



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Karakteristik bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan kepekaannya terhadap antibiotik di Badan Rumah Sakit Umum Tabanan tahun 2018 – 2020



CrossMark

Putu Arya Suryanditha^{1*}, Ni Wayan Widhidewi¹, Anak Agung Ayu Lila Paramasatiari¹,
Ni Luh Putu Harta Wedari²

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance is a serious global health threat that if the current trend of improper and excessive antibiotic use continues, is predicted to result in 10 million deaths globally by the year 2050. *K. pneumoniae* bacteria are normal flora that can cause opportunistic infections. This study aims to obtain the characteristics of the *K. pneumoniae* bacteria and its sensitivity to antibiotics at the Tabanan General Hospital, which is one of the type B referral hospitals and one of the teaching hospitals in Bali, Indonesia.

Methods: This research is a descriptive study with a retrospective approach conducted in May – December 2021. The research location was carried out at Tabanan General Hospital Clinical Laboratory. Samples were taken using a case report form from medical laboratory examination data. Examination data was taken from the results of an automatic antibiotic sensitivity test tool VITEK[®] 2 system which is carried out routinely at

Tabanan General Hospital. Data analysis was carried out descriptively using the Microsoft Excel application for Windows.

Results: From the research, the total number of *K. pneumoniae* isolates isolated at Tabanan General Hospital in 2018 - 2020 was 109 isolates, *K. pneumoniae* isolates in 2018 - 2020 were found in blood specimens (29.36%), urine (26.61%), wound bed (20.18%), phlegm (16.51%), tissue (5.50%), and pus (1.83%). The highest sensitivity of *K. pneumoniae* isolates to the antibiotic amikacin (100%) and the highest resistance to the antibiotic ampicillin (100%).

Conclusion: The majority of *K. pneumoniae* isolates found at Tabanan General Hospital between 2018 and 2020 came from blood samples. *K. pneumoniae* isolates showed sensitivity to tigecycline, amikacin, ertapenem, and meropenem; and resistant to ampicillin.

Keywords: antibiotic, bacteria, *K. pneumoniae*, resistance.

Cite This Article: Suryanditha, P.A., Widhidewi, N.W., Paramasatiari, A.A.A.L., Wedari, N.L.P.H. 2024. Karakteristik bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan kepekaannya terhadap antibiotik di Badan Rumah Sakit Umum Tabanan tahun 2018 – 2020. *Intisari Sains Medis* 15(1): 314-318. DOI: [10.15562/ism.v15i1.1981](https://doi.org/10.15562/ism.v15i1.1981)

ABSTRAK

Latar Belakang: Resistensi antibiotik merupakan ancaman kesehatan global yang serius dimana jika tren penggunaan antibiotik yang tidak tepat dan berlebihan terus berlanjut, diperkirakan akan mengakibatkan 10 juta kematian secara global pada tahun 2050. Bakteri *K. pneumoniae* merupakan flora normal yang dapat menyebabkan infeksi oportunistik. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh karakteristik bakteri *K. pneumoniae* dan kepekaannya terhadap antibiotik di Badan Rumah Sakit Umum (BRSU) Tabanan yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan tipe B dan merupakan salah satu rumah sakit pendidikan di Bali, Indonesia.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif yang

dilakukan pada bulan Mei – Desember 2021. Tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Klinik BRSU Tabanan. Sampel diambil menggunakan *case report form* dari data hasil pemeriksaan laboratorium medik. Data pemeriksaan diambil dari hasil alat uji kepekaan antibiotik otomatis VITEK[®] 2 system yang dilakukan secara rutin di BRSU Tabanan. Analisis dilakukan secara deskriptif menggunakan aplikasi *Microsoft Excel for Windows*.

Hasil: Dari penelitian diperoleh total isolat *K. pneumoniae* yang diisolasi di BRSU Tabanan tahun 2018 – 2020 sebanyak 109 isolat, isolat *K. pneumoniae* tahun 2018 – 2020 ditemukan pada spesimen darah (29,36%), urin (26,61%), dasar luka (20,18%), sputum (16,51%), jaringan (5,50%), dan pus (1,83%).

¹Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa, Bali, Indonesia;

²Health Security Partners (HSP) Futures Fellowship, Biosecurity Engagement Program (BEP) by The U.S. Department of State.

