

**REVIEW ARTIKEL: PERKEMBANGAN RESISTENSI ANTIBIOTIK
MEROPENEM TERHADAP BAKTERI *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter
Baumannii*, SERTA *Klebsiella Pneumoniae* DI INDONESIA**

Ivana Santoso*, Tina Rostinawati

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

ivana17001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 07/07/2022, diterima 29/11/2022

ABSTRAK

Pada tahun 2017, WHO mengeluarkan daftar bakteri yang sangat membutuhkan antibiotik baru akibat tingkat resistensi yang tinggi, diantaranya yaitu *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, serta *Klebsiella pneumoniae*. Ketiga bakteri ini telah resisten terhadap sejumlah besar antibiotik, termasuk karbapenem yang merupakan lini terakhir dalam pengobatan (*broad spectrum*). Salah satu karbapenem yang seringkali digunakan adalah meropenem, yang digunakan untuk mengatasi infeksi pada kulit dan jaringan, infeksi saluran cerna, serta infeksi lainnya. Saat ini, penggunaan meropenem di rumah sakit semakin meningkat dan mengakibatkan resistensi pada bakteri gram negatif. *Review* ini bertujuan untuk menggambarkan perkembangan dari resistensi meropenem terhadap bakteri *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* serta terapi yang telah digunakan untuk resistensi meropenem di Indonesia. Pengumpulan data dilakukan dengan peninjauan literatur yang terkait. Berdasarkan hasil penelusuran, ketiga bakteri tersebut telah mengalami resistensi terhadap meropenem dengan mekanisme resistensi pada mutasi gen pompa efflux pada *P. aeruginosa*, penurunan permeabilitas dan pembentukan *biofilm* pada *A. baumannii*, serta produksi karbapenemase oleh *K. pneumoniae*. Terapi yang telah digunakan saat ini terdiri dari kolistin, kombinasi seftolozan/tazobaktam, polimiksin serta fosfomisin.

Kata Kunci: Resistensi meropenem, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, Indonesia

ABSTRACT

In 2017, WHO issued a list of bacteria that urgently need new antibiotics due to high levels of resistance. Those bacteria were Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, and Klebsiella pneumoniae. These bacteria were resistant to many antibiotics, including carbapenems as the last line of treatment (broad spectrum). At this time, one of the carbapenems often used is meropenem to treat infections of the skin and tissues, gastrointestinal and other infections. Currently, the use of meropenem in hospitals is increasing and resulting in resistance to gram-negative bacteria. This review aims to describe the development of meropenem decreasing-activity against P. aeruginosa, A. baumannii, K. pneumoniae and the current therapies used to treat this resistance in Indonesia. Data collection was carried out by reviewing the relevant literature. Based on the search results, the three bacteria have developed to become resistant bacteria to meropenem. The resistance mechanisms i.e. the mutation of the efflux pump gene in P. aeruginosa, decreased permeability and biofilm formation in A. baumannii, and carbapenemase production by K. pneumoniae. The currently used therapy consisted of colistin, polymyxin, Fosfomycin and ceftolozan/tazobactam combination.

Keywords: Meropenem resistance, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, Indonesia

PENDAHULUAN

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan nomor 8 tahun 2015, Resistensi antibiotik merupakan kemampuan mikroorganisme untuk bertahan hidup terhadap efek antibiotika sehingga berkurangnya keefektifan dalam penggunaan klinis, dan merupakan salah satu permasalahan kesehatan global yang paling serius. Hasil *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS) pada tahun 2019 menunjukkan bahwa Indonesia mengalami peningkatan resistensi antimikroba untuk beberapa bakteri, seperti *K. pneumoniae* dan *E.coli* (WHO, 2019).

Antibiotik golongan karbapenem (seperti meropenem dan imipenem) biasanya digunakan sebagai terapi dari berbagai penyakit yang disebabkan oleh ketiga bakteri tersebut. Namun berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Qu (2019), penggunaan karbapenem saat ini di rumah sakit semakin meningkat dan mengakibatkan resistensi pada bakteri gram negatif. Penyebab dari terjadinya resistensi sangat bervariasi, dimana faktor - faktor seperti penyalahgunaan antibiotik pada awal terapi, bertambahnya waktu perawatan di rumah sakit, munculnya bakteri yang bermutasi secara genetik, serta kolonisasi dari patogen yang telah resisten (Blair *et al*, 2015 dan Ventola *et al*, 2015).

