

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].

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 resistansi sehingga menjadi strain multiresistan, termasuk *karbapenem* 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 [3,4].

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% [5,6]. Berdasarkan data surveilans nasional Indonesia tahun 2020 didapatkan 61% isolat *A. baumannii* yang berasal dari spesimen darah telah resistan terhadap antibiotik karbapenem [7].

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. Salah satu rumah sakit di Jakarta melaporkan data epidemiologi dan analisis genetik CNS-AB yang lengkap dari satu senter di Jakarta, namun isolat yang diteliti merupakan isolat kolonisasi pasien dan lingkungan, bukan isolat infeksi [8]. Penelitian dari

Surabaya terbatas pada isolat yang berasal dari spesimen urin [9], sedangkan penelitian dari Yogyakarta hanya meneliti satu kelompok gen resisten (*bla_{OXA}*) CNS-AB dari berbagai spesimen [10].

Penelitian pendahuluan multisenter yang melibatkan delapan rumah sakit pendidikan di Indonesia telah dilakukan. Penelitian ini menganalisis isolat *A. baumannii* dari darah secara retrospektif dari tahun 2016 – 2018. Prevalensi CNS-AB didapatkan 53%, meningkat dari 49% di tahun 2016 menjadi 57% di tahun 2018 ($p>0,05$). Prevalensi tidak hanya tinggi di ICU, namun juga ruang rawatan lain dan sebagian besar isolat resisten dengan hampir semua antibiotik [11].

Beberapa penelitian mendapatkan peningkatan angka kematian oleh bakterimia karena CNSAB disebabkan ketidaktepatan terapi antibiotik empirik yang diberikan saat pertama kali pasien masuk rumah sakit [12] – [16]. Pengenalan sedari dini bakterimia karena CNSAB sangat penting agar terapi antibiotik empirik yang tepat dapat segera diberikan, salah satu strateginya adalah dengan mengetahui faktor-faktor risikonya. Beberapa faktor risiko terjadinya bakterimia karena CNSAB yang diketahui adalah usia tua, laki-laki, riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, riwayat kemoterapi atau radioterapi sebelumnya, riwayat kolonisasi oleh *A. baumannii*, riwayat rawatan rumah sakit lama, dirawat di ruangan ICU dan penggunaan alat invasif seperti kateter vena sentral, ventilator dan kateter drainase, dan beberapa faktor lainnya [16] – [26].

Permasalahan AMR tidak sama antara satu tempat dengan tempat lain, atau satu negara dengan negara lain, dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti prevalensi CNSAB, faktor etnis, ekonomi, lingkungan dan geografis serta

perbedaan pola persebaran antibiotik dan praktik klinis [19], sehingga data ini harus didapat sendiri dan harus selalu diperbaharui [2]. 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.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Bagaimana profil genetik CNS-AB penyebab bakterimia di Indonesia?
- b. Apakah yang menjadi faktor risiko pasien bakterimia karena CNS-AB di Indonesia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil genetik dan faktor risiko CNS-AB penyebab bakteremia di Indonesia.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis pola kepekaan CNS-AB dan deteksi gen karbapenemase *bla_{OXA-23}* di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau (penelitian pendahuluan)
- b. Menganalisis pola kepekaan CNS-AB penyebab bakterimia di Indonesia
- c. Menganalisis penyebaran gen karbapenemase pada CNS-AB penyebab bakterimia di Indonesia

d. Menganalisis faktor risiko dan faktor yang mempengaruhi luaran pasien bakterimia karena CNS-AB di Indonesia, sebagai berikut:

1. Demografik
2. Rawatan ICU
3. Riwayat rujukan RS lain
4. Asal isolat
5. Sumber bakterimia
6. Kondisi klinis
7. Penggunaan alat invasif
8. Faktor komorbid
9. Riwayat pembedahan
10. Riwayat penggunaan antibiotik
11. Riwayat terapi imunosupresan
12. Riwayat rawatan RS

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a. Mendapatkan data pola resistensi dan profil genetika CNS-AB penyebab bakterimia di Indonesia.
- b. Mendapatkan data faktor risiko bakterimia karena CNS-AB di Indonesia.