*Korespondensi:

Putu Arya Suryanditha;
Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa, Bali, Indonesia;
putuaryamd@gmail.com

Diterima: 02-01-2024
Disetujui: 24-02-2024
Diterbitkan: 27-03-2024

Sensitivitas tertinggi isolat *K. pneumoniae* terhadap antibiotik amikasin (100 %) dan resistensi tertinggi terhadap antibiotik ampisilin (100%).

Simpulan: Mayoritas isolat *K. pneumoniae* yang ditemukan di BRSU Tabanan periode tahun 2018

hingga 2020 berasal dari sampel darah. Isolat *K. pneumoniae* menunjukkan sensitivitas terhadap tigesiklin, amikasin, ertapenem, dan meropenem; serta resisten terhadap ampisilin.

Kata kunci: antibiotik, bakteri, *Klebsiella pneumoniae*, resistensi.

Sitasi Artikel ini: Suryanditha, P.A., Widhidewi, N.W., Paramasatiari, A.A.A.L., Wedari, N.L.P.H. 2024. Karakteristik bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan kepekaannya terhadap antibiotik di Badan Rumah Sakit Umum Tabanan tahun 2018 – 2020. *Intisari Sains Medis* 15(1): 314-318. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1981

PENDAHULUAN

Kemampuan suatu mikroba untuk bertahan terhadap paparan antimikroba berdasarkan dosis anti infeksi disebut resistensi antimikroba. Pada infeksi bakteri istilah ini disebut resistensi antibiotik. Resistensi antimikroba telah diprioritaskan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai salah satu dari 10 ancaman kesehatan masyarakat global. Pertemuan Majelis Umum Perserikatan Bangsa-Bangsa secara resmi mendeklarasikan pentingnya *antimicrobial resistance* (AMR) dan meminta negara-negara untuk berkomitmen terhadap AMR tingkat nasional di masing-masing negara. AMR telah menyebabkan 4,95 juta kematian secara global pada tahun 2019, dengan sebagian besar beban klinis ditanggung oleh negara-negara berpendapatan rendah dan menengah (*low- and middle-income countries*) (LMICs).¹

Data nasional mengenai AMR di Indonesia mengacu pada *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS). Indonesia baru memulai joint GLASS pada tahun 2019. Data pengumpulan GLASS dibatasi pada 20 rumah sakit terpilih yang tersebar di Indonesia. Rumah sakit ini bertindak sebagai situs penjaga data AMR. Hasil GLASS yang dilaporkan pada tahun 2019 untuk Indonesia adalah peningkatan persentase resistensi antimikroba pada beberapa bakteri seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.^{1,2} Antimikroba tersebut termasuk golongan karbapenem, fluorokuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga. Sebuah studi surveilans yang dilakukan pada tahun 2017 terhadap *E. coli* dan *K. pneumoniae*, yang menyebabkan infeksi saluran kemih, diperoleh bahwa

resistensi terhadap terapi antibiotik yang umum tersedia cukup tinggi di Indonesia. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia memiliki tingkat AMR yang cukup tinggi dibandingkan negara-negara Asia Tenggara lainnya seperti India dan Bangladesh.¹⁻³

Pola resistensi pada bakteri gram positif maupun negatif menyebabkan penyakit infeksi sulit diterapi dengan antibiotik. Hal ini diperburuk dengan berkurangnya pilihan terapi efektif, kurangnya pencegahan timbulnya resistensi antibiotik dan sedikitnya penemuan antibiotik baru.² Berbagai jenis bakteri ditemukan memiliki resistensi terhadap antibiotik. Infeksi nosokomial merupakan salah satu infeksi yang sering disebabkan oleh bakteri yang resisten antibiotik. Istilah ESKAPE merupakan akronim yang digunakan untuk menyebut enam bakteri patogen penyebab *Healthcare-Associated Infections* (HAIs) yang memiliki resistensi terhadap banyak obat. Bakteri tersebut antara lain *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter* spp.³ Kelompok bakteri ESKAPE diketahui menyebabkan infeksi oportunistik dan ditandai dengan tingkat resistensi antibiotik yang luar biasa karena akumulasi antimikroba mobile gen resistensi yang diperoleh melalui transfer gen horizontal.⁴