Salah satu karbapenem yang seringkali digunakan adalah meropenem. Meropenem merupakan antibiotik berspektrum luas golongan β -laktam dan berada pada peringkat kedua dalam peresepan antibiotik, yaitu sebanyak 40,9% (Molla, 2021; Bush & Bradford, 2016). Meropenem memiliki aksi dengan mempengaruhi sintesis komponen dinding sel vital pada bakteri gram-positif dan gram-negatif, selain itu, golongan karbapenem ini memiliki aktivitas spesifik terhadap bakteri *Pseudomonas*

aeruginosa, *Acinetobacter baumannii*, dan bakteri Enterobacteriaceae seperti *Klebsiella pneumoniae* (Tortora & Funke, 2010; Gallagher & MacDougall, 2012). Pada tahun 2017, WHO memprioritaskan untuk melakukan penemuan antimikroba baru dalam rangka mengatasi kasus resistensi bakteri terhadap antibiotik golongan karbapenem, terutama meropenem. Prevalensi resistensi meropenem di Indonesia pada tahun 2011 mencapai 50,5% dan 84% dari bagian unit gawat darurat dan unit neonatal rumah sakit (Karuniawati dkk, 2013; Tjoa dkk, 2013). Pada tahun 2015 – 2016 dari total 1082 bakteri patogen utama di rumah sakit, terdapat 10,7% bakteri yang resisten terhadap golongan karbapenem (Kuntaman *et al*. 2018).

Penggunaan terapi untuk bakteri yang resisten terhadap meropenem sangat beragam, mulai dari penggunaan kombinasi agen baru yang beberapa belum ada di Indonesia, seperti ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam, dan cefiderocol (Doi *et al*, 2019). Penggunaan terapi yang telah ada di Indonesia terdiri dari fosfomisin, kombinasi meropenem dengan levofloksasin, dan kombinasi antara ceftazidime-amikacin (Anggraini dkk, 2019; Prasetyo *et al*, 2022; Putra *et al*, 2020).

Review ini bertujuan untuk menggambarkan perkembangan dari penurunan aktivitas meropenem terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* serta terapi yang telah digunakan untuk bakteri yang telah mengalami resistensi terhadap meropenem di Indonesia. Perlunya pengkajian lebih lanjut terkait regimen terapi apa saja yang tersedia di Indonesia, sehingga infeksi dari bakteri yang resisten terhadap meropenem dapat ditangani.

METODE

Penulisan artikel ini menggunakan metode kajian naratif, dimana pengumpulan data dilakukan dengan peninjauan literatur, dengan kata kunci “resistensi meropenem”, “meropenem resistensi Indonesia”, “*Pseudomonas Aeruginosa*”, “*Acinetobacter baumannii*”, dan “*Klebsiella pneumoniae*” pada basis data *Google Scholar*.

Dengan kriteria inklusi adalah artikel ilmiah dengan tahun publikasi 5 tahun terakhir (2017 – 2022), serta kriteria eksklusi berupa artikel yang tidak menggunakan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris, review artikel, serta tidak berkaitan dengan topik, seperti yang tidak membahas terkait resistensi meropenem.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Meropenem digunakan untuk mengatasi infeksi pada kulit dan jaringan, infeksi saluran cerna, serta infeksi lainnya (Drugbank, 2005). Infeksi nosocomial, infeksi saluran kemih biasanya disebabkan oleh *P. Aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A.baumannii*, serta *E.coli*. (Han *et al*, 2017; Kuo *et al*, 2012). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nordmann *et al*, (2019), bakteri *A. baumannii* merupakan bakteri yang paling sering mengalami resistensi terhadap karbapenem (44.8%), kemudian diikuti oleh *P. aeruginosa* (14.2%) dan Enterobacteriaceae (1%) Berikut merupakan bakteri yang mengalami resistensi terhadap meropenem.

Meropenem pada Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa adalah penyebab umum masalah kesehatan serius, seringkali menyebabkan infeksi saluran kemih, pernapasan, dan aliran darah (Nordmann *et al*, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tarini *et al*, (2016), data resistensi *P. aeruginosa* terhadap

antibiotik kelompok karbapenem tergolong cukup tinggi, sekitar 35% pada Rumah Sakit Umum Sanglah, serta memiliki prevalensi yang tinggi di beberapa rumah sakit di Indonesia, dan termasuk ke dalam patogen yang kritikal oleh WHO (WHO,2017). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pasien yang telah terinfeksi oleh patogen yang resisten terhadap karbapenem, memiliki peningkatan angka morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan kelompok yang masih sensitif dengan antibiotik karbapenem (Nordmann *et al*, 2019; Cai *et al*, 2017; Van *et al*, 2013)

