

PREVALENSI DAN POLA SENSITIVITAS *Klebsiella pneumoniae* DAN *Escherichia coli* PENGHASIL EXTENDED SPECTRUM BETALAKTAMASE DI RSPAD GATOT SOEBROTO TAHUN 2021

Hany Yusmaini^{1*}, Meiskha Bahar¹, Erna Harfiani¹, Ufi Dewintera²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

²Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto Jakarta

Email¹: hanyyusmaini@upnvj.ac.id

Email²: meiskha27@gmail.com

Email³: ernaharfiani@upnvj.ac.id

Artikel diterima: 28 Oktober 2023; Disetujui: 11 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v9i2.1670>

ABSTRAK

Klebsiella pneumoniae dan *Escherichia coli* penghasil ESBL adalah *Enterobacteriaceae* yang paling banyak menyebabkan bakteremia dan infeksi nosokomial di dunia. Penting mewaspadaikan bakteri tersebut demi mencegah peningkatan infeksi bakteri resisten ini di rumah sakit. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif, bertujuan untuk mengetahui prevalensi ESBL yang dihasilkan oleh *K. pneumoniae* dan *E. coli* serta pola sensitivitasnya. Data berasal dari spesimen klinik yang diperiksa kultur bakteri dan uji sensitivitas antibiotiknya di Lab Mikrobiologi Patologi Klinik tahun 2021. Uji ESBL menggunakan alat VITEK 2 compact. Hasil penelitian *E. coli* merupakan bakteri penghasil ESBL terbanyak yaitu 50.9% sedangkan *K. pneumoniae* sebanyak 20.9%. Prevalensi *E. coli* dan *K. pneumoniae* ESBL positif terbanyak berasal dari ICU (41.4%) dan Ruang Rawat Bedah (40.8%). Hampir seluruh ruangan asal pengiriman spesimen, memiliki prevalensi *E. coli* ESBL positif lebih tinggi sedangkan untuk *K. pneumoniae* prevalensi ESBL negatif lebih tinggi. Jenis spesimen positif terbanyak adalah bilasan bronchus (67.4%) dan swab luka (47.1%). Antibiotik yang memiliki sensitivitas tinggi terhadap bakteri penghasil ESBL adalah Amikasin, Tigesiklin dan Meropenem. Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan prevalensi *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL di RSPAD Gatot Soebroto walaupun masih lebih rendah dibanding beberapa RS rujukan nasional lainnya. Pengendalian infeksi, penggunaan antimikroba rasional dan pencegahan transmisi harus terus diupayakan untuk menurunkan prevalensinya.

Kata kunci: ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, pola sensitivitas

ABSTRACT

ESBL-producing K. pneumoniae and E. coli are the Enterobacteriaceae that most commonly cause bacteremia and nosocomial infections in the world. It is important to be aware of these bacteria to prevent an increase in infections with these resistant bacteria in hospitals. This research is a retrospective descriptive study, aiming to determine the prevalence of ESBL produced by K. Pneumoniae

and E. coli and their sensitivity patterns. The data comes from clinical specimens that were examined for bacterial culture and antibiotic sensitivity tests in the Clinical Pathology Microbiology Lab in 2021. ESBL test using VITEK 2 compact tool. The results of the research were that E. coli was the most ESBL producing bacteria (50.9%) while K. pneumoniae was 20.9%. The highest prevalence of positive ESBL came from the ICU (41.4%) and the surgical ward (40.8%). Almost all rooms from which specimens were sent had a higher prevalence of positive ESBL E.coli, while for K.pneumoniae negative ESBL was higher. The most common types of positive specimens were bronchial lavage (67.4%) and wound swab (47.1%). Antibiotics that have high sensitivity to ESBL positive bacteria are Amikacin, Tigecycline and Meropenem. This research shows an increase in the prevalence of ESBL-producing K. pneumoniae and E. coli at the Gatot Soebroto Army Hospital, although it is still lower than several other national referral hospitals. Infection control, rational use of antimicrobials and prevention of transmission must continue to be pursued to reduce its prevalence.