Bakteri *K. pneumoniae* merupakan bakteri gram negatif yang masuk dalam famili Enterobacteriaceae. Bakteri ini berbentuk batang dan memiliki kapsul. Bakteri ini biasanya ditemukan di lingkungan seperti tanah, air, maupun *medical device*. Bakteri *K. pneumoniae* merupakan flora normal yang dapat

menyebabkan infeksi oportunistik.^{4,5} Bakteri ini menyebabkan berbagai macam infeksi seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, bakteremia, dan abses hati. Mekanisme resistensi antibiotik pada bakteri ini dibagi menjadi dua mekanisme yaitu ekspresi *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) dan ekspresi karbapenemase. Infeksi akibat *K. pneumoniae* ESBL maupun yang memproduksi karbapenemase berhubungan dengan dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi, yang dapat bervariasi dari 22% hingga 72% dan mempengaruhi khususnya pada pasien rawat inap dan imunokompromais.⁶ *K. pneumoniae* menyebabkan infeksi melalui transfer gen atau plasmid secara horizontal. Bahkan dengan antibiotik yang tepat pengobatan, angka kematian akibat healthcare-acquired pneumoniae (HAP) karena *K. pneumoniae* masih lebih dari 50%. Angka kejadian dan kematian penyakit yang disebabkan oleh *K. pneumoniae* sangat tinggi, terutama pada bayi baru lahir, pasien leukemia, dan pasien imunodefisiensi lainnya.^{7,8}

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa prevalensi kolonisasi *K. pneumoniae* berkisar antara 18,8 hingga 87,7% di Asia dan 5 hingga 35% di negara-negara Barat. Di lingkungan non-rumah sakit, tingkat karier *K. pneumoniae* dalam sampel feces berkisar antara 5 hingga 38%, sedangkan pembawa tingkat di nasofaring berkisar dari 1 hingga 6%. Pada pasien rawat inap, tingkat kolonisasi di nasofaring meningkat menjadi 19%, sedangkan bisa mencapai 77% di saluran pencernaan. Kolonisasi gastrointestinal berfungsi sebagai reservoir utama terhadap penularan dan penyebaran ke bagian tubuh lainnya.⁷⁻⁹ Penelitian terkait karakteristik

bakteri *K. pneumoniae* telah dilakukan sebelumnya di Indonesia. Berdasarkan laporan surveilans resistensi antibiotik *K. pneumoniae* merupakan bakteri gram negatif yang paling banyak diisolasi dari spesimen sputum.¹⁻⁵ Penelitian pola kuman di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2017 ditemukan 57,28% dari keseluruhan isolat *K. pneumoniae* adalah bakteri *multidrug-resistant* (MDR).⁷

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh karakteristik bakteri *K. pneumoniae* dan kepekaannya terhadap antibiotik di Badan Rumah Sakit Umum (BRSU) Tabanan. BRSU Tabanan merupakan salah satu rumah sakit rujukan tipe B dan merupakan salah satu rumah sakit pendidikan di Bali. Penelitian-penelitian serupa banyak dilakukan di rumah sakit pendidikan pusat, sehingga hasil penelitian ini diharapkan memberikan gambaran besaran masalah infeksi yang disebabkan bakteri utamanya *K. pneumoniae* di rumah sakit pendidikan daerah.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross sectional*. Data penelitian diambil dari data sekunder hasil pemeriksaan laboratorium di instalasi laboratorium klinik, BRSU Tabanan, Kabupaten Tabanan, Provinsi Bali. Penelitian bertujuan untuk mendapatkan karakteristik bakteri *K. pneumoniae* dan kepekaannya terhadap antibiotik di BRSU Tabanan. Penelitian ini dilakukan pada periode Mei – Desember 2021. Metode pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah antara lain data laboratorium spesimen klinik yang telah diperiksa pola kuman dan uji sensitivitas antibiotik pada instalasi laboratorium klinik rumah sakit dengan periode pemeriksaan mulai bulan Januari 2018 hingga Desember 2020. Kriteria eksklusi adalah data rekam medis yang tidak lengkap. Data diambil menggunakan *case report form* dari data sekunder hasil pemeriksaan laboratorium medik hasil alat uji kepekaan antibiotik otomatis dengan sistem VITEK® 2 *system*. Analisis dilakukan secara deskriptif menggunakan

aplikasi *Microsoft Excel for Windows*. Data disajikan dalam bentuk tabel berupa data jenis spesimen, pola kuman, dan uji sensitivitas terhadap antibiotik.