Pola sensitivitas dari *P. aeruginosa* terhadap meropenem saat ini telah menurun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa isolat *P. aeruginosa* yang didapat dari sampel pus dan sputum ICU (Lameng *et al*, 2022; Anggraini dkk, 2018) telah resisten terhadap meropenem, dan presentasinya lebih tinggi dibandingkan dengan isolat yang bersifat *Multi-drug resitant* (MDR) (Lameng *et al*, 2022). Resistensi *P. aeruginosa* terhadap golongan β -laktam sebesar 11% (Fabian dkk, 2020) sedangkan sensitivitas bakteri MDR *P. aeruginosa* terhadap meropenem telah menurun menjadi 57%, dan memiliki persentase yang lebih rendah dibandingkan dengan *P. aeruginosa* tanpa MDR (Dewi dkk,2018). Penelitian yang dilakukan oleh Wahyunita *et al* (2021) penurunan sensitivitas *P. aeruginosa* menjadi 84,6% terhadap antibiotik meropenem, dimana hasil ini bergantung dari jenis sampel yang diambil, yang terdiri dari sampel sputum, pus, darah, cairan tubuh, urin, sekresi telinga, serta jaringan lunak. Pola sensitifitas ini dapat menjadi sebuah pedoman dalam memilih antibiotik yang sesuai untuk infeksi yang disebabkan *P. aeruginosa* (Anggraini dkk, 2018).

Mekanisme resistensi *P. aeruginosa* sebagian besar dimediasi oleh mutasi kromosom

yang mengakibatkan penurunan ekspresi porin OprD, ekspresi berlebihan dari sefalosporinase AmpC dan ekspresi berlebih dari pompa efflux sehingga menyebabkan membran luar bakteri menjadi impermeabel terhadap imipenem (Botelho *et al*, 2019; Castanheira *et al*, 2014; Quinn *et al*, 1988). Selain itu, resistensi meropenem dapat terjadi ketika terdapat perubahan struktur protein binding yang dilakukan oleh bakteri itu sendiri, kemudian menghasilkan enzim metallo-beta-lactamases yang dapat secara cepat mendegradasi meropenem (Zhanel *et al.*, 2007).

Pilihan terapi farmakologis untuk infeksi yang disebabkan oleh MDR *P. aeruginosa*, salah satunya yaitu kolistin, namun penggunaannya dibatasi di beberapa negara dikarenakan efek nefotoksitasnya yang tinggi (Cerceo *et al.* 2016; Alfarez *et al*, 2012). Kombinasi seftolozan/tazobaktam juga dapat digunakan sebagai terapi (Van Duin & Bonomo, 2016; Cerceo *et al*, 2016). Selain dengan regimen baru, pemberian meropenem dengan dosis tinggi dapat menghasilkan perbaikan klinis yang signifikan (Oshima *et al*, 2016). Namun hasil yang didapatkan oleh Deni (2019), dosis karbapenem tidak mempengaruhi keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial terinfeksi oleh *P. aeruginosa* dan *A. baumannii* yang resisten karbapenem. Hal ini dikarenakan strain yang diuji berbeda, sehingga pola resistensi akan mendapatkan hasil yang berbeda-beda. Faktor yang mempengaruhi terkait resistensi yaitu keberagaman penggunaan regimen obat yang disebabkan variasi dari pola bakteri di daerah setempat, ketidaktepatan penggunaan obat antibiotik yang terjadi di fasilitas kesehatan dan di lingkungan masyarakat (Siahaan *et al*, 2022).

Meropenem pada Acinetobacter baumannii

A. baumannii diketahui sebagai agen

penyebab pneumonia nosokomial (*Ventilator-Associated Pneumonia*), bakteremia, meningitis, infeksi saluran kemih, infeksi kulit dan jaringan (Tsioutis *et al*, 2016; Spellberg & Bonomo, 2014). Berdasarkan WHO, *Carbapenem-resistant A. baumannii* (CRAB) menduduki peringkat prioritas pertama sebagai patogen kritikal yang sangat membutuhkan strategi terapi antimikroba baru (WHO, 2017). Tidak hanya itu, pada pandemi COVID-19, *A. baumannii* menyebabkan infeksi sekunder *ventilator-associated pneumonia* (VAP) di unit perawatan intensif (ICU) khusus COVID-19 (Gottesman *et al.*, 2021). Di Indonesia, tingkat resistensi *A. baumannii* terhadap antibiotik bervariasi menurut daerah. Persentase resistensi ditunjukkan terhadap imipenem dan meropenem, dan sebanyak 23% isolat *A. baumannii* resisten terhadap meropenem (Mayasari & Siregar, 2014). Dari 9 isolat yang dianalisis, 5 diantaranya merupakan *A. baumannii* yang memiliki resistensi terhadap meropenem dan ertapenem di suatu Rumah Sakit Pendidikan Indonesia (Inggraini *et al*, 2021).