1.4.2. Manfaat Praktis

- a. Menjadi acuan dalam pembuatan kebijakan pengendalian dan pencegahan infeksi oleh CNS-AB di Indonesia.

- b. Menjadi acuan dalam pembuatan kebijakan pengendalian resistensi antimikroba khususnya pada kasus bakterimia karena CNS-AB di Indonesia.
- c. Menjadi acuan dalam pembuatan penatalaksanaan infeksi (diagnosis dan terapi) oleh CNS-AB di Indonesia terutama bakterimia

1.5. Tinjauan Pustaka

1.5.1. Bakteri *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii adalah bakteri Gram negatif, aerobik, non-fermentasi, *non-fastidious*, non-motil, katalase positif, oksidase negatif dengan kandungan DNA G+C dari 39% sampai 47% [27,28]. *A. baumannii* banyak diisolasi di lingkungan rumah sakit, hal ini menimbulkan risiko yang signifikan, terutama di bangsal ICU di mana pasiennya mengalami penyakit kronis yang dirawat lama dengan imunitas yang menurun. Pasien ini merupakan kelompok risiko tinggi infeksi *A. baumannii*, terutama pasien yang memperoleh alat perawatan invasif seperti kateter, jahitan, ventilator dan pasien yang telah menjalani dialisis atau terapi antimikroba dalam 90 hari [29].

Saluran pernapasan, darah, cairan pleura, saluran kemih, luka operasi, sistem saraf pusat, kulit dan mata menjadi tempat infeksi atau kolonisasi [30]. *A. baumannii* dapat menyebabkan infeksi akut di rumah sakit seperti infeksi saluran pernapasan (khususnya pneumonia akibat penggunaan ventilator; VAP), bakterimia, infeksi saluran kemih, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi luka bakar dan luka bedah, endokarditis, meningitis, dan osteomielitis [31].

Bakteri ini dilaporkan menjadi penyebab 2-10% dari semua infeksi Gram-negatif di rumah sakit [31]. Selanjutnya infeksi *A. baumannii* meningkatkan risiko kematian dari 8% menjadi 40% [32]. Terlepas dari infeksi nosokomial, *A. baumannii* juga dapat menyebabkan infeksi yang didapat dari komunitas, yang dilaporkan terutama di daerah tropis [33]. Meskipun infeksi *A. baumannii* ditularkan secara nosokomial dan komunitas, ada kejadian khusus pada pasien cedera dalam konflik perang di Afghanistan, Irak, dan Suriah [34,35] serta bencana alam, seperti gempa bumi dan tsunami [36,37].

Faktor virulensi yang bertanggung jawab untuk patogenesitas *A. baumannii* adalah: *lipopolysaccharide* (LPS), *capsular polysaccharides* (CPS), *A. baumannii outer membrane protein A* (AbOmpA), *outer membrane vesicles* (OMV), *phospholipase D* (PLD), dan biofilm [38,39].

1.5.2. Carbapenem Non-Susceptible *A. baumannii* (CNS-AB)

Acinetobacter baumannii ini memiliki tingkat resistensi intrinsik yang tinggi terhadap banyak kelompok antimikroba lainnya seperti glikopetida, makrolida, linkosamid, dan streptogramin [40]. Bakteri ini terus berkembang menjadi resisten terhadap semua agen antimikroba yang digunakan dalam terapi, karena mekanisme tekanan selektif dari lingkungan rumah sakit. Resistensi strain *A. baumannii* ditemukan terhadap antimikroba penisilin, sefalosporin, aminoglikosida, kuinolon, dan tetrasiklin. Karbapenem sering kali menjadi pilihan terapi mayor satu-satunya pada infeksi *A. baumannii* karena hasil pengobatan yang baik dan toksisitas rendah [41].