HASIL

Penelitian telah dilakukan di Instalasi Laboratorium Klinik BRSU Tabanan dengan pengambilan data pola kuman dan uji kepekaan terhadap antibiotik. Pemeriksaan dilakukan selain bertujuan untuk menunjang diagnosis serta terapi klinis juga digunakan untuk menunjang Program Pencegahan Resistensi Antimikroba (PPRA) di rumah sakit. Pemeriksaan pola kuman dan uji kepekaan di BRSU Tabanan menggunakan metode mikrodilusi dengan sistem VITEK® 2 *system*. Jumlah total kultur yang dikirim ke instalasi laboratorium klinik untuk pemeriksaan pola kuman sebanyak 1710 sampel dengan rincian tahun 2018 sebanyak 434 sampel (70,74% hasil positif), tahun 2019 sebanyak 709 sampel (70,38% hasil positif), dan tahun 2020 sebanyak 390 sampel (68,78% hasil positif).

Bakteri *K. pneumoniae* yang diisolasi selama tahun 2018-2020 di BRSU Tabanan sejumlah 109 isolat, dimana 2 diantaranya

adalah subtype *K. ozaenae*. Isolat *K. pneumoniae* yang terbanyak ditemukan pada tahun 2019 sebanyak 49 isolat. Pada tahun 2018 isolat *K. pneumoniae* sebanyak 27 isolat dan tahun 2020 sebanyak 33 isolat.

Bakteri *K. pneumoniae* di BRSU Tabanan periode tahun 2018-2020 paling banyak diisolasi dari spesimen darah (29,36%). Isolat *K. pneumoniae* juga diisolasi dari spesimen urine (26,61%), dasar luka (20,18%), sputum (16,51%), jaringan (5,50%), dan pus (1,83%).

Pola kepekaan bakteri *K. pneumoniae* terhadap antibiotik menunjukkan sensitivitas dan resistensi terhadap antibiotik pilihan. Panel antibiotik untuk bakteri gram positif dan bakteri negatif memiliki perbedaan dalam jenis antibiotik yang digunakan. Seluruh isolat bakteri yang teridentifikasi sensitif terhadap antibiotik amikasin. Antibiotik lain yang menunjukkan sensitivitas diatas 80% antara lain ertapenem, meropenem, dan tigesiklin. Seluruh isolat resisten terhadap antibiotik ampisilin.

PEMBAHASAN

K. pneumoniae pada penelitian ini paling banyak teridentifikasi dari spesimen

Tabel 1. Total sampel uji pola kuman dan kepekaan antibiotik di BRSU Tabanan tahun 2018 - 2020

Tahun	Jumlah sampel	Jumlah positif (%)
2018	434	307 (70,74%)
2019	709	499 (70,38%)
2020	567	390 (68,78%)
Total	1710	1196 (69,94%)

Tabel 2. Total isolat bakteri *K. pneumoniae* di BRSU Tabanan tahun 2018 – 2020

Tahun	Total
2018	27
2019	49
2020	33
Total	109

Tabel 3. Jenis spesimen sampel sumber isolat *K. pneumoniae* di BRSU Tabanan tahun 2018 – 2020

Jenis spesimen	N (%)
Darah	32 (29,36)
Urine	29 (26,61)
Dasar luka	22 (20,18)
Sputum	18 (16,51)
Jaringan	6 (5,50)
Pus	2 (1,83)

Tabel 4. Pola kepekaan *K. pneumoniae* terhadap antibiotik di BRSU Tabanan tahun 2018-2020

Antibiotik	S (%)	I (%)	R (%)
Amikacin	107 (100)	0 (0)	0 (0)
Ampisilin	0	0 (0)	107 (100)
Ampisilin-sulbaktam	30 (28,03)	8 (7,48)	69 (64,49)
Aztreonam	44 (41,21)	0 (0)	63 (58,88)
Sefazolin	8 (7,48)	32 (29,91)	67 (62,62)
Sefepim	82 (76,64)	0 (0)	25 (23,36)
Sefazidim	44 (41,12)	7 (6,54)	56 (52,33)
Seftriakson	43 (40,19)	0 (0)	64 (59,81)
Siprofloksasin	33 (30,84)	1 (0,93)	73 (68,22)
Ertapenem	103 (96,26)	3 (2,80)	1 (0,93)
Gentamisin	59 (55,14)	2 (1,87)	46 (42,99)
Meropenem*	103 (97,17)	0 (0)	3 (2,83)
Nitrofurantoin	26 (24,30)	49 (45,79)	32 (29,91)
Piperasilin/tazobaktam	69 (65,71)	18 (17,14)	18 (17,14)
Tigesiklin	90 (84,11)	7 (6,54)	10 (9,34)
Trimetoprim-sulfametoksazol	42 (39,25)	0 (0)	65 (60,75)