Penurunan sensitifitas *A. baumannii* terhadap meropenem dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh Rahman dkk (2015), dimana bakteri tersebut hanya memiliki sensitifitas 41,3% terhadap meropenem, dari sampel sputum. Sensitifitas *A. baumannii* terhadap meropenem pada tahun 2016 sebesar 33,3% (Oyong dkk, 2016). Tingkat resistensi oleh *A. baumannii* terhadap meropenem sebesar 48% (Fabian dkk, 2020), dan 60% (Yunita & Sukrama, 2015). Tingginya tingkat resistensi *A. baumannii* terhadap meropenem disebabkan kemampuannya dalam memproduksi karbapenemase dan membentuk biofilm (Longo *et al*, 2014).

A. baumannii memiliki beberapa mekanisme untuk melawan antibiotik, seperti produksi enzim degradasi/modifikasi antibiotik, aktivasi pompa

efflux, menurunkan permeabilitas, pembentukan biofilm, dan modifikasi target obat (Gurung *et al*, 2013). Selain itu, resistensi *A. baumannii* terhadap golongan karbapenem dapat disebabkan oleh kemampuan untuk menghasilkan beta-laktamase yang dikodekan oleh gen oksasilinase (Fishbain, 2010). Kemampuan bakteri untuk membuat biofilm dalam matriks eksopolisakarida merupakan salah satu mekanisme resistensi yang digunakan bakteri untuk bertahan hidup dengan adanya antibiotik (Donlan & Costerton, 2002).

Beberapa penelitian saat ini berfokus kepada ekspresi gen dari bakteri *A. baumannii*. Penelitian oleh Nirwati *et al*, (2018) menunjukkan sebagian besar *A. baumannii* yang resisten meropenem membawa gen blaOXA-23. Gen OXA dapat ditransmisikan secara efisien oleh plasmid, sehingga penting untuk mencegah penyebaran gen blaOXA-23 ke bakteri lain untuk menekan tingkat resistensi karbapenem (Nirwati *et al*, 2018). Penelitian terkait dosis meropenem dilakukan oleh Deni (2019), namun faktor dari pemberian dosis karbapenem tidak mempengaruhi keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial terinfeksi oleh *P. aeruginosa* dan *A. baumannii* yang resisten karbapenem.

Saat ini terapi pilihan untuk infeksi *A. baumannii* dengan MDR terdiri dari polimiksin B dan kolistin. Penggunaan polimiksin B dengan kolistin seringkali dikombinasikan, dan kombinasi ini lebih disukai karena efek nefrotoksiknya yang rendah (Cai *et al*, 2015; Cai *et al*, 2012). Dari hasil pengujian secara *in-vitro*, isolat *Carbapenem Resistant A. baumannii* memiliki sensitifitas yang baik terhadap kolistin (Mayasari & Siregar, 2015). Pilihan untuk *A. baumannii* yang telah resisten sangat terbatas, karena terdapat beberapa mekanisme resistensi bersamaan pada *A. baumannii*, termasuk penurunan permeabilitas membran, peningkatan penghabisan dan produksi

karbapenemase Kelas B dan D (Castanheira *et al*, 2017).

Meropenem pada Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae termasuk ke dalam golongan Enterobacteriaceae, dan merupakan bakteri patogen utama penyebab infeksi pneumonia, infeksi saluran kemih, sepsis, infeksi pada daerah luka, dan meningitis (Podschun & Ullman, 1998). Menurut Estiningsih dkk (2016), *K. pneumoniae* merupakan salah satu penyebab infeksi nosokomial terbanyak setelah Pseudomonas, dengan presentase sebesar 25%. Prevalensi terjadinya resistensi karbapenem pada *K. pneumoniae* sebesar 25% (Han *et al*, 2017), dan prevalensi kejadian MDR *K. pneumoniae* pada tahun 2017-2018 sebanyak 30,17 % (Khasanah dkk, 2019). Tidak hanya itu, prevalensi infeksi *K. pneumoniae* meningkat 3,8% pada periode COVID-19 dibandingkan periode non-COVID (Dumitru *et al*, 2021).

Terjadinya resistensi dari bakteri *K. pneumoniae* ini melibatkan mekanisme produksi karbapenemase (Galani *et al*, 2018). Karbapenemase adalah enzim β -laktamase yang menggunakan karbapenem sebagai substrat hidrolisis. Beberapa penelitian terkait sensitifitas *K. pneumoniae* memiliki hasil yang beragam, dimana beberapa strain MDR *K. pneumoniae* terhadap meropenem, strain tersebut masih sensitif terhadap meropenem, sehingga meropenem masih dapat menjadi salah satu pilihan terapi pada strain tertentu (Handi dkk, 2020). Namun terjadinya penurunan sensitifitas *K. pneumoniae* terhadap meropenem, yaitu menjadi 38,5% dimana antibiotik golongan baru memiliki kecerendungan yang rendah untuk terjadinya resistensi dibandingkan dengan golongan penisilin (Daru dkk, 2016). Sebanyak 12% isolat *K. pneumoniae* mengalami resistensi terhadap

meropenem, namun hasil ini masih tergolong rendah sehingga penggunaan meropenem dapat digunakan mengatasi infeksi bakteri penyebab sepsis neonatorum (Putri dkk, 2014).

Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) merupakan salah satu mekanisme bakteri dalam melindungi dari antibiotik dengan mengeluarkan enzim beta laktamase, dimana ESBL ini mampu untuk antibiotik golongan beta laktam yang mengandung rantai cabang oxyimino, seperti penisilin dan sefalosporin generasi ketiga. ESBL juga memproduksi karbapenemase kelas A, sehingga antibiotik penisilin dan sefalosporin golongan ketiga tidak dapat memberikan efek dan menyebabkan keparahan penyakit. Golongan karbapenem (meropenem), merupakan salah satu pilihan dalam mengatasi infeksi bakteri penghasil ESBL (Delgado *et al*, 2013). Pada penelitian yang dilakukan oleh Afifah (2017), *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL telah mulai mengalami resistensi terhadap meropenem. Dari 73 isolat yang diuji, 84,93% *K. pneumoniae* masih sensitif terhadap meropenem (Khasanah dkk, 2019). Penelitian serupa juga dilakukan oleh Alillah dkk (2020), sensitivitas *K. pneumoniae* penghasil ESBL adalah 96,4% terhadap antibiotik meropenem. Resistensi *K. pneumoniae* pada pasien lansia dengan infeksi saluran kemih sebesar 11% terhadap meropenem (Herdiyanti dkk, 2019). Isolat *K. pneumoniae* yang resisten terhadap imipenem dan meropenem juga lebih banyak ditemukan pada ruang ICU dan rawat inap, dibandingkan dengan isolat yang berasal dari bangsal non-ICU dan rawat jalan (Hu *et al*, 2020).

Pilihan pengobatan untuk infeksi yang disebabkan oleh *K. pneumoniae* yang resisten karbapenem, seperti imipenem dan meropenem sangat terbatas. Perlunya dilakukan pemeriksaan isolat terkait enzim *K. pneumoniae* karbapenemase

(KPC), untuk dapat menentukan pengobatan infeksi. Golongan sefalosporin, kombinasi penghambat beta-laktamase, fluorokuinolon, dan aminoglikosida tidak dapat digunakan untuk terapi, karena tingkat resistensi yang tinggi. (Hu *et al*, 2020).

Fosfomisin saat ini merupakan pilihan alternatif untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap meropenem. Berdasarkan hasil penelitian oleh Anggraini dkk (2019), *K. pneumoniae* penghasil ESBL memiliki sensitivitas sebesar 95%, sedangkan *K. pneumoniae* resisten meropenem sebesar 70%. Pada bakteri *P. aeruginosa* resisten meropenem, sensitivitas yang didapatkan yaitu 36%, serta pada bakteri *A. baumannii* resisten meropenem hasil yang didapatkan yaitu 27%.

Pilihan terapi antibiotik baru seperti ceftolozane-tazobactam atau ceftazidime-avibactam dapat menjadi pilihan alternatif, namun saat ini telah terdapat pelaporan resistensi di berbagai negara (Soriano *et al*, 2021; Raisanen *et al*, 2018).

Penanganan resistensi meropenem

Penggunaan antibiotik masih menjadi pilihan utama untuk pengobatan penyakit infeksi, namun persebaran antibiotik sekitar 50% tidak diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (Elshamy dan Aboshanab, 2020). Diperlukannya penatagunaan antibiotik secara seksama dan dilakukan kolaborasi dengan berbagai sektor, karena penyebab resistensi dari antibiotik tidak hanya dari sektor kesehatan semata (Siahaan *et al*, 2022). Penanganan dari resistensi karbapenem ini harus dilakukan secara maksimal, karena kemampuan dari patogen tersebut untuk mencemari permukaan lingkungan di lingkungan rumah sakit, meningkatkan kemungkinan penularan di antara pasien, tenaga

kesehatan, dan lingkungan (Yan *et al*, 2019). Perlunya dilakukan tes diagnostik cepat untuk mendeteksi adanya resistensi meropenem, sehingga dapat memfasilitasi pengambilan keputusan terapeutik dan tindakan pengendalian infeksi. Selain itu, penulisan resep antibiotik oleh dokter harus menggunakan data resistensi rumah sakit, studi surveilans nasional, *database* regional, untuk membantu memandu keputusan pengobatan antibiotik ketika pasien berisiko terinfeksi oleh patogen yang resisten terhadap meropenem (Nordmann, 2019).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelusuran, bakteri *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, dan *K. pneumoniae* tersebut telah mengalami resistensi terhadap meropenem dengan mekanisme resistensi yang berbeda-beda. Pada mutasi gen pompa efflux pada *P. aeruginosa*, penurunan permeabilitas dan pembentukan *biofilm* pada *A. baumannii*, serta produksi karbapenemase oleh *K. pneumoniae*. Beberapa pilihan terapi yang telah diuji untuk bakteri yang resisten terhadap meropenem seperti kolistin, kombinasi seftolozan/tazobaktam, polimiksin serta fosfomisin. Perlunya penatagunaan antibiotik secara seksama dan maksimal, karena kemampuan dari patogen tersebut untuk mencemari permukaan lingkungan di lingkungan rumah sakit, meningkatkan kemungkinan penularan di antara pasien, tenaga kesehatan, dan lingkungan.

DAFTAR PUSTAKA

Afifah, A., Purwonegoro, T., & Peramiarti, I. 2017. RESISTENSI *Klebsiella* sp. TERHADAP MEROPENEM DI RSUD PROF. DR. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO. *Scripta Biologica*, 4(2), 135.

Alillah, S., Nasrul, E., & Alia, E. 2020. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antibiotik *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* Penghasil Extended Spectrum Beta Laktamase di RSUP Dr. M Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 9. 189.

Alvarez-Lerma F, Grau S. 2012. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs*;72(4):447–70. 18.

Cerceo, E., Deitelzweig, S. B., Sherman, B. M., & Amin, A. N. 2016. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 22(5), 412–431.

Anggraini, D., Nasmah, A., & Andrini, F. 2019. Pola Sensitivitas Isolat Klinis Bakteri Gram Negatif Multiresisten Obat Terhadap Fosfomisin dari Beberapa Rumah Sakit Kota Pekanbaru. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 13(1), 28.

Anggraini, D., Yulindra, U., & Savira, M. 2018. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antimikroba Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad. *Majalah Kedokteran Bandung*, 50(1), 6-12.

Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews. Microbiology*, 13(1), 42–51.

Botelho J, Grosso F, Peixe L. 2019. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*—mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Update*, 44:100640.

Bush K, Bradford PA. 2016. beta-Lactams and beta-lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*; 6a 025247.

- Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, et al. 2017. Prevalence of Carbapenem-resistant gram-negative infections in the United States predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis*;4
- Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. 2012. Kolistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical report, mechanism and antimicrobial strategies. *Journal Antimicrob Chemotherapy*; 67:1607-15.
- Cai, Y., Lee, W., & Kwa, A. L. 2015. Polymyxin B versus colistin: an update. *Expert review of anti-infective therapy*, 13(12), 1481–1497.
- Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN. 2014. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009–11 in 14 European and Mediterranean countries. *Journal Antimicrob Chemotherapy* ;69:1804–1814.
- Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. 2017. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary Gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* ;61: e00567–e617.
- Cerceo, E., Deitzelweig, S. B., Sherman, B. M., & Amin, A. N. 2016. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 22(5), 412–431.
- Delgado-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual 2013. A Clinical Management of Infection Caused by Multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Therapy Adverse Infection Disease*. 1(2); 49-69.
- Deni, J., & JV Pangalila. 2019. Hubungan keberhasilan terapi pneumonia nosokomial resisten *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* dengan dosis Karbapenem di ICU RS Royal Taruma periode 2012-2017. *Tarumanagara Medical Journal*, 2(1).
- Doi Y. 2019. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 69(Suppl 7), S565–S575.
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. 2002. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical microbiology reviews*, 15(2), 167–193.
- Drugbank. 2005. Tersedia di <https://go.drugbank.com/drugs/DB00760> [Diakses pada 5 Juli 2022]
- Dumitru, I., Dumitrascu, M., Vlad, N., Cernat, R., Ilie-Serban, C., Hangan, A., Slujitoru, R., et al. 2021. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. *Antibiotics*, 10(5), 561. MDPI AG
- Elshamy AA, Aboshanab KM. 2020. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA* 6 (3): 1-15
- Estiningsih, D., Puspitasari, I., & Nuryastuti, T. (2016). Identifikasi infeksi multidrug-resistant organisms (MDRO) pada pasien yang dirawat di bangsal neonatal intensive care unit (NICU) rumah sakit. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN*

