

## FAKTOR RISIKO AKUISISI BAKTERI *CARBAPENEM-RESISTANT Acinetobacter baumannii* PADA PASIEN DENGAN *VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA*

Dewi Santosaningsih<sup>1✉</sup>, Evira Natasya Yusuf<sup>2</sup>, Arie Zainul Fatoni<sup>3</sup>

### Abstrak

*Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) merupakan bakteri patogen prioritas penyebab *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) dengan pilihan antibiotik terbatas sehingga meningkatkan angka kematian dan biaya perawatan. Di Indonesia, faktor yang menentukan penularan bakteri CRAB pada pasien VAP belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP yang meliputi gender, umur, durasi penggunaan ventilator mekanik, durasi perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU), riwayat intubasi ulang, riwayat penyakit penyerta, durasi terapi antibiotik meropenem, dan skor APACHE II. Penelitian *case-control* dilakukan sejak bulan Juni 2018 hingga Juni 2019 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pada penelitian ini sebanyak 12 orang pasien VAP dengan akuisisi bakteri CRAB sebagai kelompok kasus dan 12 pasien VAP dengan akuisisi *Carbapenem-susceptible Acinetobacter baumannii* (CSAB) sebagai kelompok kontrol dianalisis faktor risikonya. Hasil penelitian menunjukkan durasi perawatan di ICU lebih dari 8 hari (OR = 10, 95%CI = 1,360-81,053; p = 0,024) serta durasi terapi meropenem lebih dari 5 hari (OR = 17,9, 95%CI = 1,267-250,000; p = 0,032) berhubungan dengan akuisisi CRAB pada pasien VAP. Kesimpulan penelitian ini bahwa perawatan di ICU lebih dari 8 hari dan penggunaan meropenem lebih dari 5 hari merupakan faktor risiko akuisisi CRAB pada pasien VAP. Tindakan pencegahan akuisisi CRAB sangat penting pada pasien yang terpasang ventilator mekanik di ICU.

Kata kunci: *Ventilator Associated Pneumonia*, *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*

## RISK FACTORS FOR ACQUISITION OF CARBAPENEM RESISTANT *Acinetobacter baumannii* ON VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA PATIENTS

### Abstract

Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) is a priority pathogen that causes ventilator associated pneumonia (VAP) with limited options for antibiotics, thereby increasing mortality and treatment costs. The determinants of CRAB acquisition among VAP patients in Indonesia are unknown. This study aimed to analyze the risk factors for acquiring CRAB in VAP patients including gender, age, duration of mechanical ventilator use, duration of stay in the intensive care unit (ICU), history of re-intubation, history of comorbidities, duration of meropenem antibiotic therapy, and APACHE score II. A case-control study was conducted from June 2018 to June 2019 in Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang. Twelve VAP patients acquiring CRAB as the case group and 12 VAP patients with carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* (CSAB) acquisition as the control group were analyzed for their risk factors. Staying in the ICU for more than 8 days (OR = 10, 95% CI = 1,360-81,053; p = 0.024) and using meropenem for more than 5 days (OR = 17,9, 95% CI = 1,267-250,000; p = 0.032) were found to be associated with CRAB acquisition in VAP patients. It is concluded that ICU hospitalization for more than 8 days and meropenem use for more than 5 days are risk factors for CRAB acquisition in VAP patients. Prevention of CRAB acquisition among VAP patients based on the risk factor analysis is recommended in mechanically ventilated patients in the ICU.

Keywords: Ventilator Associated Pneumonia, carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*

<sup>1</sup>Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

<sup>3</sup>Departemen/SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

✉ E-mail: dewi.santosa@ub.ac.id

## Pendahuluan

Pneumonia yang terkait dengan penggunaan ventilasi mekanik selama lebih dari 48 jam pada pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) disebut sebagai *ventilator associated pneumonia* (VAP).<sup>1</sup> Angka kejadian VAP berkisar 5-40% di antara pasien yang terpasang ventilasi mekanik.<sup>2-4</sup> Angka kejadian VAP bervariasi antara 1-2,5 kasus per 1000 *ventilator days* di Amerika Utara, hingga 18,3 per 1000 *ventilator days* di Eropa.<sup>5,6</sup> Di negara berkembang, angka kejadian VAP dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan di negara maju. Kejadian VAP berhubungan dengan penggunaan ventilasi mekanik dan perawatan di ICU yang memanjang. Penyakit penyerta dan tingkat keparahan penyakit merupakan faktor-faktor yang terkait dengan kematian pada kasus VAP.<sup>7</sup>

Bakteri *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri patogen utama VAP di ICU. Angka kejadian VAP yang disebabkan oleh *Acinetobacter baumannii* di Amerika Serikat dan Eropa berkisar 8-14%, namun lebih tinggi (19% hingga lebih dari 50%) di Asia, Amerika Latin, dan beberapa negara Timur Tengah. Saat ini banyak ditemukan infeksi yang disebabkan oleh *Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap berbagai macam golongan antibiotik kecuali polymyxin E (colistin) dan tigecycline sehingga infeksi tidak dapat diobati dengan antibiotik yang biasa digunakan.<sup>8</sup>

Antibiotik golongan carbapenem seperti imipenem dan meropenem merupakan antibiotik spektrum luas yang berpotensi efektif sebagai terapi infeksi *Acinetobacter baumannii*, namun penggunaan yang berlebihan menimbulkan risiko munculnya bakteri *carbapenem resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) yang merupakan bagian dari bakteri yang resisten terhadap berbagai antibiotik (*multidrug resistant organism*, MDRO).<sup>9</sup> Mekanisme utama resistensi bakteri terhadap antibiotik golongan carbapenem adalah hi-

drolisis carbapenem oleh enzim carbapenemase yang dikode oleh plasmid.<sup>10</sup> Terapi VAP yang disebabkan oleh bakteri CRAB sangat sulit karena resisten terhadap berbagai antibiotik sehingga berakibat pada tingginya angka mortalitas VAP.<sup>9</sup>

Akuisisi bakteri MDRO dapat terjadi dalam bentuk kolonisasi atau infeksi. Kolonisasi MDRO merupakan salah satu faktor risiko infeksi yang disebabkan oleh MDRO.<sup>11</sup> Status kolonisasi atau infeksi bakteri MDRO memiliki kepentingan yang sama dari aspek pencegahan dan pengendalian infeksi. Oleh karena itu pengetahuan terkait faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP sangat penting diketahui agar diperoleh luaran klinis yang lebih baik. Identifikasi pasien VAP yang berisiko tinggi terinfeksi oleh bakteri CRAB sangat diperlukan untuk menentukan terapi empiris yang tepat.<sup>8,12</sup> Namun demikian, belum ada penelitian faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP di Indonesia, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP di ICU RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

## Bahan dan Metode

### *Desain Penelitian*

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain *case-control*. Kelompok *case* (kasus) terdiri dari 12 pasien VAP dengan akuisisi bakteri CRAB sedangkan kelompok *control* (kontrol) meliputi 12 pasien VAP dengan akuisisi bakteri *carbapenem susceptible Acinetobacter baumannii* (CSAB). Penelitian dilakukan sejak Juni 2018 hingga Juni 2019 di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Hasil kultur spesimen aspirasi trakhea yang pertama kali menunjukkan hasil bakteri CRAB atau CSAB dari pasien VAP digunakan sebagai dasar untuk memasukkan pasien dalam kelompok kasus atau kelompok kontrol. Data demografi meliputi usia dan gender, serta data klinis meliputi lama penggunaan

ventilator, lama perawatan di ICU, reintubasi, penyakit penyerta, skor APACHE II, dan durasi terapi meropenem diperoleh dari data rekam medis. Pasien VAP yang tidak didukung oleh data rekam medis yang lengkap tidak dimasukkan dalam penelitian ini. Analisis data pasien dilakukan tanpa identitas nama pasien. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar No 400/023/K.3/302/2019.

#### Definisi operasional

*Ventilator associated pneumonia* merupakan pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah pemasangan ventilasi mekanik.<sup>1</sup> Kelompok kasus didefinisikan sebagai pasien VAP dengan akuisisi bakteri CRAB yang diisolasi dari spesimen aspirasi trakhea. Kelompok kontrol didefinisikan sebagai pasien VAP dengan akuisisi bakteri CSAB yang diisolasi dari spesimen aspirasi trakhea.

#### Pemeriksaan Mikrobiologi

Kultur aspirasi trakhea dilakukan sesuai dengan prosedur diagnostik rutin di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang. Identifikasi bakteri CRAB dan CSAB secara fenotipik dilakukan menggunakan *Vitek2 system*.

#### Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan program SPSS versi 22.0. Analisis terhadap variabel dengan jenis data kategorikal dilakukan dengan *Fisher exact test*, bila nilai *p* kurang dari 0,2 dilanjutkan

untuk uji *multivariate logistic regression*. *Backward selection based pada likelihood-ratio test* digunakan untuk menentukan nilai *p* yang bermakna. Nilai *p* kurang dari 0,05 dinyatakan bermakna.

#### Hasil

Penelitian ini mengidentifikasi data faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data rekam medis meliputi usia dan gender, serta data klinis meliputi lama penggunaan ventilator, lama perawatan di ICU, reintubasi, penyakit penyerta, skor APACHE II, dan durasi terapi meropenem telah dianalisis terhadap 12 pasien VAP yang masuk dalam kelompok kasus dan 12 pasien VAP yang masuk dalam kelompok kontrol. Analisis statistik menggunakan uji *univariate* menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara durasi perawatan di ICU dan durasi terapi meropenem dengan terjadinya akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar Malang ( $p = 0,020$  dan  $p = 0,032$ ). Analisis *multivariate* dilakukan pada variabel yang menunjukkan nilai  $p < 0,2$  pada uji *univariate* terdiri dari variabel usia, lama penggunaan ventilasi mekanik, lama perawatan di ICU, dan lama terapi antibiotik meropenem. Hasil analisis *multivariate* menunjukkan durasi perawatan di ICU lebih dari 8 hari merupakan faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP (odds ratio [OR] 10,5; 95% CI 1,36-81,05;  $p = 0,024$ ) (Tabel 1).

Tabel 1. Analisis faktor risiko terjadinya akuisisi CRAB pada pasien VAP di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar menggunakan uji *univariate* dan *multivariate*

Faktor Risiko	Univariate			Multivariate (Backward LR)		
	Jumlah Subjek (%)			OR	95% CI	p
	CSAB (n = 12)	CRAB (n = 12)	p			
Gender						
Laki-laki	6 (50,0)	5 (41,7)	0,500	10,5	1,36-81,05	0.024
Perempuan	6 (50,0)	7 (58,3)				
Usia						
18-59 tahun	11 (91,7)	7 (58,3)	0,077			
>60 tahun	1 (8,3)	5 (41,7)				

Tabel 1. Analisis faktor risiko terjadinya akuisisi CRAB pada pasien VAP di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar menggunakan uji *univariate* dan *multivariate* (lanjutan)

Faktor Risiko	<i>Univariate</i>			<i>Multivariate (Backward LR)</i>		
	Jumlah Subjek (%)			OR	95% CI	p
	CSAB (n = 12)	CRAB (n = 12)	p			
Lama penggunaan ventilasi mekanik						
<8 hari	9 (75,0)	4 (33,3)	0,050			
>8 hari	3 (25,0)	8 (66,7)				
Lama perawatan di ICU						
<8 hari	9 (75,0)	3 (25,0)	0,020			
>8 hari	3 (25,0)	9 (75,0)				
Riwayat reintubasi						
Ya	1 (8,3)	2 (16,7)	0,500			
Tidak	11 (91,7)	10 (83,3)				
Penyakit penyerta						
Tidak ada	3 (25)	3 (25)	0,667			
1 penyakit penyerta	5 (41,7)	5 (41,7)				
Lebih dari 1 penyakit penyerta	4 (33,3)	4 (33,3)				
APACHE II						
Rendah (<25 poin)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,342			
Tinggi (>25 poin)	5 (41,7)	7 (58,3)				
Lama penggunaan meropenem*						
<5 hari	6 (75)	2 (25)	0,032			
>5 hari	1 (14,3)	6 (75)				

Keterangan: CRAB= *carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*; CSAB= *carbapenem susceptible Acinetobacter baumannii*; APACHE II= *acute physiology and chronic health evaluation II*; OR= *odds ratio*; CI= *confidence interval*; LR= *logistic regression*; \*tidak dapat dilanjutkan analisis *multivariate* karena keterbatasan jumlah sampel (OR analisis *univariate*=17,9; 95% CI :1.267-250.000)

## Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menganalisis faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP di Indonesia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa durasi perawatan di ICU selama lebih dari 8 hari merupakan faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pasien VAP yang dirawat di ICU selama lebih dari 8 hari memiliki risiko 10 kali lebih mungkin untuk akuisisi bakteri CRAB, dapat berupa kolonisasi atau infeksi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa walaupun lama perawatan di ICU merupakan faktor risiko akuisisi bakteri CRAB, namun lama penggunaan ventilator mekanik tidak bermak-

na sebagai faktor risiko akuisisi bakteri CRAB. Hal ini diduga karena pelaksanaan *bundle* pencegahan VAP pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik sudah adekuat. Penelitian lanjutan dibutuhkan untuk membuktikan dugaan tersebut.

Penelitian yang dilakukan oleh Santosaningsih *et al.* 2022 menunjukkan hasil yang serupa, yaitu pasien yang dirawat lebih dari 10 hari memiliki risiko 17 kali lebih mungkin untuk mendapatkan kolonisasi atau infeksi bakteri MDRO yaitu *Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* pada pasien *non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia*.<sup>13</sup>

Tindakan intervensi diperlukan untuk menurunkan risiko kolonisasi atau infeksi MDRO tersebut. Bentuk tindakan intervensi tersebut telah dilaporkan oleh penelitian sebelumnya meliputi penatagunaan antimikroba, edukasi kepada tenaga kesehatan, surveilans aktif terhadap bakteri MDRO, kewaspadaan transmisi kontak, pembersihan dan disinfeksi lingkungan yang intensif, serta promosi cuci tangan dapat mengendalikan endemisitas CRAB di ICU selama 1 tahun.<sup>14</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lama terapi antibiotik meropenem juga merupakan faktor risiko akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP. Pasien VAP yang mendapatkan terapi antibiotik meropenem lebih dari 5 hari memiliki risiko 17 kali lebih mungkin untuk akuisisi bakteri CRAB, dapat berupa kolonisasi atau infeksi. Djordjevic ZM, *et al.* 2016 dan Meschiari M, *et al.* 2021 juga melaporkan bahwa penggunaan antibiotik meropenem merupakan faktor risiko kolonisasi atau infeksi CRAB di ICU, namun lama penggunaan antibiotik meropenem tidak dijelaskan pada penelitian tersebut.<sup>15,16</sup> Berdasarkan faktor risiko tersebut, maka penggunaan antibiotik meropenem empiris pada pasien VAP harus dikendalikan. Bentuk pengendalian resistensi terhadap antibiotik meropenem dapat dilakukan dengan cara: 1) memberikan antibiotik meropenem dengan dosis dan cara yang efektif dan efisien sesuai kondisi pasien (dapat dipertimbangkan peningkatan dosis 2 gram tiap 8 jam atau pemberian kontinyu selama 3 jam); 2) memasukkan meropenem dalam antibiotik kelompok *reserve* yang penggunaannya terbatas pada infeksi berat yang mengancam jiwa.<sup>17,18</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, belum dapat dipastikan bahwa hasil kultur bakteri CRAB pada pasien VAP diperoleh di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar karena pasien dapat berstatus karier namun tidak dikenali saat masuk rumah sakit.<sup>19</sup> Kedua, faktor risiko penggunaan alat

medis invasif bisa jadi berasal dari luar ICU RSUD Dr. Saiful Anwar seperti kamar operasi, Instalasi Gawat Darurat (IGD), ruang rawat inap dan ICU rumah sakit lain serta jenis penyakit penyerta belum dianalisis dalam penelitian ini. Ketiga, jumlah sampel sedikit pada penelitian ini baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol, oleh karena itu penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar diperlukan untuk menentukan faktor risiko lain terkait akuisisi bakteri CRAB di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar yang belum dapat diidentifikasi pada penelitian ini. Keempat, tidak semua pasien yang masuk sebagai subjek penelitian mendapatkan terapi meropenem, sehingga analisis *multivariate* tidak dapat dilakukan.

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa terjadinya akuisisi bakteri CRAB pada pasien VAP dipengaruhi oleh faktor durasi perawatan di ICU selama lebih dari 8 hari dan terapi antibiotik meropenem selama lebih dari 5 hari. Tindakan pencegahan dan pengendalian infeksi CRAB pada pasien VAP sangat penting untuk menurunkan angka mortalitas.

## Ucapan terima kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan Kepala Instalasi Terapi Intensif RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah mendukung terlaksananya penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Narrative Review. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):888-906. doi:10.1007/s00134-020-05980-0.

2. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, and Healthcare-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4):388-416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST
3. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2013; 309(3):249-256. doi:10.1001/jama.2012.196377
4. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, et al. Effect of Oropharyngeal Povidone-Iodine Preventive Oral Care on Ventilator-Associated Pneumonia in Severely Brain-Injured or Cerebral Hemorrhage Patients: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2014; 42(1):1-8. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a2770f
5. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network Report, Data Summary for 2011, Device-Associated Module. *Am J Infect Control.* 2013; 41(4):286-300. doi:10.1016/j.ajic.2013.01.002
6. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial Pneumonia in 27 ICUs in Europe: Perspectives From the EU-VAP/CAP Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(11):1999-2006. doi:10.1007/s10096-016-2703-z
7. Bonell A, Azarrafy R, Huong VTL, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(3):511-518. doi:10.1093/cid/ciy543
8. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial Cause of ICU-Acquired Pneumonia: Hospital-Acquired Pneumonia Versus Ventilator-Associated Pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(5):332-338. doi:10.1097/MCC.0000000000000526
9. Kanchanasuwan S, Kositpantawong N, Singkhamanan K, et al. Outcomes of Adjunctive Therapy with Intravenous Cefoperazone-Sulbactam for Ventilator-Associated Pneumonia Due to Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Drug Resist.* 2021; 14:1255-1264. Published 2021 Mar 29. doi:10.2147/IDR.S305819
10. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(Suppl7): S521-S528. doi:10.1093/cid/ciz824
11. Ridgway JP, Peterson LR, Brown EC, et al. Clinical Significance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization on Hospital Admission: One-Year Infection Risk. *PLoS One.* 2013; 8(11):e79716. Published 2013 Nov 20. doi:10.1371/journal.pone.0079716
12. Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G, et al. Frequency, Associated Factors and Outcome of Multi-Drug-Resistant Intensive Care Unit-Acquired Pneumonia Among Patients Colonized with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care.* 2017; 7(1):61. doi:10.1186/s13613-017-0283-4
13. Santosaningsih D, Millenies HE, Tunjung-sari DP, Shalihah SM, Ramadhani CH, Chozin IN, and Setyawan UA Risk Factors for Acquisition of ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on Non-Ventilator-Associated Hospital-Acquired Pneumonia in a Tertiary Care Hospital in Indonesia. *Malaysian Journal of Microbiology.* 2022; 18:432-436.
14. Cheon S, Kim MJ, Yun SJ, Moon JY, Kim YS. Controlling Endemic Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units using Antimicrobial Stewardship and Infection Control. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(2):367-374. doi:10.3904/kjim.2015.178

15. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic SM. Risk Factors for Hospital Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10(10):1073-1080. Published 2016 Oct 31. doi:10.3855/jidc.8231.
16. Meschiari M, Kaleci S, Orlando G, et al. Risk Factors for Nosocomial Rectal Colonization with Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Hospital: A Matched Case-Control Study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):69. Published 2021 Apr 8. doi:10.1186/s13756-021-00919-6.
17. Paraton H, Kuntaman K, Kolopaking EP, et al., Panduan Penatagunaan Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Hlm. 21.
18. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. Published online July 18, 2023. doi:10.1093/cid/ciad428
19. Tham J, Odenholt I, Walder M, Andersson L, Melander E. Risk Factors for Infections with Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a County of Southern Sweden. *Infect Drug Resist*. 2013; 6:93-97. Published 2013 Sep 19. doi:10.2147/IDR.S46290