S: sensitif; I: intermediate; R: resisten

*data tidak ditemukan pada 1 sampel terkait sensitivitas terhadap meropenem

darah. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, Jawa Tengah, Indonesia ditemukan mayoritas spesimen berasal dari spesimen saluran nafas (61.97%) yang terdiri dari sputum, cairan bronkial, aspirat trakea, dan cairan bronchoalveolar lavage.⁷ Studi Wang *et al.*, 2020 menunjukkan *K. pneumoniae* terbanyak didapatkan pada spesimen sputum.⁹ Laporan surveilan antibiotik rumah sakit di seluruh Indonesia menyebutkan *K. pneumoniae* terbanyak diisolasi dari spesimen sputum.¹ Perbedaan hasil ini dapat dipengaruhi berbagai faktor. Selain variasi mikroorganisme penyebab infeksi di berbagai daerah, faktor jumlah spesimen yang masuk ke laboratorium juga berpengaruh terhadap hasil yang diperoleh. Hal ini menunjukkan pentingnya surveilans yang rutin terhadap pola antimikroba sehingga dapat memberikan informasi yang baik dan dapat digunakan klinisi untuk menentukan pilihan terapi.

Pada penelitian ini isolat *K. pneumoniae* menunjukkan sensitivitas yang baik terhadap antibiotik amikasin, ertapenem, meropenem, dan tigesiklin. Hal ini serupa dengan hasil penelitian Farhadi *et al.*, 2021 yang menunjukkan bahwa bakteri *K. pneumoniae* yang bersifat ESBL masih memiliki sensitivitas di atas 80%

terhadap antibiotik amikacin, ertapenem, meropenem, dan tigesiklin.¹⁰ Isolat bakteri *K. pneumoniae* yang ditemukan resisten terhadap antibiotik ampicillin diduga karena penggunaan antibiotik tersebut untuk terapi empiris yang cukup luas dan terkadang digunakan secara irasional. Selain itu pasien dapat membeli antibiotik ini secara bebas tanpa diawasi oleh dokter.¹⁰ Penelitian lanjutan diperlukan dengan pemeriksaan kultur positif serta dilakukan studi lanjutan terkait aspek molekuler isolat bakteri *K. pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik. Risiko terhadap infeksi *K. pneumoniae* ditentukan oleh variabel patogen (seperti faktor virulensi dan resistensi terhadap antibiotik), faktor intrinsik *host* (seperti genetika, usia, dan imunitas tubuh), dan faktor ekstrinsik (seperti penggunaan antibiotik, lingkungan paparan, nutrisi, dan alkoholisme). Berbagai faktor virulensi telah terbukti membantu infektivitas *K. pneumoniae*. Faktor virulensi ini termasuk kapsul, lipopolisakarida, *adhesin*, dan siderofor, yang lebih sering terjadi pada *carbapenem-resistant K. pneumoniae* (CRKP) maupun strain hipervirulen hvKp.⁸⁻¹¹

Terapi kombinasi dengan karbapenem, tetrasiklin, polimiksin, dan fosfomisin disarankan dan sering digunakan karena peningkatan derajat AMR pada *K.*

pneumoniae dan meningkatnya kejadian CRKP. Paparan berulang dalam jumlah besar berbagai antimikroba dapat memicu munculnya fenotipe MDR baru.¹² Dengan pemakaian yang antibiotik golongan β -laktam dan karbapenem yang tidak bijak dalam praktik klinis, tingkat deteksi infeksi *K. pneumoniae* sebagai patogen oportunistik mengalami peningkatan.¹³⁻¹⁵ Berbagai studi menunjukkan *K. pneumoniae* memiliki resistensi terhadap antibiotik terutama golongan karbapenem, sefalosporin, aminoglikosida, dan fosfomisin yang menyebabkan kegagalan terapi. Resistensi tersebut terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu inaktivasi dan modifikasi antibiotik secara enzimatis, perubahan target antibiotik, hilangnya porin dan mutasi, peningkatan ekspresi pompa efluks, serta pembentukan biofilm.⁹⁻¹⁵ Identifikasi, skrining secara ekstensif, dan intervensi multifaktorial merupakan upaya efektif untuk mencegah dan mengendalikan penyebaran infeksi *K. pneumoniae*, dimana kultur spesimen masih menjadi modalitas utama untuk mengidentifikasi keberadaan *K. pneumoniae* di rumah sakit.^{7,9,13-15}