Seiring dengan peningkatan penggunaan karbapenem grup kedua (meropenem, imipenem-cilastatin dan doripenem) sebagai antimikroba pilihan terakhir terapi infeksi *A. baumannii* multiresisten, terjadi peningkatan yang cepat pada CNS-AB [42]. Reddy et.al mengungkapkan adanya kecenderungan peningkatan tajam pada jumlah CNS-AB awalnya tahun 2003 1% menjadi 58% pada tahun 2008, terkait dengan peningkatan kejadian infeksi *A. baumannii* yang lebih dari dua kali lipat [43].

Prevalensi CNS-AB bervariasi di berbagai wilayah di seluruh dunia. Prevalensi sangat tinggi terdapat Meksiko (97%), Rusia (94%), Turki (93%), Argentina (83%), Cina (82%), Venezuela (79%), Arab Saudi (78%), Afrika Selatan (73%). Prevalensi di wilayah Eropa sangat rendah seperti Swedia (0%), Belanda (1%), Inggris 4%, Jerman 6%, meski di Italia prevalensi CNS-AB yaitu 79%. Amerika Serikat memiliki prevalensi CNS-AB 30%, sedangkan Australia 5% [6]. Prevalensi CNS-AB di Asia Tenggara dan Asia Selatan cukup tinggi seperti di India (77%), Pakistan (63%), Thailand (46%) dan Malaysia 49% [5]. Berdasarkan data Surveilans Nasional Indonesia tahun 2020 didapatkan 61% isolat *A. baumannii* yang berasal dari spesimen darah telah resistan terhadap antibiotik karbapenem [7]. Penyebaran yang progresif dari strain CNS-AB mengakibatkan kebutuhan mendesak untuk mendeteksi, mengawasi dan membuat panduan untuk pencegahan dan pengendalian infeksi [44].

Mekanisme yang berperan dalam resistensi secara garis besar terbagi dua yaitu mekanisme non-enzimatis dan enzimatis. Mekanisme non-enzimatis seperti *efflux pump*, penurunan permeabilitas membran, perubahan

penicillin-binding protein. Mekanisme yang paling signifikan terhadap resistensi karbapenem pada *A. baumannii* adalah terkait enzim karbapenemase [45,46].

Carbapenem hydrolysing class D beta-lactamases (CHDL) adalah faktor resistensi karbapenem yang paling umum dalam strain *A. baumannii*. Enzim ini disebut sebagai OXA (oksasilinase) karena kemampuannya untuk hidrolisis *isoxazolympenicillin-oxacillin* jauh lebih cepat daripada *benzylpenicillin* [47,48]. Pada *A. baumannii*, sejauh ini telah diidentifikasi enam kelompok karbapenemase OXA yaitu: OXA-51-like, OXA-23-like, OXA-40/24-like, OXA-58-like, OXA-143-like, dan OXA-48-like [41], [49].

Gen pengkode karbapenemase dapat dibawa dalam genom *A. baumannii* pada kromosom dan/atau plasmid. Selain itu, determinan genetik karbapenemase sering dikaitkan dengan elemen genetik seluler, seperti *insertion sequences* (IS), integron, transposon, *resistance islands* (RI), dan plasmid, yang sering berkontribusi pada akuisisi, penyebaran, dan regulasi di antara isolat bakteri [38]

1.5.3. Bakterimia karena *Acinetobacter baumannii*

Bakterimia akibat *multidrug-resistant A. baumannii* meningkat prevalensinya dan berhubungan dengan angka kematian yang tinggi. Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Lemos *et al.* dari database MEDLINE dan EMBASE dilaporkan ada 850 kematian (33%) di antara 2.546 pasien [32]. Pasien dengan CNS-AB memiliki risiko kematian yang jauh lebih tinggi daripada pasien dengan *carbapenem susceptible A.*

baumannii (CS-AB). Studi melaporkan bahwa pasien dengan CNS-AB dibandingkan dengan pasien dengan CS-AB lebih mungkin untuk memiliki penyakit yang parah dan juga menerima pengobatan antibiotik empiris yang tidak tepat, yang dapat meningkatkan risiko kematian. Sehingga diduga *carbapenem non susceptible* dapat meningkatkan mortalitas infeksi *A baumannii*.

Studi retrospektif oleh Rossi *et al.* (2019) mendapatkan infeksi CNS-AB sebagian besar berasal pneumonia (54,7%), dan terutama pasien yang dirawat di ICU dewasa. Faktor-faktor yang terkait dengan mortalitas CNS-AB adalah lamanya rawatan di rumah sakit, prosedur invasif seperti ventilasi mekanis, kateter vena sentral, penggunaan alat nasogastrik, kateter urin dan hemodialisis, serta penyakit penyerta seperti gagal jantung dan gagal ginjal kronis, serta riwayat penggunaan karbapenem dan polimiksin sebelumnya [50].

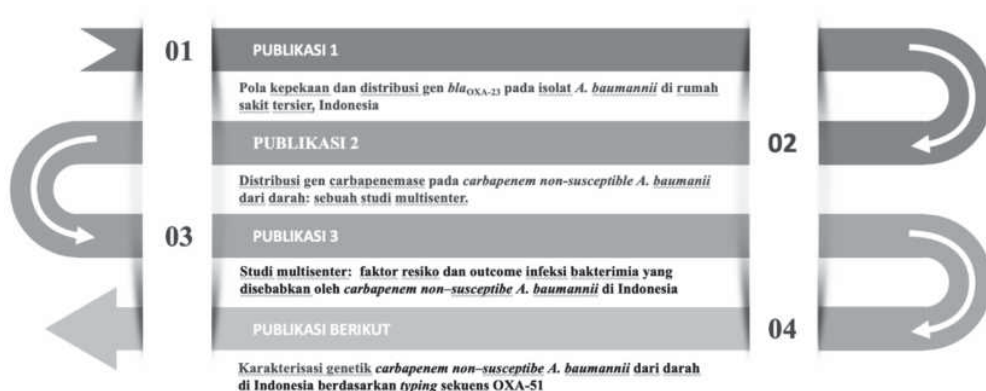
Esterly *et al.* (2011) melaporkan faktor risiko dengan bakterimia karena CNS-AB adalah laki-laki, usia tua, durasi pemberian antibiotik dan durasi rawatan rumah sakit sebelum kultur, *A. baumannii* positif pada kedua botol kultur di kedua sisi, terpasang CVC, gagal ginjal, dan transplantasi ginjal [51].

Pada studi prospektif oleh Russo *et.al*, didapatkan 172 (61,2%) pasien bakterimia karena *multi-drug resistant A. baumannii* (MDR-AB) meninggal dalam 14 hari sedangkan 207 (73,6%) pasien meninggal dalam 30 hari. Pada analisis multivariat, riwayat pembedahan, hemodialisis, pengontrolan sumber infeksi yang tidak adekuat dan pneumonia

berhubungan dengan risiko tinggi syok sepsis. Sementara itu syok sepsis dan indek komorbiditas Charlson >3 berhubungan dengan mortalitas 14 hari. Pengontrolan sumber infeksi yang adekuat dan pemberian terapi antibiotik kombinasi berhubungan dengan survival dalam 14 hari [52].

1.6. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian mencakup tiga publikasi ilmiah. Publikasi ilmiah pertama mencakup gambaran pola kepekaan isolat klinis *A. baumannii* dari semua spesimen selama 5 tahun di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dengan berfokus pada CNS-AB, serta deteksi gen karbapenemase *bla_{OXA-23}* pada beberapa isolat sebagai penelitian pendahuluan dari disertasi ini. Publikasi kedua mencakup analisis pola kepekaan dan penyebaran gen karbapenemase CNS-AB penyebab bakterimia di Indonesia yang dilakukan di dua belas rumah sakit di Indonesia. Publikasi ketiga mencakup analisis faktor risiko dan faktor yang mempengaruhi luaran pasien bakterimia karena CNS-AB di Indonesia, yang dilakukan di tiga rumah sakit. Publikasi berikut direncanakan lanjutan publikasi kedua berupa analisis genetik yang mencakup penentuan *typing* dan penyebarannya di Indonesia. Ruang lingkup penelitian ini dapat dilihat pada peta jalan penelitian berikut ini (gambar 1.1):



