                           | 50 |
| Table 3.3 | Distribution of the carbapenemase genes in CNSAB isolates from bacteremia patients in Indonesia (n = 110).                                          | 52 |
| Table 3.4 | Distribution of carbapenemase genes in CNSAB isolates based on geographics (Java vs. outside Java)                                                  | 54 |
| Table 3.5 | Association between the presence of <i>bla</i> <sub>OXA-23-like</sub> and <i>bla</i> <sub>OXA-24-like</sub> genes with antibiotic sensitivity tests | 55 |
| Table 4.1 | Characteristics of respondents and potential risk factors for bacteremia due to CNSAB and CSAB (n=144)                                              | 79 |
| Table 4.2 | Final model of multivariate analysis showing the risk factors of bacteremia due to CNSAB (n=144)                                                    | 80 |
| Table 4.3 | Risk factors for mortality of bacteremia caused by CNSAB (n=72)                                                                                     | 82 |
| Table 4.4 | Risk factors for mortality of bacteremia caused by CSAB (n=72)                                                                                      | 83 |
| Table 4.5 | Final model of multivariate analysis showing determinant of death of bacteremia due to CNSAB (n=72)                                                 | 84 |

## DAFTAR GAMBAR

|            |                                                                                                                              |     |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gambar 1.1 | Peta Jalan Penelitian                                                                                                        | 12  |
| Gambar 1.2 | Kerangka Konseptual Penelitian                                                                                               | 13  |
| Figure 2.1 | Prevalence of carbapenem non-susceptible <i>A. baumannii</i> at Arifin Achmad General Hospital between 2015-2019 (n = 1,263) | 28  |
| Figure 3.1 | Distribution of CNSAB isolates with confirmed <i>gyrB</i> gene from each hospital in Indonesia (n = 110)                     | 50  |
| Figure 3.2 | Antibiotic resistance test of CNSAB isolates from bacteremia patients in Indonesia (n = 110)                                 | 51  |
| Figure 3.3 | Carbapenemase genes' distributions identified from 110 CNSAB isolates in 12 hospitals in Indonesia (n = 140)                 | 53  |
| Figure 4.1 | Flowchart of the sample selection                                                                                            | 74  |
| Gambar 5.1 | Model segitiga epidemiologi bakterimia karena CNSAB di Indonesi                                                              | 105 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|            |                        |     |
|------------|------------------------|-----|
| Lampiran 1 | Sertifikat Laik Etik   | 116 |
| Lampiran 2 | Penjelasan Informasi   | 122 |
| Lampiran 3 | Pernyataan Persetujuan | 126 |
| Lampiran 4 | Uji Statistik          | 129 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                  |   |                                                                                                                                                                                          |
|------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AbOmpA           | = | <i>A. baumannii</i> outer membrane protein A                                                                                                                                             |
| AMR              | = | Antimicrobial Resistance                                                                                                                                                                 |
| aOR              | = | adjusted odds ratio                                                                                                                                                                      |
| APACHE           | = | the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation                                                                                                                                       |
| ASP              | = | Antimicrobial Stewardship Program                                                                                                                                                        |
| AST              | = | antimicrobial susceptibility test                                                                                                                                                        |
| ATCC             | = | the American Type Culture Collection                                                                                                                                                     |
| <i>bla</i>       | = | $\beta$ -lactamase                                                                                                                                                                       |
| CHDL             | = | Carbapenem hydrolysing class D beta-lactamases                                                                                                                                           |
| CI               | = | confidence interval                                                                                                                                                                      |
| CLABSI           | = | central line-associated bloodstream infection                                                                                                                                            |
| CLSI             | = | the Clinical and Laboratory Standards Institute                                                                                                                                          |
| CNS-AB           | = | carbapenem non-susceptible <i>A. baumannii</i>                                                                                                                                           |
| CPS              | = | capsular polysaccharides                                                                                                                                                                 |
| CS-AB            | = | carbapenem susceptible <i>A. baumannii</i>                                                                                                                                               |
| CVC              | = | central venous catheter                                                                                                                                                                  |
| DNA              | = | Deoxyribonucleic acid                                                                                                                                                                    |
| ESBL             | = | extended spectrum beta lactamase                                                                                                                                                         |
| ESKAPE           | = | <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , and <i>Enterobacter spp</i> |
| GAP              | = | Global Action Plan                                                                                                                                                                       |
| GLASS            | = | Global Antimicrobial Resistance Surveillance System                                                                                                                                      |
| H <sub>2</sub> O | = | Hydrogen dioxide                                                                                                                                                                         |
| HIV/AIDS         | = | Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome                                                                                                                         |
| ICU              | = | Intensive Care Unit                                                                                                                                                                      |
| IMP              | = | Imipenemase                                                                                                                                                                              |
| IS               | = | insertion sequences                                                                                                                                                                      |
| ITD              | = | Institute of Tropical Disease                                                                                                                                                            |
| KHM              | = | kadar hambat minimal                                                                                                                                                                     |
| LMIC             | = | low- and medium-income countries                                                                                                                                                         |
| LPS              | = | Lipopolysaccharide                                                                                                                                                                       |
| MDR              | = | multi-drug resistant                                                                                                                                                                     |
| MIC              | = | minimum inhibitory concentration                                                                                                                                                         |
| min              | = | Minute                                                                                                                                                                                   |
| MLST             | = | multilocus sequence typing                                                                                                                                                               |
| NAP              | = | National Action Plans                                                                                                                                                                    |
| NDM              | = | New Delhi metallo $\beta$ -lactamase                                                                                                                                                     |
| NICU             | = | Neonatal Intensive Care Unit                                                                                                                                                             |