Keywords: *ESBL, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, sensitivity pattern*

PENDAHULUAN

Sejak ditemukan antibiotik lebih dari 90 tahun yang lalu, antibiotik memiliki manfaat yang besar untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Tidak hanya itu, antibiotik juga sangat bermanfaat dalam pencegahan infeksi khususnya pada pasien pasca operasi. Hal ini menyebabkan penggunaan antibiotik mengalami peningkatan yang luar biasa (Desrini, n.d.)

Antibiotik golongan Betalaktam merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan, namun paparan jangka panjang antibiotik ini dalam jumlah besar dapat menginduksi produksi dan mutasi

enzim betalactamase yang dihasilkan oleh bakteri (Kemenkes, 2021). Mutasi ini menimbulkan enzim baru yang dikenal sebagai *Extended Spectrum Beta Lactamases* (ESBL) yang mampu menghidrolisis antibiotik betalaktam lainnya yang baru dikembangkan. (Anggraini et al., 2018; Singh et al., 2016). Selain terhadap antibiotik betalaktam, bakteri penghasil ESBL menunjukkan resistensi terhadap banyak kelas antibiotik lainnya, seperti aminoglikosid dan quinolon sehingga menyebabkan pilihan terapi untuk infeksi menjadi sangat terbatas. Beberapa jenis antibiotik lainnya yang beredar luas di pasaran dan sering digunakan untuk infeksi *E.coli* adalah

kloramfenikol, merupakan antibiotik berspektrum luas yang aktif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. (Purwaningrum et al., 2022). Pasien yang terinfeksi/ terkontaminasi strain penghasil ESBL berisiko tinggi karena pengobatan banyak antibiotik menjadi tidak efektif (Anggraini et al., 2018; Rawat & Nair, 2010)

Enterobacteriaceae, terutama *Klebsiella*, telah ditetapkan sejak tahun 1980-an sebagai penyebab utama hospital-acquired ESBL pada bakteri Gram negatif. Namun, selama akhir tahun 1990-an, beberapa patogen yang didapat dari masyarakat yang umumnya menyebabkan infeksi saluran kemih dan diare juga telah ditemukan menjadi penghasil ESBL termasuk *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* dan *Vibrio cholera* (Rawat & Nair, 2010). *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL adalah *Enterobacteriaceae* yang paling banyak dilaporkan menyebabkan bakteremia dan infeksi nosokomial di seluruh dunia (Machado et al., 2022; Shah et al., 2004; Sunarno et al., 2023)

Menurut Survei Nasional Resistensi Antimikroba Kementerian

Kesehatan tahun 2016, angka prevalensi multidrug resistant organisms (MDRO) dengan indikator *E. coli* dan *K.pneumoniae* ESBL positif berkisar antara 50-82% (Permenkes, 2021). Studi lain melaporkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan secara statistik pada prevalensi infeksi yang disebabkan oleh *E. coli* dan *K.pneumoniae* ESBL positif di rumah sakit, tingkat prevalensi rata-rata resistensi berkisar antara 26% hingga 56% (Siahaan et al., 2022). Penelitian prevalensi ESBL positif pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penting dilakukan untuk mewaspada, mencegah, timbul dan meluasnya bakteri resisten di rumah sakit (Anggraini et al., 2018).

Saat ini telah banyak dilaporkan *Enterobacteriaceae* yang memproduksi ESBL di unit perawatan intensif (ICU) dan neonatus yang berhubungan dengan meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas (Anggraini et al., 2018).

Salah satu strategi pengendalian Resistensi Antimikroba menurut PMK RI no 7 tahun 2021 adalah dengan meningkatkan

pengetahuan dan bukti ilmiah melalui surveilans dan penelitian penyebaran bakteri resisten, seperti bakteri penghasil ESBL. Namun permasalahannya di Indonesia kapasitas laboratorium mikrobiologi belum merata, fasilitas untuk melakukan pemeriksaan mikrobiologi atau pembiakan bakteri resisten antibiotik belum dimiliki oleh semua rumah sakit sehingga pengawasan perkembangan bakteri resisten antibiotik tidak dapat dilakukan ((Hadi et al., 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan pola sensitivitas antibiotik dari *K. pneumoniae* dan *E. coli* penghasil ESBL di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta. RSPAD Gatot Soebroto adalah RS type A yang memiliki fasilitas lengkap pemeriksaan penunjang laboratorium mikrobiologi. Namun belum ada pengolahan dan analisa data prevalensi berdasarkan asal spesimen, jenis spesimen dan pola sensitivitas bakteri penghasil ESBL di RSPAD Gatot Soebroto tahun 2021. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi tenaga medis untuk mengetahui

prevalensi bakteri penghasil ESBL yang menyebabkan infeksi di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta dan pola sensitivitas antibiotiknya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskripsif retrospektif. Data berasal dari database register Instalasi Lab Patologi Klinik/ Lab Mikrobiologi RSPAD Gatot Soebroto, dilaksanakan pada Januari 2023-Desember 2023 di Bagian Mikrobiologi, Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPAD Gatot Soebroto Jakarta. Rincian waktu penelitian adalah 2 minggu persiapan dan izin *ethical clearance*, 4 bulan pelaksanaan pengambilan data penelitian di lapangan, 2 minggu analisis data, 1 bulan penyusunan dan pengumpulan laporan. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik UPN Veteran Jakarta dengan Nomor 337/VII/2023/KEPK

Subjek Penelitian

Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh data hasil kultur bakteri Gram negatif yang berasal dari berbagai ruangan pelayanan dan berbagai spesimen

klินิก dari pasien di RSPAD Gatot Soebroto pada tahun 2021

Sampel Penelitian

Sampel Penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah seluruh hasil kultur bakteri *K.pneumoniae* dan *E.coli* dengan hasil pemeriksaan ESBL tahun 2021 dan terdapat data hasil pola sensitivitas antibiotik. Kriteria eksklusi adalah data yang tidak lengkap : meliputi asal spesimen, jenis spesimen (darah, urin, feses, sputum, swab, cairan tubuh)

Pengumpulan Data

Pengumpulan data pemeriksaan kultur dan uji resistensi didapat dari buku register bagian Mikrobiologi Lab Patologi Klinik. Hasil kultur bakteri dan uji resistensi antibiotik didapatkan dari alat VITEK 2 compact, sesuai dengan yang tertera dalam buku registrasi. Dikelompokan data-data jenis bakteri, hasil uji ESBL (positif atau negatif) asal ruangan, jenis specimen dan hasil uji sensitivitas antibiotik

Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komisi Etika Penelitian Kesehatan (KEPK) UPN Veteran

Jakarta dengan nomor 337/VII/KEPK/2023

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total hasil kultur bakteri *E.coli* dan *K.pneumoniae* pada tahun 2021 di Lab Mikrobiologi Patologi Klinik RSPAD Gatot Soebroto Jakarta adalah sebanyak 1058 isolat, terdiri dari 485 isolat *E.coli* dan 573 isolat *K.pneumoniae* seperti dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi ESBL Positif dan Negatif pada *E.coli* dan *K.pneumoniae* tahun 2021

Bakteri	E.coli		K.pneumoniae		Total	
	n	%	n	%	n	%
ESBL Positif	247	50.9%	120	20.9%	367	34.7%
ESBL Negatif	238	49.1%	453	79.1%	691	65.3%
Total	485	100.0%	573	100.0%	1058	100.0%

E.coli merupakan bakteri penghasil ESBL (atau ESBL positif) dengan prevalensi tertinggi yaitu 50.9%. Sedangkan prevalensi *K.pneumoniae* ESBL positif sebanyak 20.9%. Hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian di RS M Djamil Padang tahun 2020 masing-masing sebanyak 75,7% dan 70,9% (Muztika et al., 2020), dan ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru 2015 masing-masing

sebesar 65,2% dan 66,2% (Anggraini et al., 2018).

Berdasarkan asal spesimennya distribusi bakteri ESBL positif paling banyak berasal dari ruang ICU, Ruang Rawat Umum Dewasa dan Ruang Rawat Jantung Paru seperti dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini. Perbedaannya *K.pneumoniae* lebih banyak berasal dari Ruang Rawat Paru Jantung daripada Ruang Rawat Dewasa

Pada tabel 3 diketahui bahwa hampir seluruh ruangan memiliki prevalensi *E.coli* ESBL positif lebih tinggi dibandingkan *E.coli* ESBL negatif, kecuali di IGD (33.3%), Poliklinik (41.5%) dan Ruang Rawat Ginekologi (45.5%). Sedangkan untuk *K.pneumoniae*, prevalensi ESBL positif lebih rendah dibandingkan ESBL negatif di seluruh ruangan asal pengiriman spesimen.

Prevalensi *E.coli* dan *K.pneumoniae* ESBL positif terbanyak berasal dari ICU (41.4%), Ruang Rawat Bedah (40.8%) dan Ruang Rawat Umum Dewasa (36.2%). Hal ini disebabkan karena pasien dalam perawatan di ICU, dengan penyakit berat, *Length of Stay* yang lama dan

dirawat dengan alat-alat medis yang sifatnya invasif (kateter urin, kateter vena dan endotracheal tube) untuk waktu yang lama merupakan risiko tinggi untuk terinfeksi oleh bakteri penghasil ESBL (Anggraini et al., 2018)

Urutan prevalensi *E.coli* ESBL positif tertinggi berasal dari Ruang bayi (66.7%), ICU (58.3%), Ruang rawat bedah (52.9%) dan Ruang rawat dewasa (52.8%). Sedangkan urutan prevalensi *K.pneumoniae* ESBL positif tertinggi berasal dari Ruang rawat anak (28.6%), Ruang rawat bedah (28.6%) dan ICU (24.6%).

Distribusi *E.coli* dan *K.pneumoniae* ESBL positif berdasarkan jenis spesimennya dapat dilihat pada tabel 4. Jenis spesimen bakteri ESBL positif (gabungan) paling banyak adalah Urine (39.0%), Sputum (29.7%) dan Darah (9.0%). Hasil ini sesuai dengan Surveilans Resistensi Antibiotik Rumah Sakit di Indonesia 2021 dimana patogen prioritas WHO yang paling sering ditemukan di RS kelas A adalah *E. coli* ESBL positif dari spesimen saluran napas bawah (77%), dan *K. pneumoniae* ESBL positif dari

spesimen darah dan urin (75%) (Kuntaman et al., 2022).

Pada Tabel 4 dapat dilihat, distribusi *E.coli* ESBL positif terbanyak dari spesimen urine (41.7%), sputum (25.9%) dan PUS (9.3%), sementara *K.pneumoniae* dari spesimen sputum (37.5%) lebih banyak daripada spesimen urine (33.3%) dan darah (15.8%). Menurut Surveilans Resistensi Antibiotik Rumah Sakit di Indonesia 2021, tiga isolat terbanyak yang diisolasi dari spesimen urin rumah sakit kelas A tahun 2021 berturut-turut adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Enterococcus faecalis* dengan total sebesar 68,4 % (Kuntaman et al., 2022). Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Anggraini, 2015 bahwa distribusi *K. pneumoniae* ESBL positif sama-sama lebih banyak berasal dari sputum (43,7%). Akan tetapi berbeda untuk *E. coli* ESBL positif pada penelitian tersebut paling banyak berasal dari pus (64,7%).

Prevalensi *E.coli* dan *K.pneumoniae* ESBL positif berdasarkan jenis spesimen dapat dilihat pada tabel 5.

Berdasarkan jenis spesimennya prevalensi *E.coli* ESBL positif bervariasi tergantung jenis spesimennya, sedangkan pada *K.pneumoniae* prevalensi ESBL positif lebih rendah dibandingkan *K.pneumoniae* ESBL negatif pada seluruh jenis spesimen

Berdasarkan jenis spesimen, prevalensi *E.coli* ESBL positif paling tinggi berasal dari bilasan bronchus (80%), sputum (57.7%) dan feses (56.3%) sedangkan *K.pneumoniae* ESBL positif terbanyak berasal dari bilasan bronchus (43.8%), urine (26.8%) dan swab luka (25%). Pada penelitian Anggraini 2015, *K. pneumoniae* ESBL positif paling tinggi prevalensinya pada spesimen sputum (69,5%), dari spesimen pus (73,3%) untuk *E. coli* ESBL positif.

Pola sensitivitas antimikroba *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif dapat dilihat pada Tabel 6.

Sensitivitas *E. coli* ESBL positif paling baik dengan Tigesiklin dan Amikasin masing-masing 99.13% dan 95.10%. Meropenem juga memiliki sensitivitas yang cukup tinggi (94.57%). Sensitivitas *K. pneumoniae* ESBL positif paling baik dengan

Amikasin (52.7%), Meropenem dan Tigesiklin masing-masing 52.31% dan 52.34%. Sensitivitas *K. pneumoniae* dan *E. coli* ESBL positif terhadap antibiotik golongan lain berada di bawah 60%, dapat dilihat pada tabel di atas (Baldwin et al., 2008).

Tabel 2. Distribusi *E.coli* dan *K.pneumoniae* ESBL Positif Berdasarkan Ruangan

Asal Spesimen	E.coli		K.pneumoniae	
	ESBL Positif	Prosentase	ESBL Positif	Prosentase
ICU	74	30.0%	50	41.7%
IGD	7	2.8%	3	2.5%
Lain lain	11	4.5%	0	0.0%
Poliklinik	17	6.9%	2	1.7%
Ruang Bayi	2	0.8%	0	0.0%
Ruang Rawat Anak	6	2.4%	2	1.7%
Ruang Rawat Bedah	18	7.3%	6	5.0%
Ruang Rawat Ginekologi	10	4.0%	2	1.7%
Ruang Rawat Paru dan Jantung	35	14.2%	33	27.5%
Ruang Rawat Umum Dewasa	67	27.1%	22	18.3%
Total	247	100.0%	120	100.0%

Tabel 3. Prevalensi *E.coli* dan *K.pneumoniae* ESBL Positif Berdasarkan Asal Spesimen

Asal Spesimen	E.coli			K.pneumoniae			Rata rata
	ESBL Positif	Total	Prevalensi	ESBL Positif	Total	Prevalensi	Prevalensi
ICU	74	127	58.3%	50	203	24.6%	41.4%
IGD	7	21	33.3%	3	15	20.0%	26.7%
Lain lain	11	23	47.8%	0	23	0.0%	23.9%
Poliklinik	17	41	41.5%	2	20	10.0%	25.7%
Ruang Bayi	2	3	66.7%	0	15	0.0%	33.3%
Ruang Rawat Anak	6	12	50.0%	2	7	28.6%	39.3%
Ruang Rawat Bedah	18	34	52.9%	6	21	28.6%	40.8%
Ruang Rawat Ginekologi	10	22	45.5%	2	13	15.4%	30.4%
Ruang Rawat Paru dan Jantung	35	75	46.7%	33	144	22.9%	34.8%
Ruang Rawat Umum Dewasa	67	127	52.8%	22	112	19.6%	36.2%
Total	247	485	50.9%	120	573	20.9%	35.9%

Tabel 4. Distribusi *E.coli* dan *K.pneumoniae* ESBL Positif berdasarkan Jenis

Jenis Spesimen	Spesimen				
	E.coli		K.pneumoniae		Gabungan
	ESBL Positif	Prosentase	ESBL Positif	Prosentase	Distribusi
Bilasan Broncus	4	1.6%	7	5.8%	3.0%
Cairan Lain	1	0.4%	0	0.0%	0.3%
Darah	14	5.7%	19	15.8%	9.0%
Feces	18	7.3%	0	0.0%	4.9%
Jaringan	2	0.8%	0	0.0%	0.5%
PUS	23	9.3%	4	3.3%	7.4%
Secret Vagina	1	0.4%	0	0.0%	0.3%
Sputum	64	25.9%	45	37.5%	29.7%
Swab Luka	17	6.9%	5	4.2%	6.0%
Urine	103	41.7%	40	33.3%	39.0%
Total	247	100.0%	120	100.0%	100.0%

Tabel 5. Prevalensi E.coli dan K.pneumoniae ESBL positif berdasarkan jenis spesimen

Jenis Spesimen	E.coli			K.pneumoniae		
	ESBL Positif	Total	Prevalensi	ESBL Positif	Total	Prevalensi
Bilasan Broncus	4	5	80,0%	7	16	43,8%
Cairan Lain	1	4	25,0%	0	4	0,0%
Darah	14	30	46,7%	19	101	18,8%
Feces	18	32	56,3%	0	7	0,0%
Jaringan	2	7	28,6%	0	2	0,0%
PUS	23	49	46,9%	4	28	14,3%
Secret Vagina	1	3	33,3%	0	1	0,0%
Sputum	64	111	57,7%	45	245	18,4%
Swab Luka	17	31	54,8%	5	20	25,0%
Urine	103	213	48,4%	40	149	26,8%
Total	247	485	50,9%	120	573	20,9%