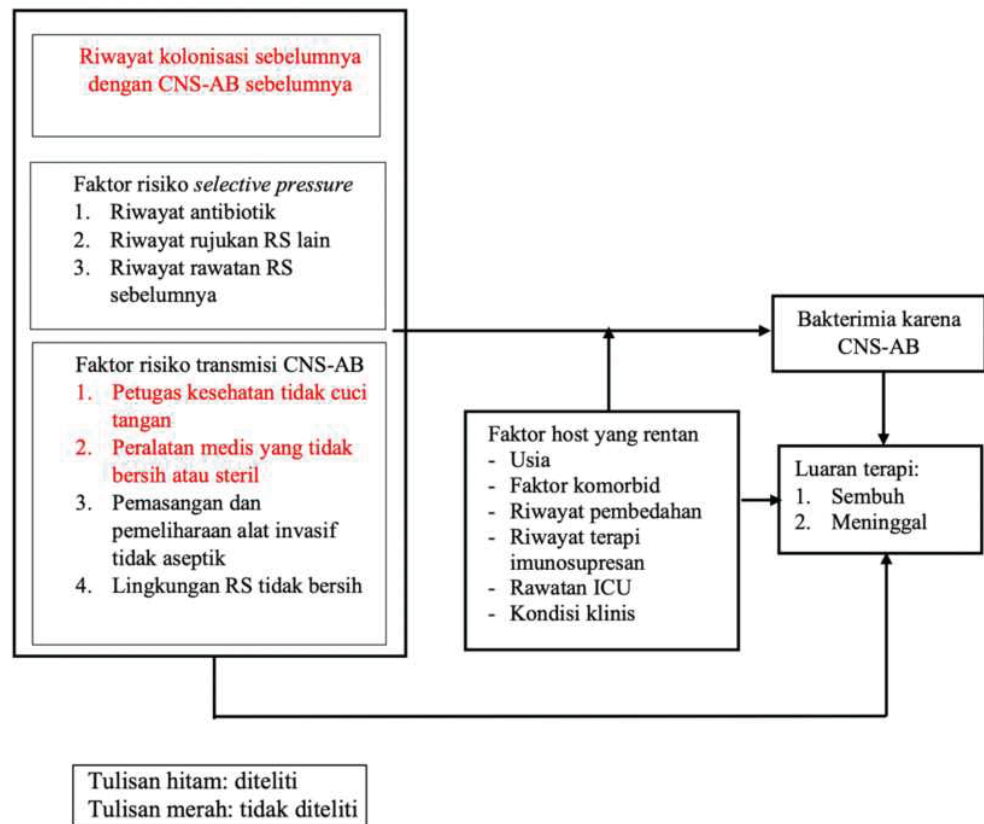
Gambar 1.1 Peta jalan penelitian

1.7. Kerangka Konseptual dan Hipotesis Penelitian

1.7.1. Kerangka Konseptual

Kerangka konseptual penelitian penelitian dapat dilihat pada gambar 1.2 *A. baumannii* saat ini menjadi bakteri penyebab infeksi rumah sakit yang penting di seluruh dunia, salah satunya sebagai penyebab bakterimia. Bakterimia yang disebabkan oleh *A. baumannii* multiresistan pada beberapa penelitian berhubungan dengan peningkatan angka kematian. *A. baumannii* memiliki sifat memiliki kemampuan untuk mengakumulasi berbagai mekanisme resistansi antibiotik termasuk resistan terhadap antibiotik golongan karbapenem. Beberapa penelitian mendapatkan ketidaksesuaian terapi antibiotik empirik menjadi faktor yang mempengaruhi peningkatan angka kematian yang disebabkan oleh bakterimia karena CNS-AB. Pengenalan sedari awal faktor risiko kasus bakterimia karena CNS-AB dan mortalitasnya diperlukan agar dapat dilakukan pemberian antibiotik yang adekuat dan memprediksi prognosis pasien.