|         |   |                                                                     |
|---------|---|---------------------------------------------------------------------|
| OMP     | = | <i>outer membrane protein</i>                                       |
| OMV     | = | <i>outer membrane vesicles</i>                                      |
| OR      | = | <i>odds ratio</i>                                                   |
| OXA     | = | <i>Oxacillinase</i>                                                 |
| PCR     | = | <i>polymerase chain reaction</i>                                    |
| PLD     | = | <i>phospholipase D</i>                                              |
| pM      | = | <i>Picomolar</i>                                                    |
| RI      | = | <i>resistance islands</i>                                           |
| RS      | = | <i>rumah sakit</i>                                                  |
| s       | = | <i>Second</i>                                                       |
| SBT     | = | <i>sequence-based typing</i>                                        |
| SIM     | = | <i>Seoul imipenemase</i>                                            |
| TMP-SMX | = | <i>Trimethoprim-sulfamethoxazole</i>                                |
| UV      | = | <i>Ultra violet</i>                                                 |
| VAP     | = | <i>ventilator-associated pneumonia</i>                              |
| VIM     | = | <i>Verona integron-encoded metallo-<math>\beta</math>-lactamase</i> |
| WHO     | = | <i>World Health Organization</i>                                    |
| $\mu$ g | = | <i>Microgram</i>                                                    |
| $\mu$ L | = | <i>Microliter</i>                                                   |

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Resistensi antimikroba terjadi bila mikroorganisme yang menyebabkan infeksi dapat bertahan terhadap paparan antimikroba yang normalnya dapat membunuh atau menghambat pertumbuhannya. Resistensi antimikroba telah menjadi salah satu ancaman kesehatan terbesar saat ini. Infeksi oleh bakteri multiresistan menyebabkan pilihan antibiotik menjadi terbatas, luaran pengobatan yang buruk termasuk kematian, peningkatan lama rawat dan biaya rumah sakit serta peningkatan penyebaran penyakit [1]. *World Health Organization* (2015) mencanangkan *Global Action Plan Antimicrobial Resistance* (GAP AMR) yang salah satu tuntutananya adalah semua negara harus mengembangkan *National Action Plans* AMR (NAP AMR) sendiri sesuai dengan kondisi negara masing-masing. Pada tahun 2017 Indonesia mengeluarkan *National Action Plan AMR* Indonesia [2].

Indonesia dengan jumlah penduduk ke-4 terbesar di dunia (276 juta jiwa) dan kondisi geografis yang terdiri dari ribuan pulau, diperkirakan mengakibatkan masalah AMR di Indonesia sangat besar. Data tentang situasi AMR di Indonesia sangat terbatas [2]. Beberapa surveilans menunjukkan prevalensi bakteri resisten antibiotik di Indonesia melebihi negara disekitarnya, seperti bakteri penghasil *extended spectrum beta lactamase* (ESBL), *Enterobacteriaceae carbapenem non-susceptible* dan *Acinetobacter baumannii* multiresistan [2].