- FARMASI*, 6(3), 243-248.
- Fabian, P., Alimsardjono, L., & Indiatuti, D. 2020. Pola resistensi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* pada spesimen darah terhadap antibiotik golongan β -laktam dan aminoglikosida di Rumah Sakit DR. Soetomo periode Januari 2016 – Desember 2016. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(1). doi: 10.24815/jks.v20i1.18296
- Fishbain J, Peleg AY. 2010. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Disease*, 51(1): 79-84.
- Galani I, Karaikos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V et al. 2018. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Eurosurveillance* 23:1700775
- Gallagher J, MacDougall C. 2012. Antibiotics simplified, 2nd Edition. United States: David Cella
- Gottesman, T., Fedorowsky, R., Yerushalmi, R., Lellouche, J., & Nutman, A. 2021. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infection prevention in practice*, 3(1), 100113.
- Gurung J, Khyriem AB, Banik A, Lyngdoh WV, Choudhury B, Bhattacharyya P. 2013. Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 17 : 214.
- Han, J. H., Goldstein, E. J., Wise, J., Bilker, W. B., Tolomeo, P., & Lautenbach, E. 2017. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Network of Long-Term Acute Care Hospitals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(7), 839–844.
- Herdiyanti, H., Alimsardjono, L., & Indiatuti, D. N. 2019. Resistance Patterns of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bacteria Against Amikacin, Ceftazidime, Meropenem, Nitrofurantoin Antibiotics in Elderly Patients with UTI in RSUD Dr. Soetomo. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*, 10(1), 20–24.
- Inggraini, M., Nurfajriah, S., Priyanto, J., & Ilsan, N. 2021. Antimicrobial susceptibility and molecular species identification of clinical carbapenem-resistant bacteria. *Biodiversitas Journal Of Biological Diversity*, 22(2).
- Karuniawati A, Saharman YR, Lestari DC. 2013. Detection of carbapenemase encoding genes in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* isolated from patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011. *Acta Med Indones* 45:101–106.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Program Pengendalian Resistensi Antimikroba Di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khasanah, R. N., Puspitasari, I., Nuryastuti, T., & Yuniarti, N. 2020. Prevalensi Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Empiris Berdasarkan Nilai Prediksi Farmakokinetik Terhadap Outcome Klinis di RSUP Dr Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 27-33.

- Kuntaman K, Shigemura K, Osawa K, Kitagawa K, Sato K, Yamada N, Shirakawa T. 2018. Occurrence and characterization of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: A collaborative study of antibiotic-resistant bacteria between Indonesia and Japan. *Int J Urol* 25 (11): 966-972
- Kuo SC, Chang SC, Wang HY, Lai JF, Chen PC, Shiau YR, Huang IW, Lauderdale TL, TSAR Hospitals. 2012. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis* 12:200.
- Lameng, I. S. V., Budayanti, N. N. S., Prilandari, L. I., & Adhiputra, I. K. A. I. 2021. Antimicrobial Resistance Profile of MDR & Non-MDR Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates of Patients in Intensive Care Unit of Tertiary Hospital. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 9(3), 152–159.
- Longo F, Vuotto C, Donelli G. 2014. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiol*; 37(2): 119-27
- Mayasari E, Siregar C. 2014. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical specimens in Adam Malik Hospital. *Majalah Kedokteran Andalas*; 37: 1.
- Mayasari, E & Siregar, C. 2015. PREVALENCE OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS IN ADAM MALIK HOSPITAL. *Majalah Kedokteran Andalas*. 37(1).
- Nirwati, H., Hakim, M. S., Darma, S., Mustafa, M., & Nuryastuti, T. 2018. Detection of bla_{oxa} genes and identification of biofilm-producing capacity of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary teaching hospital, Klaten, Indonesia. *The Medical journal of Malaysia*, 73(5), 291–296.
- Nordmann P, Poirel L. 2019. Epidemiology and diagnostics of Carbapenem resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infection Diseases* ;69(Suppl 7):S521–S528.
- Nordmann, P., Cuzon, G., & Naas, T. 2009. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet. Infectious diseases*, 9(4), 228–236.
- Nordmann, P., Cuzon, G., & Naas, T. 2009. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet. Infectious diseases*, 9(4), 228–236.
- Oshima, K., Nakamura, S., Iwanaga, N., Takemoto, K., Miyazaki, T., Yanagihara, K., Miyazaki, Y., Mukae, H., Kohno, S., & Izumikawa, K. 2016. Efficacy of High-Dose Meropenem (Six Grams per Day) in Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(1), e02056-16.
- Oyong, N., Anggraini, D., & Karina 2016. Pola Resistensi Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Arifin Achmad Riau. *Sari Pediatri*. 17. 435.
- Podschun R, Ullmann U. 1988. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*;11:589–603.
- Prasetyo, D., Herna, H., Mursinah, M., Ibrahim, F., & Bela, B. 2022. Uji In Vitro Beberapa Kombinasi Antibiotik Antipseudomonas terhadap *Pseudomonas aeruginosa* yang Resistensi terhadap Karbapenem. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 31-38.