CNS-AB bisa bersumber dari transmisi yang berasal dari petugas kesehatan yang tidak melakukan cuci tangan dengan cara yang benar dan sesuai indikasi, peralatan medis yang tidak didesinfeksi sesuai standar, pemasangan dan pemeliharaan alat invasif seperti *central venous catheter* (CVC) atau ventilator yang tidak sesuai panduan dan lingkungan pasien yang tidak bersih. CNS-AB dapat juga muncul karena proses *selective pressure* bakteri yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik sebelumnya,



Gambar 1.2. Kerangka Konseptual Penelitian

atau saat pasien dirawat di rumah sakit sebelumnya. Pasien dapat juga sudah terkolonisasi sebelumnya oleh CNS-AB. Pasien lebih mudah menderita bakterimia karena CNS-AB dari faktor pasien sendiri, seperti usia, rawatan ICU, kondisi klinis yang berat, faktor komorbid, pembedahan, pemberian terapi imunosupresan yang menyebabkan imunitas pasien menjadi rendah.

Semua faktor risiko tersebut kemudian di analisis juga sebagai faktor yang mempengaruhi terjadinya mortalitas pada pasien bakterimia karena CNS-AB. Tidak semua faktor risiko diteliti pada studi ini, faktor risiko yang tidak tercakup dalam penelitian ini ditulis dengan warna merah.

1.7.2. Hipotesis Penelitian

Faktor berikut menjadi risiko pasien bakterimia karena CNS-AB di Indonesia

1. Demografik
2. Rawatan ICU
3. Riwayat rujukan RS lain

4. Asal isolat
5. Sumber bakterimia
6. Kondisi klinis
7. Faktor komorbid
8. Penggunaan alat invasif
9. Riwayat antibiotik, pembedahan, terapi immunosupresan dan rawatan RS lain.

Daftar Pustaka

1. O'Neill, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*, 2016.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Kementerian Pertahanan Republik Indonesia Republik Indonesia, Kementerian Kelautan dan Perikanan Republik Indonesia & Kementerian Keuangan Republik Indonesia 2017, *National action plan on antimicrobial resistance Indonesia 2017-2019*
3. World Health Organization, *Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation*, 2015.
4. World Health Organization, *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Molecular methods for antimicrobial resistance (AMR) diagnostics to enhance the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*, 2019
5. Hsu LY; Apisarnthanarak A; Khan E; Suwantararat N; Ghafur A; Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia. (2017). *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1):1–22.

6. The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, retrieved from <https://cddep.org>
7. Anggraini D, Kuntaman, Karuniawati A, Santosaningsih D, Cahyarini, Saptawati L, *et al.* *Surveilans Resistansi Antibiotik Rumah Sakit Kelas A dan B di Indonesia Tahun 2020*, 2021.
8. Saharman YR; Karuniawati A; Sedono R; Aditianingsih D; Sudarmono P; Goessens WHF; *et al.* Endemic carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* in intensive care units of the national referral hospital in Jakarta, Indonesia. (2018). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1):5.
9. Kuntaman K; Shigemura K; Osawa K; Kitagawa K; Sato K; Yamada N; *et al.* Occurrence and characterization of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: A collaborative study of antibiotic-resistant bacteria between Indonesia and Japan. (2018). *International Journal of Urology*, 25(11):966–72.
10. Nirwati H; Hakim MS; Darma S; Mustafa M; Nuryastuti T. Detection of *bla_{oxa}* genes and identification of biofilm-producing capacity of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary teaching hospital, Klaten, Indonesia. (2018). *The Medical Journal of Malaysia*, 73(5):291-6.
11. Anggraini D; Santosaningsih D; Endraswari PD; Moehario L; Riezke CV; Enty E; *et al.* Epidemiology study of *Acinetobacter spp.* isolated from blood culture in Indonesia. (2020). *International Journal of Infectious Diseases*, 101:62–3.

12. Kim YJ; Kim SI; Hong KW; Kim YR; Park YJ; Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. (2012). Journal of Korean Medical Science, 27(5):471-5. <http://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.5.471>.
13. Metan G; Sariguzel F; Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. (2009). European Journal of Internal Medicine, 20(5):540-4. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.05.005>.
14. Tal-Jasper R; Katz DE; Amrami N; Ravid D; Avivi D; Zaidenstein R; Lazarovitch T; *et al.* Clinical and epidemiological significance of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* Infections. (2016). Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 60(5):3127-31. <http://doi.org/10.1128/AAC.02656-15>.
15. Du X; Xu X; Yao J; Deng K; Chen S; Shen Z; *et al.* Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. (2019). American Journal of Infection Control, 47(9):1140-5. <http://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.03.003>
16. Ng TM; Teng CB; Lye DC; Apisarnthanarak A. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. (2014). Infection Control & Hospital Epidemiology, 35(1):49-55. <https://doi.org/10.1086/674387>
17. Guo N; Xue W; Tang D; Ding J; Zhao B. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant

- Acinetobacter baumannii* complex in a hospital of Northern China. (2016). *American Journal of Infection Control*. 44(4):37-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.019>
18. Sheng WH; Liao CH; Lauderdale TL; Ko WC; Chen YS; Liu JW, *et al*. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. (2010). *International Journal of Infectious Disease*. 14(9):764–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2254>
 19. Liu Y; Wang Q; Zhao C; Chen H; Li H; Wang H; *et al*. Prospective multi-center evaluation on risk factors, clinical characteristics and outcomes due to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex bacteraemia: experience from the Chinese Antimicrobial Resistance Surveillance of Nosocomial Infections (CARES). (2020). Network. *Journal of Medical Microbiology*. 69(7):949–59. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001222>
 20. Niu T; Xiao TT; Guo L; Yu W; Chen Y; Zhen B; *et al*. Retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in patients with carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: cefoperazone-sulbactam associated with resistance and tigecycline increased the mortality. (2018). *Infection and Drug Resistance*. 11:2021–30. <https://doi.org/10.2147%2FIDR.S169432>
 21. Kim SY; Jung JY; Kang YA; Lim JE; Kim EY; Lee SK; *et al*. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. (2012). *Journal of Korean medical science*. 27(8):939-947.

22. Kumar A; Randhawa VS; Nirupam N; Rai Y; Saili A. Risk factors for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* blood stream infections in a neonatal intensive care unit, Delhi, India. (2014). *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(8): 1049–1054, <https://doi.org/10.3855/jidc.4248>
23. Chan MC; Chiu SK; Hsueh PR; Wang N.C; Wang CC; and Fang CT. “Risk Factors for Healthcare-Associated Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: A Case-Control Study,” (2014). *PLoS ONE*. 9(1): 85973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085973>
24. Liu Q; Li W; Du X; Li W; Zhong T; Tang Y; *et al.* Risk and prognostic factors for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia: a retrospective study in a tertiary hospital of West China. (2015). *PLOS ONE*, 10(6);0130701, doi: 10.1371/journal.pone.0130701.
25. Routsis C; Pratikaki M; Platsouka E; Sotiropoulou C; Nanas S; Markaki V; *et al.* Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. (2010). *Infection*. 38(3);173-180. <https://doi.org/10.1007/s15010-010-0008-1>
26. Chopra T; Marchaim D; Awali R A; Krishna A; Johnson P; Tansek R; *et al.* Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. (2013). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(12);6270-6275. <https://doi.org/10.1128/AAC.01520-13>
27. Lessel EF; & Lautrop H. Report to the International Committee on Nomenclature of Bacteria by the “Subcommittee on Moraxella and Allied

- Bacteria,” November 1966. (1967). *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 17(2): 89-91.
28. Peleg A Y; Seifert H; & Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. (2008). *Clinical microbiology reviews*. 21(3): 538-582.
 29. Gusten WM; Hansen EA; & Cunha BA. *Acinetobacter baumannii* pseudomeningitis. (2002). *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care*.31(1): 76-78.
 30. Lorente C; Del Castillo Y; & Rello J. Prevention of infection in the intensive care unit: current advances and opportunities for the future. (2002). *Current Opinion in Critical Care*.8(5):461-464.
 31. Antunes L; Visca P; & Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. (2014). *Pathogens and disease*. 71(3):292-301.
 32. Lemos EV; de La Hoz FP; Einarson T R; McGhan WF; Quevedo E; Castañeda C; *et al.* Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. (2014). *Clinical Microbiology and Infection*. 20(5):416-423.
 33. Falagas ME; Karveli EA; Kelesidis I; & Kelesidis T. Community-acquired *Acinetobacter* infections. (2007). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 26(12):857-868.
 34. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. (2005). *Clinical microbiology and infection*. 11(11):868-873.
 35. Teicher CL; Ronat JB; Fakhri RM; Basel M; Labar AS; Herard P; *et al.* Anti microbial drug-resistant bacteria isolated from Syrian war-injured patients, August 2011–march 2013. (2014). *Emerging infectious diseases*. 20(11):1949.
 36. Öncül O; Keskin Ö; Acar HV; Küçükardalı Y; Evrenkaya R; Atasoyu EM; *et al.* Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. (2002). *Journal of Hospital Infection*. 51(1):47-51.

37. Uckay I; Sax H; Harbarth S; Bernard L; & Pittet D. Multi-resistant infections in repatriated patients after natural disasters: lessons learned from the 2004 tsunami for hospital infection control. (2008). *Journal of Hospital Infection*. 68(1): 1-8.
38. Roca I; Espinal P; Vila-Farrés X; & Vila, J. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. (2012). *Frontiers in microbiology*. 3 :148.
39. McConnell MJ; Actis L; & Pachón J; *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. (2013). *FEMS microbiology reviews*. 37(2): 130-155.
40. Leclercq R; Cantón R; Brown DF; Giske CG; Heisig P; MacGowan A P; *et al*. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. (2013). *Clinical Microbiology and Infection*. 19(2):141-160.
41. A Evans B; Hamouda A; & GB Amyes S. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. (2013). *Current pharmaceutical design*. 19(2):223-238.
42. Pogue JM; Mann T; Barber KE; & Kaye KS. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, surveillance and management. (2013). *Expert review of anti-infective therapy*. 11(4):383-393.
43. Reddy T; Chopra T; Marchaim D; Pogue JM; Alangaden G; Salimnia H; *et al*. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system. (2010). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 54(5):2235-2238.
44. Interim results from the European survey on carbapenemase-producing, *Carbapenemase-producing bacteria in Europe*. 2013
45. Walsh TR; Toleman MA; Poirel L; & Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? (2005). *Clinical microbiology reviews*. 18(2):306-325.

46. Jeon JH; Lee JH; Lee, JJ; Park KS; Karim A M; Lee CR; *et al.* Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. (2015). *International journal of molecular sciences*.16(5):9654-9692.
47. Poirel L; Naas T; & Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. (2010). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 54(1):24-38.
48. Diene S M; & Rolain JM. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species. (2014). *Clinical Microbiology and Infection*. 20(9):831-838.
49. Evans BA; & Amyes SG. OXA β -lactamases. (2014). *Clinical microbiology reviews*. 27(2):241-263.
50. Rossi I; Royer S; Ferreira ML; Campos PA; Fuga B; Melo G N; *et al.* Incidence of infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. (2019). *American Journal of Infection Control*. 47(12):1431-1435.
51. Esterly JS; Griffith M; Qi C; Malczynski M; Postelnick MJ; & Scheetz MH. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of Acinetobacter baumannii bloodstream infections. (2011). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 55(10):4844-4849.
52. Russo A; Bassetti M; Ceccarelli G; Carannante N; Losito AR; Bartoletti M; *et al.* Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: clinical features, therapy and outcome from a multicenter study. (2019). *Journal of Infection*. 79(2):130-138.