SIMPULAN

Isolat *K. pneumoniae* di BRSU Tabanan tahun 2018 – 2020 terbanyak ditemukan pada spesimen darah. Isolat *K. pneumoniae* menunjukkan sensitivitas yang baik terhadap antibiotik amikasin, ertapenem, meropenem, dan tigesiklin. Isolat bakteri *K. pneumoniae* ditemukan resisten terhadap antibiotik ampisilin.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam studi ini.

PENDANAAN

Studi ini memperoleh pendanaan dari Hibah Penelitian Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa (Nomor: 382/Unwar/FKIK/PD-13/2021).

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (No. 2554/UN14.2.VII.14/LT/2021) dan

BRSU Tabanan (Nomor: 800/3826/Kepeg/BRSUD).

KONTRIBUSI PENULIS

Suryanditha PA merupakan konseptor dalam studi ini, berkontribusi dalam penyusunan desain penelitian, studi literatur, analisis dan interpretasi data, serta penyusunan manuskrip. Widhidewi NW berkontribusi dalam penelitian, studi literatur, analisis data, dan penyusunan manuskrip. Paramasatiari AAAL berkontribusi dalam penelitian, studi literatur, analisis data, dan penyusunan manuskrip. Wedari NLPH berkontribusi dalam studi literatur dan penyusunan manuskrip.

DAFTAR PUSTAKA

- Siahaan S, Herman MJ, Fitri N. Antimicrobial Resistance Situation in Indonesia: A Challenge of Multisector and Global Coordination. *J Trop Med*. 2022;2022:2783300. doi:10.1155/2022/2783300.
- Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(11):1615. doi:10.3390/ph16111615
- Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol*. 2019;10:539. doi:10.3389/fmicb.2019.00539
- Nadgir CA, Biswas DA. Antibiotic Resistance and Its Impact on Disease Management. *Cureus*. 2023;15(4):e38251. doi:10.7759/cureus.38251
- Smith DR, Temime L, Opatowski L. Microbiome-pathogen interactions drive epidemiological dynamics of antibiotic resistance: A modeling study applied to nosocomial pathogen control. *Elife*. 2021;10:e68764. doi:10.7554/eLife.68764
- Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(10):749-761. doi:10.1080/14787210.2018.1522249
- Virawan H, Nuryastuti T, Nirwati H. Multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* from clinical isolates at dr. Soeradji Tirtonegoro Central Hospital Klaten. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 2020;11(2):109-20.
- Masyeni S, Sukmawati H, Siskayani A. S, Dharmayanti S, Sari K. Antimicrobial Susceptibility Pattern of Pathogens Isolated from Various Specimens in Denpasar-Bali: A Two Years Retrospective Study. *Biomed Pharmacol J*. 2018;11(1). doi:10.13005/bpj/1399.
- Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6278. doi:10.3390/ijerph17176278.
- Farhadi M, Ahanjan M, Goli HR, Haghshenas MR, Gholami M. High frequency of multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* harboring several β -lactamase and integron genes collected from several hospitals in the north of Iran. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):70. doi:10.1186/s12941-021-00476-1.
- van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(4):709-722. doi:10.1016/j.idc.2020.08.002.
- Hesse S, Rajauri M, Wall E, et al. Phage Resistance in Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 Evolves via Diverse Mutations That Culminate in Impaired Adsorption. *mBio*. 2020;11(1):e02530-19. doi:10.1128/mBio.02530-19.
- Vock I, Tschudin-Sutter S. Persisting intrahospital transmission of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and challenges for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(8):904-909. doi:10.1017/ice.2019.153.
- Yang J, Zhang K, Ding C, Wang S, Wu W, Liu X. Exploring multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial resistance mechanisms through whole genome sequencing analysis. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):245. doi:10.1186/s12866-023-02974-y.
- Stojowska-Swędryńska K, Łupkowska A, Kuczyńska-Wiśnik D, Laskowska E. Antibiotic Heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):449. doi:10.3390/ijms23010449.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution