

## Aktifitas Antibiotik Ceftazidime-Avibactam Dan Cefaroline Secara *In Vitro* Terhadap Isolat Klinis Di Pekanbaru

Chandra Wijaya\*

### ABSTRACT

Cefaroline and Ceftazidime-avibactam are relatively new antibiotics that show good effectiveness against antibiotic-resistant pathogens. Both of these antibiotics are now available worldwide, but reports of resistance to them are also starting to emerge. This study aimed to evaluate the in vitro activity of the antibiotic Ceftazidime-avibactam combination of 100 clinical isolates consisting of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria and to evaluate the antibiotic effect of Cefaroline against 100 clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus sp.* This study is observational with cross-sectional study design. The study was conducted at the microbiology laboratory of a private hospital at Pekanbaru Riau in Januari-June 2021. There were 100 clinical isolates tested with Cefaroline and Ceftazidime-avibactam. The sensitivity to Cefaroline and Ceftazidime-avibactam were reported as a number isolate and percentage. The results showed the sensitivity of bacteria *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*, and *P. aeruginosa*, to Ceftazidime-Avibactam were 87%, 90%, 66%, and 82%, respectively. The sensitivity of the antibiotic Cefaroline to the bacteria *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.* and *Staphylococcus sp.* were 39%, 54%, 36.4%, 67% and 75%, respectively. Based on these results, the antibiotic ceftazidime avibactam can be used for the treatment of suitable pathogenic infections because of its fairly good sensitivity (>80%) to *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* bacteria. Cefaroline antibiotics are not recommended to be used as a therapeutic option, because of the high resistance to *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus sp.* Further research is needed to determine the molecular mechanism of resistance to Cefaroline antibiotics

**Keywords:** antibiotic resistance, ceftazidime-avibactam, cefaroline, culture sensitivity test

Sampai saat ini antibiotik golongan sefalosporin masih menjadi antibiotik berspektrum luas yang menjadi pilihan untuk pengobatan berbagai infeksi bakteri.<sup>1</sup> Ceftazidim termasuk antibiotik sefalosporin generasi 3 yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1980 dan memiliki aktifitas anti bakterial yang luas, baik terhadap bakteri Gram negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan bakteri Gram positif.<sup>2</sup> Meskipun demikian, program surveilans global telah melaporkan adanya resistensi terhadap ceftazidim sebesar 30,1% dari isolate *Enterobacteriaceae* (N = 7665). Pada penderita dengan *critically ill* yang menggunakan antibiotik untuk periode yang lama, seringkali bakteri patogen menjadi resisten terhadap banyak antibiotik, termasuk ceftazidim. Penurunan efektifitas antibiotik ini dapat terjadi akibat produksi

$\beta$ -lactamase, *efflux pumps* dan modifikasi target terapi.<sup>3</sup>

Antibiotik yang digunakan untuk meningkatkan efek ceftazidim adalah penambahan *betalactam inhibitor*. Salah satu *betalactam inhibitor* yang banyak dipakai dalam praktek klinis adalah avibactam (AVI). Avibactam adalah inhibitor betalaktamase sintetik, termasuk non- $\beta$ -lactam (diazabicyclooctane). Avibactam secara reversibel dapat melakukan asilasi terhadap  $\beta$ -lactamase kelas A (*extended spectrum  $\beta$ -lactamases*; (ESBL), KPCs, kelas C (AmpC), dan kelas D (OXA-48). Avibactam memiliki beberapa keuntungan seperti waktu paruh yang panjang, berat molekul yang rendah, berpolarisasi dan berinteraksi dengan residu katalitik di dekat *active sites* enzim  $\beta$ -lactamase.<sup>4</sup>

Ceftazidim-avibactam (CZA) adalah antibiotik kombinasi *betalactam* dan *betalactam inhibitor* yang diindikasikan untuk pengobatan infeksi oleh

\* Corresponding Author : [cdwiy@gmail.com](mailto:cdwiy@gmail.com)

<sup>1</sup> KJFD Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

bakteri penghasil ESBL atau infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* yang telah resisten terhadap ceftazidim seperti pada kasus *complicated Intra-Abdominal Infection* (cIAI), *complicated Urinary Tract Infection* (cUTI), termasuk *acute pyelonephritis*, *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP), termasuk *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) pada orang dewasa.<sup>5</sup>

Dahulu vankomisin merupakan antibiotik pilihan pertama untuk infeksi yang disebabkan oleh MRSA.<sup>6</sup> Namun demikian, akhir-akhir ini efektivitas vankomisin untuk terapi infeksi oleh MRSA semakin dipertanyakan karena banyak ditemukan strain MRSA dengan peningkatan nilai *minimum inhibitory concentration* (MIC) terhadap vankomisin. Saat ini terdapat beberapa antibiotik di Indonesia yang dapat digunakan sebagai terapi untuk kasus infeksi oleh MRSA yang tidak dapat teratasi oleh vankomisin, antara lain: linezolid dan daptomisin. Namun demikian, antibiotik tersebut tidak dapat digunakan untuk seluruh kasus infeksi akibat MRSA, misalnya: daptomisin yang tidak efektif untuk kasus infeksi MRSA dengan fokal infeksi di paru. Oleh karena itu, keberadaan antibiotik dengan aktivitas anti-MRSA lain seperti ceftaroline dibutuhkan sebagai alternatif terapi untuk kasus yang tidak dapat teratasi oleh beberapa antibiotik yang saat ini terdapat di Indonesia.<sup>7</sup>

Antibiotik ceftaroline adalah antibiotik golongan sefalosporin baru (generasi ke-5) yang diindikasikan untuk *acute bacterial skin and skin structure infections* (ABSSI) yang disebabkan oleh *methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA) dan *community-acquired bacterial pneumonia* (CABP) yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* dan bakteri lain yang peka, untuk anak berumur 2 bulan atau lebih. Ceftaroline juga memiliki efek antibakteri terhadap bakteri batang Gram negatif termasuk *H. influenzae*, *Klebsiella sp* dan *Escherichia coli*. Namun, ceftaroline tidak memiliki aktifitas antibakteri terhadap bakteri batang Gram negatif yang menghasilkan ESBL atau carbapenemase.<sup>8</sup>

Ceftaroline dan ceftazidime–avibactam adalah antibiotik relatif baru yang menunjukkan efektifitas yang baik terhadap patogen yang resisten terhadap antibiotik. Kedua antibiotik ini saat ini sudah tersedia di seluruh dunia. Namun laporan terkait

resistensi terhadap kedua antibiotik ini juga sudah mulai muncul.<sup>9</sup>

Mekanisme utama resistensi bakteri terhadap antibiotik  $\beta$ -lactam termasuk ceftaroline adalah mutasi pada *PBP2a*, *PBP3* dan *PBP4*. Strain bakteri yang resisten ceftaroline juga telah dilaporkan pada pasien dengan *cystic fibrosis* dan *ventilator-associated pneumonia*. Pengobatan menggunakan ceftaroline atau antibiotik lain yang secara tidak bijak dapat menyebabkan penyebaran resistensi terhadap ceftaroline.<sup>10</sup>

Laporan dari berbagai negara di dunia seperti dikutip dari Wang (2020), resistensi bakteri *Enterobacteriaceae* terhadap CZA-AVI masih cukup rendah (<2,6%), namun resistensi bakteri *P. aeruginosa* relatif lebih tinggi, mencapai 4–8%.<sup>11</sup> Dari tahun 2006-2018, sejumlah besar penelitian yang dilakukan di USA melaporkan resistensi terhadap CZA-AVI, dan hasilnya konsisten dengan survey global. Resistensi pada bakteri Gram negatif umumnya <3,7%, kecuali 1 penelitian yang melaporkan kejadian resistensi terhadap CZA-AVI sebesar 18% (N = 45) pada bakteri *P. aeruginosa*. Penelitian yang sama di Kanada dan Brazil juga melaporkan angka resistensi terhadap Ceftazidim-Avibactam <5,3%. Di Eropa sejumlah data juga menunjukkan resistensi dalam frekuensi yang lebih rendah; resistensi pada *Enterobacteriaceae* <1,1%, dan <8,9% pada *P. aeruginosa*. Di daerah Asia Pacific resistensi *Enterobacteriaceae* <1,7%, dan resistensi pada *P. aeruginosa* sebesar 7,4%. Data dari China pada tahun 2017 menyebutkan angka resistensi yang relatif tinggi. resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap CAZ-AVI sebesar 5,4%, pada *E. cloacae*, 18,6% dan 13,5% pada *P. aeruginosa*<sup>11-13</sup>.

Penelitian di Yunani mendapatkan adanya peningkatan MIC 1 dari 4 isolat klinis di satu Rumah Sakit di Yunani pada tahun 2010. Evaluasi sekuensing lanjutan terhadap isolat tersebut didapatkan, isolat tersebut termasuk kepada tipe molekular (*sequence type /ST*) 239 (*ST239*), salah satu jenis MRSA yang terdistribusi hampir di seluruh dunia namun terutama ditemukan di Asia, Eropa dan Amerika Selatan. Laporan dari Alm *et al* menyebutkan terdapat 4 isolat dengan peningkatan MIC pada pasien berkebangsaan Thailand dan Spanyol. Isolat ini termasuk ST228.<sup>10</sup> Beberapa penelitian terhadap efek ceftarolin terhadap bakteri *S.aureus* dari isolat klinis di USA

menyebutkan tidak ada isolat *S. aureus* dengan MIC >8 mg/liter. Beberapa isolat klinis yang resisten terhadap ceftaroline memiliki mutasi kombinasi berupa Y446N dan E447K pada gen *PBP2a* yang mengakibatkan *S. aureus* menjadi sangat resisten terhadap ceftaroline yang ditandai dengan MIC >32 mg/liter. Long *et al* 2014 melaporkan isolat klinis yang mereka temukan umumnya termasuk ST5, tipe yang banyak ditemukan di USA.<sup>14-16</sup>

Sampai saat ini hanya sedikit data penelitian tentang aktifitas Ceftazidim-Avibactam dan Ceftarolin terhadap isolat klinis yang berasal dari Asia-Pacific, wilayah Riau dan Indonesia pada umumnya. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya bakteri *Enterobacteriaceae* dan kuman batang Gram negatif yang resisten terhadap beta lactam dan bakteri *multi drug resistant* (MDR) di daerah Asia Pasific dibanding daerah lain. Prevalensi resistensi terhadap antibiotik  $\beta$ -Lactam lebih rendah di Australia, Selandia baru dan Jepang namun tinggi di daerah China, India, Indonesia, Filipina, Taiwan dan Thailand.<sup>17,18</sup> Laporan terkait resistensi terhadap ke-2 antibiotik ini masih memerlukan data yang lebih banyak untuk memonitor perkembangan strain bakteri ini di dunia. Situasi ini juga memerlukan pemeriksaan pola kepekaan antibiotik Ceftazidime-Avibactam dan Ceftaroline terhadap kuman di RS di Indonesia sebagai data dasar pemberian antibiotik tersebut pada indikasi yang sesuai.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis aktifitas antibiotik Ceftaroline dan Ceftazidime-Avibactam secara *invitro* menggunakan isolat klinis dari pasien infeksi di Pekanbaru pada tahun 2021 dan membandingkan profil kepekaan beberapa spesies bakteri patogen dari wilayah Riau dengan wilayah lain di Indonesia dan dunia. Sepengetahuan penulis, penelitian ini adalah penelitian pertama di Riau yang melaporkan aktifitas antibakteri Ceftazidim-Avibactam dan Ceftarolin terhadap isolat klinis yang berasal dari pasien dengan berbagai diagnosis infeksi.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian prospektif dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di laboratorium Mikrobiologi Instalasi Patologi Klinik salah satu RS swasta di Pekanbaru Riau. Populasi adalah semua kuman batang Gram

negatif dan Gram positif yang tumbuh pada pemeriksaan kultur di laboratorium Mikrobiologi instalasi Patologi Klinik RS swasta di Pekanbaru. Sampel untuk pemeriksaan Ceftazidim-Avibactam adalah 100 isolat bakteri yang terdiri dari bakteri *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* 43, *E. coli* 27, *Enterobacter sp* 16) dan *P. aeruginosa* 14. Sampel untuk pemeriksaan antibiotik Ceftarolin adalah 100 isolat bakteri yang terdiri dari bakteri *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* 43, *E. coli* 30, *Enterobacter sp* 9) dan 18 *Staphylococcus sp* yang diambil secara konsekutif dari pasien yang secara klinis mengalami infeksi dan dilakukan kultur, serta pada kultur ditemukan pertumbuhan bakteri. Spesies bakteri tersebut diidentifikasi menggunakan alat *Vitek II system* (BioMérieux, St. Louis, MO). Isolat klinis ini berasal dari infeksi saluran nafas terutama sputum (42%), infeksi kulit atau pus (33%), infeksi aliran darah (15%), infeksi saluran kemih (7%) dan infeksi tubuh lain (3%).

## Cara pemeriksaan tes kepekaan

Antibiotik yang digunakan adalah *Ceftaroline disc* (CPT) 30 ug (nomor lot 071520131, *expired date* 15-07-2023) dan *Ceftazidim-Avibactam disc* (CZA-AVI) 50ug (no lot 010220042, *expired date* 01-01-2023) dari *Liofilchem Srl, Zona industriale, Italy*. Antibiotik ini berupa cakram (disc) yang disimpan pada suhu -20°C yang selanjutnya akan diuji dengan uji sensitifitas antibiotik secara manual (metode difusi) pada media *Mueller-Hinton (MH)*.

Pada penelitian ini dilakukan uji kepekaan terhadap 100 isolat klinis yang semuanya berasal dari sampel klinis pasien dengan berbagai infeksi. Isolat klinis ini terdiri dari bakteri *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* *Staphylococcus sp*. Pada setiap uji dilakukan juga uji terhadap kuman kontrol yang terdiri dari 3 strain yaitu *E. coli ATCC 25922*, *P. aeruginosa ATCC 27853*, dan *K. pneumoniae ATCC 700603*. Uji kepekaan dilakukan dengan metode difusi sesuai prosedur oleh *CLSI standardized method* menggunakan agar MH dan *quality control* (QC) sesuai strain. Agar MH dibuat secara manual menggunakan bahan dan dipersiapkan sesuai petunjuk pabrik. Bakteri uji yang telah diinokulasi diambil dengan kawat ose steril lalu disuspensikan kedalam tabung yang berisi 2 ml larutan NaCl 0,9% hingga diperoleh kekeruhan yang sama

dengan kekeruhan larutan standar 0,5 Mc. Farland. Pengamatan dilakukan setelah inkubasi selama 18-20 jam pada suhu 35°C. Diameter daerah bening disekitar disk (halo) merupakan petunjuk kepekaan bakteri terhadap antibiotik atau bahan antibakteri lainnya yang digunakan sebagai bahan uji yang dinyatakan dengan lebar diameter zona. Setiap pemeriksaan disertai pengujian juga pengujian terhadap kuman kontrol. Kuman kontrol yang digunakan untuk uji ceftaroline adalah *S. aureus* ATCC 25923 dengan rentang QC 26-35 mm, *E. coli* ATCC 25922 dengan rentang QC 26-34 mm. Kuman control untuk uji CAZ-AVI adalah *E. coli* ATCC 25922 dengan rentang QC 27-35 mm dan *P. aeruginosa* ATCC 27853 dengan rentang QC 25-31 mm.<sup>19</sup> Semua uji dilakukan *in duplo* untuk meningkatkan validitas hasil pemeriksaan.

Penentuan hasil uji kepekaan dilakukan berdasarkan interpretasi hasil tes kepekaan mengikuti kriteria CLSI edisi 31: Untuk antibiotik ceftazidime avibactam: *Enterobacteriaceae*: (*Klebsiella pneumoniae*; sensitif jika zona inhibisi  $\geq 21$  mm, *Escherichia coli*  $\geq 21$  mm; *Enterobacter sp*  $\geq 21$  mm, resisten jika zona inhibisi  $\leq 20$  mm), *P. aeruginosa aeruginosa* sensitif jika zona inhibisi  $\geq 21$  mm, resisten jika zona inhibisi  $\leq 20$  mm. Hasil dilaporkan sebagai jumlah bakteri yang sensitif dan resisten dalam bentuk angka dan persentase. Interpretasi untuk antibiotik ceftarolin *Enterobacteriaceae*: (*Klebsiella pneumoniae*; sensitif jika zona inhibisi

$\geq 23$  mm, *Escherichia coli*  $\geq 23$  mm; *Enterobacter sp*  $\geq 23$  mm, resisten jika zona inhibisi  $\leq 22$  mm), *Staphylococcus sp* sensitif jika zona inhibisi  $\geq 25$  mm, resisten jika zona inhibisi  $\leq 24$  mm. Hasil dilaporkan sebagai jumlah bakteri yang sensitif dan resisten dalam bentuk angka dan persentase. Hasil penelitian dilaporkan sebagai distribusi frekuensi dan persentase jumlah isolat yang sensitif terhadap antibiotik Ceftazidime-Avibactam dan Ceftarolin berdasarkan analisis univariat dengan SPSS versi 18.0

## HASIL

Pada penelitian yang dilakukan selama 6 bulan dari Januari – Juni 2021 telah dilakukan sebanyak 2.154 kultur isolat klinis dan jumlah kultur yang tumbuh sebanyak 614 (28%), sedang yang tidak tumbuh sebanyak 1540 (72%), yang berasal dari spesimen sputum, pus, darah dan urin serta cairan tubuh lain-lain.

### Distribusi frekuensi kultur yang tumbuh berdasarkan jenis spesimen

Berdasarkan jenis spesimen didapatkan berturut-turut sputum (45%), pus (31%), darah (15%), urin (7%) dan cairan tubuh lain (2%) seperti terlihat pada tabel 1

Tabel 1. Distribusi frekuensi kultur yang tumbuh berdasarkan jenis spesimen

Spesimen	Jumlah	%
Sputum	276	45%
Pus	193	31%
Darah	90	15%
Urin	44	7%
Cairan tubuh lain	11	2%
<b>Total</b>	<b>614</b>	<b>100</b>

### Distribusi frekuensi bakteri utama patogen infeksi

Lima bakteri utama yang berasal dari berbagai spesimen yang diperiksa di laboratorium Mikrobiologi pada periode Januari - Juni Tahun 2021 dapat dilihat pada tabel 2.



Tabel 2. Distribusi frekuensi bakteri utama penyebab infeksi

Bakteri	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	127	21
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	120	20
<i>E. coli</i>	84	14
<i>P.aeruginosa</i>	69	11
<i>S.aureus</i>	69	11
<i>S.hemolyticus</i>	25	4
<i>S.epidermidis</i>	21	3
<i>S.hominis</i>	17	3
<i>Enterobacter sp</i>	10	2
<i>Proteus mirabilis</i>	7	1
<b>Total</b>	<b>614</b>	<b>100</b>

Dari Tabel 2 terlihat selama periode 6 bulan didapatkan kuman terbanyak yang diisolasi dari spesimen klinis berturut-turut adalah *K. pneumoniae* (21%), *Acinetobacter baumannii* (20%), *Escherichia coli* (14%), *P. aeruginosa* (11%) dan *S. aureus* (11%).

#### Prevalensi kuman MDRO

Bakteri MDRO yang dapat dideteksi di laboratorium adalah ESBL dan MRSA. Pemeriksaan ESBL dan MRSA yang dilakukan bersamaan dengan identifikasi spesies bakteri menggunakan alat *Vitek II* didapatkan frekuensi MDRO seperti yang terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Prevalensi MDRO selama periode pada Januari-Juni 2021

Bakteri	Positif	%	Negatif	%	Total	%
ESBL	119	19,38	495	80,62	614	100
MRSA	18	2,93	596	97,07	614	100
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>22,3</b>	<b>477</b>	<b>77,7</b>	<b>614</b>	<b>100</b>

MRSA: *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*; ESBL: *Extended Spectrum Beta Laktamase*

Pada Tabel 3 terlihat total jumlah MDRO selama periode 6 bulan adalah 22,3%, terdiri dari 19,38% ESBL dan 2,93% MRSA.

#### Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik Ceftazidim-Avibactam

Hasil uji sensitifitas yang dilakukan menggunakan antibiotik Ceftazidime-Avibactam terhadap kuman *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik ceftazidime-avibactam

Bakteri	Sensitif		Resisten		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	37	87	6	13	43	100
<i>E. coli</i>	24	90	3	10	27	100
<i>Enterobacter spp</i>	10	66	6	34	16	100
<i>P.aeruginosa</i>	11	82	3	18	14	100
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>82</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	

Pada Tabel 4 terlihat hampir semua kuman yang diuji memiliki sensitifitas yang cukup baik (>80%) terhadap antibiotik Ceftazidime-Avibactam, kecuali kelompok *Enterobacter sp* yang menunjukkan hanya 66% bakteri yang masih sensitif terhadap antibiotik tersebut.

#### Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik Cefтарolin

Hasil uji sensitifitas yang dilakukan menggunakan antibiotik Cefтарolin terhadap kuman *Enterobacteriaceae* dan *Staphylococcus spp* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik ceftarolin

Bakteri	Sensitif		Resisten		Total	%
	n	%	n	%		
<i>K. pneumoniae</i>	16	39	27	61	43	100
<i>E. coli</i>	16	54	14	46	30	100
<i>Enterobacter spp</i>	6	67	3	33	9	100
<i>Staphylococcus spp</i>	13	75	5	25	18	100
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>49</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Pada Tabel 5 terlihat hampir semua kuman yang diuji telah resisten terhadap ceftaroline (secara umum, dari 100 bakteri yang diuji sensitif hanya 51%), hanya bakteri *Staphylococcus sp* yang masih menunjukkan sensitifitas cukup tinggi (75%) terhadap ceftaroline.

*pneumoniae* (45%) dan *Acinetobacter baumannii* (31%) adalah 2 spesies bakteri terbanyak yang ditemukan.

#### Distribusi frekuensi bakteri utama penyebab infeksi

Selama periode 6 bulan, 5 bakteri utama penyebab infeksi di RS swasta di Pekanbaru adalah sebagai berikut: *K. pneumoniae* (21%), *Acinetobacter Baumannii* (20%), *E. coli* (14%), *P.aeruginosa* (11%) dan *S.aureus* (11%). Hasil ini tidak membedakan jenis kuman berdasarkan asal ruangan, meskipun kultur terbanyak di RS swasta Pekanbaru adalah pasien dewasa yang dirawat ICU dengan sampel terbanyak adalah sampel sputum. Hasil ini berbeda dengan pola kuman penyebab infeksi

## PEMBAHASAN

Jumlah spesimen yang diterima untuk pemeriksaan kultur di Laboratorium Mikrobiologi Klinik salah satu RS Swasta di Pekanbaru selama periode Januari - Juni tahun 2021 adalah 1540 spesimen, namun yang tumbuh dan teridentifikasi adalah 614 isolat (28,5%). Spesimen sputum (21%) dan pus (20%) merupakan 2 jenis spesimen terbanyak, sedangkan *Klebsiella pneumoniae ss.*

yang dilaporkan di RS Sanglah yang melakukan penelitian retrospektif dari sampel klinis yang diambil pada pasien dari 1 juli 2013 dan desember 2015. Pada penelitian tersebut 5 kuman terbanyak berturut turut adalah *Escherichia coli* (17%), diikuti *Acinetobacter baumannii* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), *Klebsiella pneumoniae* (10%).<sup>20</sup> Penelitian Estiningsih *et al* melaporkan Jenis bakteri yang ditemukan sebagai patogen penyebab infeksi di bangsal NICU RSUD Klaten jika diurutkan dari prevalensi tertinggi adalah *Pseudomonas sp* (26,9%), kemudian *Klebsiella sp* (25%), *Serratia sp* dan *Enterobacter sp* (19,2%), *Acinetobacter sp* (7,7%) serta *Edwardsiella sp* dengan prevalensi paling kecil yaitu 1,9%.<sup>21</sup>

Di Indonesia, masih sangat sedikit penelitian yang mencari distribusi bakteri patogen penyebab infeksi dan pola kepekaannya terhadap antibiotik. Salah satu penelitian adalah penelitian yang dilakukan di RS Fatmawati Jakarta pada tahun 2010, namun penelitian tersebut terbatas pada pasien yang dirawat di ICU. Radji *et al* melaporan *Pseudomonas aeruginosa* (26.5%) adalah patogen tersering penyebab infeksi di RS Fatmawati.<sup>22</sup> Penelitian lain yang melaporkan pola kuman adalah Novard dkk pada di RSUP M. Jamil Padang pada tahun 2019 yang melakukan penelitian pola kuman berdasarkan jenis specimen pada anak berumur < 18 tahun dan mendapatkan bakteri utama penyebab infeksi darah adalah *Klebsiella sp.*, pada feses adalah *Escherichia coli*, pada urin *Escherichia coli* dan pada sputum adalah bakteri *Klebsiella sp.*<sup>23</sup> Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian di India yang melaporkan *K. pneumoniae* and *E. coli* sebagai 2 kuman terbanyak yang diisolasi di ICU.<sup>24</sup> Penelitian lain yang dilakukan di Malaysia, dengan sampel terbanyak adalah swab luka (pus) dengan patogen infeksi didominasi oleh *S. aureus*.<sup>25</sup>

### Prevalensi kuman MDRO

Berdasarkan pola kepekaan antibiotik, MDRO dikelompokkan menjadi bakteri *pathogen multidrug-resistant (MDR)*, *extensively drug-resistant (XDR)* dan *pan drug-resistant (PDR)*. Berdasarkan *International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance* definisi MDR adalah apabila suatu isolat resisten terhadap minimal 1 antibiotik dari  $\geq 3$  kelas antibiotik. Bakteri XDR jika

bakteri resisten terhadap minimal 1 antibiotik dari dua atau kurang dari kategori antibiotik, sedangkan bakteri PDR adalah bakteri yang resisten terhadap semua antibiotik dari seluruh kategori.<sup>26</sup>

Spesies bakteri yang termasuk MDRO di Rumah Sakit biasanya adalah *Staphylococcus aureus*, spesies *Enterococci*, anggota family *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan spesies *Acinetobacter*, termasuk MRSA, VRE, CRE dan bakteri Gram negatif penghasil ESBL.<sup>27</sup>

Pada penelitian ini didapatkan total jumlah MDRO selama periode 6 bulan adalah 22,3%, terdiri dari 19,38% ESBL dan 2,93% MRSA. Hasil ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Estiningsih di bangsal *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* Rumah Sakit Soeradji Tirtonegoro Klaten. Penelitian tersebut mendapatkan bakteri terbanyak yang menginfeksi pasien NICU adalah *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter* dan *Edwardsiella sp* (diurutkan dari proporsi tertinggi ke terendah). Pada penelitian tersebut juga ditemukan bahwa 98% dari keseluruhan isolat bakteri tersebut termasuk kategori MDRO.<sup>21</sup>

Penelitian yang dilakukan Qureshi terhadap 347 pasien anak di Rumah Sakit *Aga Khan University Hospital (AKUH)* mendapatkan, 237 (68,3%) diantaranya adalah karier MDRO. Empat puluh sembilan nasal swab dari 346 anak, 14,2% diantaranya didapatkan pertumbuhan MRSA. Dari rectal swab dan kultur feses didapatkan 222 dari total 322 kultur (69%) didapatkan positif MDRO. Spesies penghasil ESBL terbanyak adalah *Escherichia coli* 174/222 (78,3%) diikuti *ESBL Enterobacter species* 37/222 (16,7%) dan *ESBL Klebsiella pneumoniae* 35/222 (15,8%).<sup>28</sup>

Penelitian Roth yang menganalisis 2019 isolat untuk mencari pola kepekaan terhadap antibiotik yang umum digunakan di UTH didapatkan bakteri Gram negatif terbanyak ditemukan adalah *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, yang umumnya sudah resisten terhadap banyak antibiotik termasuk ceftriaxone, menunjukkan adanya produsen ESBL dalam jumlah yang cukup besar. Prevalensi MRSA mencapai 37% dari isolat *S. aureus*. Baik MRSA maupun *methicillin-susceptible S. aureus* telah resisten terhadap trimethoprim/sulfamethoxazole, antibiotik yang umum digunakan

di UTH. *S. pneumoniae* juga dilaporkan telah resisten terhadap sejumlah besar antibiotik yang diuji.<sup>29</sup>

Salah satu yang berpengaruh besar terhadap frekuensi dan penyebaran MDRO adalah kurangnya hygiene dan buruknya sanitasi. Adanya karier MDRO asimtomatik di masyarakat adalah salah satu sumber tingginya angka MDRO di RS karena penyebaran gen resisten melalui transmisi antar manusia atau melalui kontaminasi dari lingkungan. Riwayat pengobatan dengan antibiotik dikatakan tidak berhubungan dengan kejadian karier MDRO, meskipun kepustakaan menyatakan riwayat penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor yang secara signifikan berhubungan dengan peningkatan MDRO di masyarakat. Selain itu faktor yang mempengaruhi prevalensi MDRO di RS adalah keberhasilan atau efektifitas *antimicrobial stewardship program* di Rumah Sakit.

Hasil penelitian ini menunjukkan angka MDRO yang cukup tinggi di RS, hal ini sebaiknya menjadi salah satu alasan untuk meningkatkan kewaspadaan dokter, peran komite PRA dan tenaga kesehatan lain di RS dan membutuhkan kontribusi dari tenaga kesehatan dalam upaya pencegahan penyebaran MDRO dengan menggunakan antibiotik secara bijak di RS serta melakukan kewaspadaan kontak dalam praktek sehari-hari

### **Pola kepekaan bakteri terhadap Ceftazidim-Avibactam**

Pada penelitian ini hampir semua kuman yang diuji masih memiliki sensitifitas yang baik (>70% sensitif) terhadap antibiotik ceftazidime-avibactam, kecuali kelompok *Enterobacter sp* yang menunjukkan hanya 66% bakteri yang masih sensitif terhadap antibiotik tersebut. Roth pada tahun 2018 membuat definisi kepekaan kuman menjadi peka, intermediate dan resisten sebagai >70%, 40–70%, dan < 40% sebagai patokan.<sup>29</sup> Antibiotik ceftazidime-avibactam memperlihatkan aktifitas *invitro* yang sangat baik terhadap *Enterobacteriaceae*.

Data mengenai pola kepekaan ceftazidim-avibactam sangat terbatas, namun dari laporan yang ada menyebutkan resistensi terhadap ceftazidime-avibactam relatif rendah. Mekanisme resistensi didapat paling banyak yang menyebabkan resistensi terhadap CZA-AVI pada bakteri Gram negatif

adalah produksi b-lactamases yang secara refrakter menghambat aktifitas avibactam (seperti *class B enzymes (metallo-b-lactamases)* dan beta-lactamase kelas D.<sup>30</sup> Resistensi terhadap Ceftazidime-avibactam juga didapatkan pada sejumlah strain yang memiliki mutasi pada AmpC atau enzim carbapenemase. Beberapa kasus resisten ceftazidime-avibactam berhubungan dengan mutasi pada *plasmid-borne KPC-3*.<sup>31</sup>

Laporan dari *The International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM)* menyebutkan 0,5% dari isolat *Enterobacteriaceae* dan 8% dari isolat *P. aeruginosa* yang dikumpulkan dari tahun 2012-2014 sudah resisten terhadap ceftazidime-avibactam. Empat puluh dari 185 *Enterobacteriaceae* yang resisten terhadap ceftazidime-avibactam ternyata tidak membawa *metallo-b-lactamase*.<sup>32</sup> Nichols pada tahun 2016 juga melaporkan dari 199 *P.aeruginosa* yang resisten terhadap CAZ-AVI dari total 563 isolat, tidak ada yang mengandung gen *acquired b-lactamase* saat dilakukan identifikasi. Hasil ini menunjukkan bahwa resistensi terhadap ceftazidime-avibactam mungkin terjadi melalui mekanisme yang lain. Disamping melalui pembentukan  $\beta$ -lactamase, mekanisme resistensi lain yang potensial adalah perubahan pada target obat (pembentukan mutan atau *acquired PBPs*), penurunan permeabilitas *outer membrane* terhadap komponen obat atau melalui mekanisme *active efflux* dari komponen obat.<sup>30</sup>

Sader pada tahun 2017 melakukan penelitian terhadap aktifitas *invitro* Ceftazidime avibactam pada 36.380 isolat *Enterobacteriaceae* dan 7.868 isolat *Pseudomonas aeruginosa* di USA dari tahun 2013– 2016. Hasil penelitian didapatkan Ceftazidime-avibactam sensitif pada >99,9% dari seluruh *Enterobacteriaceae* dengan MIC  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  dan juga dilaporkan CAZ-AVI aktif terhadap 99,2% isolat bakteri *multidrug-resistant* (MDR;  $n = 2,953$ );, 97,8% sensitif terhadap *extensively drug-resistant* (XDR;  $n = 448$ );, dan 97,5% sensitif terhadap CRE ( $n = 513$ );. Diantara bakteri *Enterobacter cloacae* yang resisten terhadap ceftazidime, 99,3% diantaranya menunjukkan sensitifitas yang baik terhadap ceftazidime-avibactam. Hanya 23 isolat dari 36.380 *Enterobacteriaceae* (0,06%) isolat yang resisten terhadap ceftazidime-avibactam, yang terdiri dari 9 isolat *metallo- $\beta$ -lactamase producers*, 2 isolat *KPC-producing strains* dengan perubahan porin,



sisanya 12 strain tidak memiliki sama sekali tidak memiliki semua enzim  $\beta$ -lactamase yang diujikan. Ceftazidime-avibactam juga menunjukkan aktifitas yang baik poten terhadap isolat *P. aeruginosa* (97,1% sensitif), termasuk isolat *MDR* (86,5% sensitif). Ceftazidim juga sensitif terhadap 71,8% isolat *P. aeruginosa* yang resisten terhadap meropenem, piperacillin-tazobactam dan ceftazidime ( $n = 628$ ).<sup>33</sup>

Wang pada tahun 2020 melaporkan, tidak terdapat perbedaan pola kepekaan bakteri terhadap CAZ-AVI di beberapa daerah yang diteliti. CAZ-AVI menunjukkan aktifitas yang baik terhadap bakteri Gram negatif, khususnya *Enterobacteriaceae*. *Pseudomonas aeruginosa* kurang peka terhadap CAZ-AVI dibandingkan terhadap *Enterobacteriaceae*, dengan angka resistensi berkisar antara 2,9-18%. Namun resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap CAZ-AVI >50%, resistensi ini berhubungan dengan resistensi terhadap carbapenem. Substitusi aa pada  $\beta$ -lactamase adalah mekanisme utama yang menyebabkan resistensi terhadap CAZ-AVI. Substitusi aa pada protein membran dan *efflux pumps* juga memainkan peran penting dalam mekanisme resistensi terhadap CAZ-AVI. Wang menyimpulkan untuk mempertahankan efektifitas CAZ-AVI tidak boleh digunakan pada patogen yang *naturally resisten* terhadap CAZ-AVI, Untuk strain bakteri ini sebaiknya digunakan antibiotik lain atau digunakan kombinasi CAZ-AVI dengan antibiotik lain yang sesuai.<sup>11</sup>

Dari tahun 2012 sampai 2016, terkumpul 176.345 isolat dari seluruh dunia dan dimasukkan dalam analisis. Diantara bakteri Gram negatif, sensitifitas terhadap ceftazidime-avibactam sangat tinggi (>90%). Penambahan avibactam sebanyak 4 mg/L kepada ceftazidim meningkatkan aktifitas antimikrobal terhadap *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa*, Diantara bakteri Gram positif, ceftaroline memperlihatkan sensitifitas >90% terhadap *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*,  $\alpha$ - dan  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus*. Kepekaan terhadap ceftaroline dan ceftazidime-avibactam terlihat stabil dari tahun 2012 sampai 2016, tetapi kepekaan *Klebsiella pneumonia* dilaporkan menurun (88,4–81,6%), begitu juga kepekaan *CR-P. aeruginosa* juga menurun selama periode tersebut (89,6–72,7%). Pola kepekaan *methicillin-resistant S. aureus* terhadap ceftaroline di Asia dan *CR-K. pneumonia* terhadap ceftazidime-avibactam di Asia-

Afrika dan Timur Tengah lebih rendah dibandingkan daerah lain sedangkan kepekaan *CR-P.aeruginosa* terhadap ceftazidime-avibactam di Amerika Utara lebih tinggi. Penambahan avibactam meningkatkan aktifitas ceftazidim terhadap *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa*.<sup>34</sup>

### **Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotic Ceftarolin**

Pada penelitian ini didapatkan hampir semua kuman yang diuji telah resisten terhadap ceftaroline (sensitifitas <80%), hanya bakteri *Staphylococcus sp* yang menunjukkan sensitifitas cukup tinggi (75%) terhadap ceftaroline. Ceftaroline, adalah bentuk metabolit aktif dari *prodrug ceftaroline fosamil*, yang memberikan efek bakterisidal melalui pengikatan terhadap *Penicillin-binding proteins (PBPs)*, sehingga enzim tersebut tidak bekerja, dan menyebabkan gangguan sintesis dinding sel bakteri sehingga sel menjadi lisis dan mati. Hal yang membedakan ceftaroline dengan antibiotik lain adalah afinitas yang tinggi terhadap PBP 2a (yang merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap resistensi pada MRSA dan afinitas yang tinggi terhadap PBP 2b, 2x dan 1a yang berhubungan dengan resistensi terhadap *penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP).