- Putra, Oki & Saputro, Iswinarno & Faizah, Ana. 2020. Case Report : Expanded-Spectrum Beta Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae in Burn Injury With Hospital Acquired Pneumonia. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 005. (79-83).
- Putri SI, Djamal A, Rahmatini. 2014. Sensitivitas bakteri penyebab sepsis neonatorum terhadap meropenem di neonatal intensive care unit dan perinatologi RSUP DR M Djamil Padang Padang Tahun 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 3(3):475-479
- Qu, X., et al. 2019. Surveillance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Chinese hospitals - A five-year retrospective study. *Journal of Infection in Developing Countries*. 31;13(12):1101-1107.
- Quinn, J. P., Alex E. Studemeister, Cathy A. DiVincenzo, & Stephen A. Lerner. 1988. Resistance to Imipenem in Pseudomonas aeruginosa: Clinical Experience and Biochemical Mechanisms. *Reviews of Infectious Diseases*, 10(4), 892–898.
- Rahman, V., Anggraini, D., & Fauziah, D. 2015. POLA RESISTENSI Acinetobacter baumannii YANG DIISOLASI DI Intensive Care Unit (ICU) RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINSI RIAU PERIODE 1 JANUARI HINGGA 31 DESEMBER 2014. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau*, 2(2), 1-8.
- Raisanen K, et al. 2019. Emergence of ceftazidime-avibactam-resistant Klebsiella pneumoniae during treatment, Finland, December 2018. *Euro Surveill*. 24;
- Siahaan, S., Herman, M. J., & Fitri, N. 2022. Antimicrobial Resistance Situation in Indonesia: A Challenge of Multisector and Global Coordination. *Journal of tropical medicine*, 2022, 2783300.
- Soriano, A., Carmeli, Y., Omrani, A. S., Moore, L., Tawadrous, M., & Irani, P. 2021. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infectious diseases and therapy*, 10(4), 1989–2034.
- Spellberg B, Bonomo RA. 2014. The deadly impact of extreme drug resistance in Acinetobacter baumannii. *Crit Care Med* 42:1289–1291.
- Tarini, N., Fatmawati, N., & Mayura, I. 2016. DETECTION METALLO-BETA-LACTAMASE GENE IMP-1 AND IMP-2 OF Pseudomonas aeruginosa CLINICAL ISOLATES IN SANGLAH HOSPITAL BALI. *International Journal Of Biosciences And Biotechnology*, 3(1).
- Tjoa E, Moehario LH, Rukmana A, Rohsiswatmo R. 2013. Acinetobacter baumannii: role in blood stream infection in neonatal unit, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Int J Microbiol* :180763.
- Tortora G, Funke B, Case C. 2010. Microbiology: An introduction, 10th Edition. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings
- Tsioutis C, Kritsotakis EI, Karageorgos SA, Stratakou S, Psarologakis C, Kokkini S, Gikas A. 2016. Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*.
- van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. 2013. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. ;75:115–120
- van Duin, D., & Bonomo, R. A. 2016. Ceftazidime/

- Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 63(2), 234–241.
- Ventola C. L. 2015. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4), 277–283.
- Wahyunita., Sjahril R., Hamid F. 2021 Antibiotic Susceptibility Pattern in Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Nusantara Medical Science Journal.*; 6(2): 66- 73.
- WHO. 2017. WHO Priority Pathogens List for R&D of New Antibiotics. Tersedia di <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Diakses 5 Jul 2022]
- WHO. 2020. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report Early Implementation 2020. Available at <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277847/retrieve>. [Acessed 9 Jul 2022]
- Yan Z, et al. 2019. Prospective investigation of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* transmission among the staff, environment and patients in five major intensive care units, Beijing. *J Hosp Infection* ;101:150–157.
- Yanyan Hu, Congcong Liu, Zhangqi Shen, Hongwei Zhou, Junmin Cao, Shi Chen, Huoyang Lv, Mingming Zhou, Qiang Wang, Long Sun, Qiaoling Sun, Fupin Hu, Yang Wang & Rong Zhang. 2020. Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008–2018, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 1771-1779,
- Yunita, S., & Sukrama, D. 2015. Karakteristik Penderita Hospital Acquired Pneumonia Dan Ventilator Associated Pneumonia Yang Disebabkan *Acinetobacter Baumannii* Di Intensive Care Unitrsup Sanglah Dan Pola Kepekaannya Terhadap Antibiotik Selama November 2014 – Januari 2015. *E-Jurnal Medika Udayana*.
- Zhanel, G. G., Wiebe, R., Dilay, L., Thomson, K., Rubinstei, E., Hoban, D. J., Noreddin, A. M., & Karlowsky, J. A. 2007. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, 67(7), 1027–1052