Antibiotik Ceftaroline adalah cephalosporin antibiotik yang menghambat PBP2a yang sangat berguna pada konsentrasi terapeutik. Ikatan Ceftaroline pada PBP2a menyebabkan perubahan allosteric, sehingga membuka *active site* untuk pengikatan oleh molekul kedua. Ceftaroline telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan infeksi kulit dan infeksi pada struktur kulit yang disebabkan oleh bakteri, termasuk yang disebabkan oleh MRSA. Mutasi pada *mecA* adalah salah satu penyebab resistensi terhadap ceftaroline. Hal ini ditemukan pada strain MRSA yang memiliki mutasi COL dan SF8300. Mutan SF8300 ceftaroline-memiliki mutasi *mecA* tunggal yaitu E447K (E-diganti -K pada posisi 447), dan hanya mengekspresikan resistensi dalam kadar rendah. Mutasi pada COL menunjukkan resistensi yang cukup tinggi terhadap ceftobiprole tapi hanya *low-level resistance* terhadap ceftaroline. Mutan COL ceftaroline yang mengekspresikan *high-level resistance* terhadap ceftobiprole dan ceftaroline, memiliki mutasi pada *pbp2*, *pbp4*, and

gdpP tapi tidak memiliki mutasi mecA<sup>35</sup>.

Aktifitas Ceftaroline terhadap isolat klinis termasuk terhadap bakteri Gram positif termasuk MRSA, *Vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA) dan PRSP, telah dilaporkan di seluruh dunia baik pada penelitian *in vitro* maupun penelitian *in vivo*. Aktifitas ceftaroline terhadap *Enterococcus faecalis* dan *Enterococcus faecium* terbatas. Spektrum aktifitas Ceftaroline terhadap bakteri Gram negatif hampir sama dengan cephalosporin lain, meskipun ceftarolin tidak memiliki aktifitas terhadap bakteri penghasil *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase* (ESBL) dan bakteri penghasil carbapenemase seperti *Klebsiella pneumonia carbapenemase* (KPC). Penelitian Rosanova (2018) tentang metaanalisis yang mengevaluasi efektifitas dan keamanan ceftaroline mendapatkan angka keberhasilan terapi yang cukup tinggi. Hasil penelitian metaanalisis ini menunjukkan ceftarolin efektif dan bersifat dapat ditoleransi dengan baik, dengan profil keselamatan yang baik.<sup>36</sup>

Saravolatz, 2011 yang melakukan uji klinis menunjukkan ceftarolin cukup baik dibandingkan vancomycin dalam pengobatan infeksi kulit bakteri akut dan *skin structure infections* dan juga menunjukkan aktifitas yang baik ketika dibandingkan dengan ceftriaxone dalam mengobati *community-acquired bacterial pneumonia* (CABP). Ceftaroline menunjukkan keamanan yang sama dengan antibiotik lain. Ceftaroline menunjukkan aktifitas yang baik terhadap *multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*, termasuk *methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, linezolid-resistant*, dan strain bakteri resisten daptomycin. Ceftaroline memiliki aktifitas antibakterial yang bervariasi terhadap bakteri *Enterobacteriaceae* dan aktifitas yang baik terhadap bakteri anaerob. Ceftaroline biasa diberikan secara injeksi IV dengan dosis 600 mg tiap 12 jam. Ceftaroline bersifat *low protein binding* dan diekskresikan melalui ginjal sehingga memerlukan penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal.<sup>37</sup>

Penelitian *in vitro* oleh Gaikwat *et al.* menunjukkan efektifitas ceftaroline terhadap 30 strain MRSA yang diperoleh dari berbagai specimen, mendapatkan hanya 2 strain (6,67%) yang resisten terhadap ceftarolin.<sup>38</sup> Pada tahun 2016, pada tempat yang sama dilakukan penelitian lain terhadap isolat

MRSA yang dikumpulkan dari tahun 2013 dan 2014, didapatkan hasil, 23 dari 96 strain (24%) diantaranya resisten terhadap ceftaroline.<sup>39</sup>

*Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE)* pada tahun 2012 melaporkan dari 2583 strain *S. aureus* yang dikumpulkan di Europe, Russia dan Turkey, 2 (0,08%) diantaranya resisten terhadap ceftaroline (MIC,  $\geq 4$  mg/l) dan 114 (4,4%) lainnya intermediate terhadap ceftaroline (MIC, 2 mg/l). Berdasarkan kriteria dari *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*, 116 strain (4,5%) adalah resisten ceftarolin (MIC,  $>1$  mg/l), 94 (81%) diantaranya berasal dari Russia, Turkey, Italy dan Hungaria.<sup>40</sup>

Pengobatan untuk strain yang resisten terhadap CAZ-AVI dapat menggunakan antibiotik yang memiliki efek yang lebih baik. Cefiderocol dan tigecyclin menunjukkan efek yang lebih baik terhadap *A. baumannii*, *P. aeruginosa* dan beberapa bakteri penghasil *New Delhi metallo-beta lactamase (NDM)* yang resisten terhadap CAZ-AVI secara *invitro*. Antibiotik kombinasi imipenem-relebactam juga telah dilaporkan memiliki efek bakterisidal yang lebih tinggi terhadap *P. aeruginosa* yang resisten CAZ-AVI. Namun, sampai saat ini sangat sedikit penelitian klinis yang meneliti terapi alternatif untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten ceftarolin. Hanya 1 *case report* yang melaporkan bahwa meropenem-vaborbactam, sebagai terapi alternatif, yang dapat mengatasi pasien transplantasi hati dengan bakteriemia dan abses akibat CAZ-AVI-resistant *K. pneumoniae*<sup>41</sup>.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan spesimen kultur terbanyak berturut-turut adalah sputum, pus, darah, urin dan cairan tubuh lain-lain. Kuman tersering penyebab infeksi di RS swasta di Pekanbaru berturut-turut adalah adalah *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* dan *Staphylococcus sp.* Prevalensi MDRO secara keseluruhan adalah adalah 22,3%, terdiri dari 19,38% ESBL dan 2,93% MRSA. Sensitifitas bakteri *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*, dan *P. aeruginosa*, terhadap Ceftazidim-Avibactam berturut turut adalah 87%, 90%, 66%, dan 82%. Sensitifitas antibiotik ceftaroline terhadap bakteri *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp* dan

*Staphylococcus sp* berturut-turut adalah 39%, 54%, 36,4%, 67% dan 75%.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2001; 48: 463–478
2. Caprile KA. The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. *J Vet Pharmacol Ther*.1988;11:1–32
3. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against Gram-negative and Gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2010–2012: results from the CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57:5600–5611
4. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013;73: 159–177
5. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid*. 2014 Jan 24; 9: 13-25. doi: 10.2147/CE.S40698. PMID: 24493994; PMCID: PMC3908787.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children, *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52(3): e18–e55, <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
7. Halim SV, Setiawan, E. Seftarolin, Antibiotik baru dengan aktivitas Anti-MRSA: sebuah kajian efektivitas, keamanan, dan biaya penggunaan. *Jurnal Farmasi Galenika*. 2020; 6(1):160-180. doi:10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15015
8. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Reviews of anti-infective agents. Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(9):1156–1163
9. O'Neill J Tackling a crisis for the health and wealth of nations – AMR. The Review on Antimicrobial Resistance. The Review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014; 14(8): 742–750. Available from <https://amr-review.org> › sites › default › files
10. Alm RA, McLaughlin RE, Kos VN, Sader HS, Iaconis JP, Lahiri SD. Analysis of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with reduced susceptibility to ceftaroline: an epidemiological and structural perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (8): 2065–2075
11. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. / *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.2020; 22: 18–27
12. Mark Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019; 43; 490–516
13. Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *ICHE* 2013; 34:1–14
14. Smyth DS, McDougal LK, Gran FW, Manoharan A, Enright MC, Song JH, et al Population structure of a hybrid clonal group of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ST239-MRSA-III. *PLoS One*5: e8582. 10.1371/journal.pone.0008582.
15. Harris SR, Feil EJ, Holden MT, Quail MA, Nickerson EK, Chantratita N, Gardete S, Tavares A, Day N, Lindsay JA, Edgeworth JD, de Lencastre H, Parkhill J, Peacock SJ, Bentley SD. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science*. 2010; 327:469–474. 10.1126/science.1182395.
16. Long, W, Olsen RJ, Mehta SC, Palzkill T, Cernoch PL, Perez Ket al. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. November 2014; 58(11): p. 6668 – 6674



17. WHO. Acces, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring use, 2021. Geneva: World Health Organization (who/hmp/hps/eml/2021.04). Licence: [CC-BY-NC-SA3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).
18. Hadi U. Antibiotic usage and antimicrobial resistance in Indonesia. *Tropical Medicine and International Health*; 2008;13(7): 888-99
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100. 31st ed. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2021.
20. Budayanti NS, Aisyah DN, Fatmawati NND, Tarini NMA, Kozlakidis Z, Adisasmito W. Identification and distribution of pathogens in a major tertiary hospital of Indonesia brief research report article. *Front. Public Health*, 31 January 2020 | <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00395>
21. Estiningsih D, Puspitasari I, Nuryastuti T. Identifikasi infeksi multidrug-resistant organisms (MDRO) pada pasien yang dirawat di bangsal Neonatal Intensive Care Unit (NICU) RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2016; 6 (3).
22. Radji M, Fauziah S, Aribinuko N. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial pathogens in the intensive care unit of Fatmawati Hospital, Indonesia. *Asian Pacif J Trop Biomed*. 2011; 1:39–42. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60065-8
23. Novard MFA, Suharti N, Rasyid R. Gambaran bakteri penyebab infeksi pada anak berdasarkan jenis spesimen dan pola resistensinya di Laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2014-2016. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019; 8 (Supplement 2).
24. Patwardhan R, Dhakephalkar P, Niphadkar K, Chopade B. A study on nosocomial pathogens in ICU with special reference to multiresistant *Acinetobacter baumannii* harbouring multiple plasmids. *Ind J Med Res*. 2008; 128:178.
25. Wong SY, Manikam R, Muniandy S. Prevalence and antibiotic susceptibility of bacteria from acute and chronic wounds in Malaysian subjects. *J Infect Dev Countr*. 2015; 9:936–44. doi: 10.3855/jidc.5882
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
27. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century: a clinical super-challenge. *N Engl J Med*. 2009;360(5):439–43. <https://doi.org/10.1056/NEJM.p0804651>.
28. Qureshi S, Maria N, Zeeshan M, Irfan S, Qamar FN. Prevalence and risk factors associated with multi-drug resistant organisms (MDRO) carriage among pediatric patients at the time of admission in a tertiary care hospital of a developing country. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:547 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06275-5>
29. Roth B, Laps A, Stafford K, Heil E, Hachaambwa L, Yamba K, et al. High-frequency of multi-drug-resistant organisms (MDRO) at University Teaching Hospital (UTH), Lusaka, Zambia Poster Abstracts. *OFID* 2018;5 (Suppl 1): S169
30. Nichols WW, Newell P, Critchley IA, Riccobene T, Das S. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62: e02446-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02446-17>
31. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, Pandey R, Doi Y, Kreiswirth BN, Nguyen MH, Clancy CJ. Emergence of Ceftazidime-Avibactam resistance due to Plasmid-Borne *bla*<sub>KPC-3</sub> Mutations during treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Feb 23;61(3):e02097-16. doi: 10.1128/AAC.02097-16. PMID: 28031201; PMCID: PMC5328542.
32. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against Gram-negative and Gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2010–2012: results from the CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents*



- Chemother. 2013;57:5600–5611
33. Sader, HS. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam Tested against Multidrug Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Medical Centers, 2013 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(11):e01045.
  34. Zhang H, Xu Y, Jia P, Zhu Y, Zhang G, Zhang J, Duan S et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime–avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012–2016). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9:166
  35. Ślusarczyk R, Bielejewska A, Bociek A, Bociek M. Resistance to ceftaroline - 2018 review. *European Journal of Biological Research* 2018; 8 (3): 112-120
  36. Rosanova MT, Aguilar PS, Sberna N, Led R. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infectious Dis* 1–13. 2018.
  37. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. reviews of anti-infective agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(9):1156–1163
  38. Gaikwad V, Gohel T, Panickar S, Chincholkar V, Mangalkar S. In vitro activity of ceftaroline: a novel antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016; 59: 496.
  39. Andrey DO, François P, Manzano C, Bonetti EJ, Harbarth S, Schrenzel J, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected in 2013- 2014 at the Geneva University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 343-350.
  40. Iaconis JP, Reiszner E, Sahm DF. In vitro activity of ceftaroline against bacterial pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Europe, Russia and Turkey in 2012: results from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 162-169
  41. Athans V, Neuner EA, Hassouna H, Richter SS, Keller G, Castanheira M, Brizendine KD, Mathers AJ. Meropenem-Vaborbactam as Salvage Therapy for Ceftazidime-Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and abscess in a liver transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1):e01551-18. doi: 10.1128/AAC.01551-18. PMID: 30578403; PMCID: PMC6325210