Tabel 6. Pola Sensitivitas antibiotik dari E.coli dan K.pneumoniae ESBL positif terhadap beberapa antibiotik formularium nasional

ANTIBIOTIK	2021		2022	
	E.coli (%)	K.Pneumoniae (%)	E.coli (%)	K.Pneumoniae (%)
Amikasin	95.10	52.7	96.37	54.99
Ampisilin	5.52	0.00	7.26	0.00
Ampisilin Sulbaktam	25.15	17.63	27.90	22.79
Aztreonam	28.03	22.49	28.44	27.50
Cefazolin	5.44	5.38	6.35	11.26
Cefepim	60.76	45.92	56.52	42.56
Ceftazidime	40.52	24.00	40.83	28.06
Ceftriakson	19.82	22.69	21.05	25.61
Ciprofloksasin	13.74	18.35	15.22	26.74
Ertapenem	92.11	50.52	89.31	53.11
Fosfomisin	0.00		62.50	45.45
Gentamisin	54.12	31.19	54.99	35.97
Meropenem	94.57	52.31	91.09	54.61
Nitrofurantoin	84.59	7.34	82.03	8.66
Piperasilin Tazobactam	74.28	36.34	73.44	37.10
Tigesiklin	99.13	52.34	98.37	56.87
Sulfometoksazol	36.36	34.29	44.28	45.57

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan peningkatan prevalensi *K. Pneumoniae* dan *E.coli* penghasil ESBL di RSPAD Gatot Soebroto walaupun masih lebih rendah dibanding beberapa rumah sakit rujukan nasional di Indonesia. Pengendalian infeksi, peningkatan penggunaan antimikroba yang rasional dan pencegahan transmisi harus terus diupayakan untuk menurunkan prevalensinya (Husna et al., 2023).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih dan penghargaan kami sampaikan kepada LPPM UPN Veteran Jakarta, RSPAD Gatot Soebroto Jakarta dan semua pihak yang terlibat dalam proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Anggraini, D., Sholihin, U. H., Savira, M., Djojogugito, F. A., Irawan, D., & Rustam, R. P. (2018). Prevalensi dan Pola Sensitivitas Enterobacteriaceae Penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 30(1), 47. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2018.030.01.9>

Baldwin, C. M., Lyseng-Williamson, K. A., & Keam, S. J. (2008). ADIS DRUG EVALUATION

Meropenem A Review of its Use in the Treatment of Serious Bacterial Infections. In *Drugs* (Vol. 68, Issue 6).

Desrini, S. (n.d.). *View of Resistensi Antibiotik, Akankah Dapat Dikendalikan ?*

Hadi, U., Kuntaman, K., Qiptiyah, M., & Paraton, H. (2013). Problem of Antibiotic Use and Antimicrobial Resistance in Indonesia: Are We Really Making Progress? *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 4(4), 5. <https://doi.org/10.20473/ijtid.v4i4.222>

Husna, A., Rahman, M. M., Badruzzaman, A. T. M., Sikder, M. H., Islam, M. R., Rahman, M. T., Alam, J., & Ashour, H. M. (2023). Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. In *Biomedicines* (Vol. 11, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112937>

Kemenkes, R. (2021). Pedoman Penggunaan Antibiotik. *Pedoman Penggunaan Antibiotik*, 1–97.

Kuntaman, Karuniawati, A., Gunardi, W., Anggaini, D., Santosaningsih, D., & et, al. (2022). *Surveilans Resistensi Antibiotik Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2021*. 1–98.

Machado, E., Costa, P., & Carvalho, A. (2022). Occurrence of Healthcare-Associated Infections (HAIs) by *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Producing Extended-Spectrum β -lactamases (ESBL) and/or Carbapenemases in Portuguese Long-Term Care

- Facilities. *Pathogens*, 11(9).
<https://doi.org/10.3390/pathogens11091019>
- Muztika, S. A. dan P. S. A. K., Extended, pneumoniae dan E. coli P., Padang, S. B. L. di R. D. M. D., Nasrul, E., & Alia, E. (2020). Prevalensi Dan Pola Sensitivitas Antibiotik Klebsiella Pneumoniae Dan Escherichia Coli Penghasil Extended Spectrum Beta Laktamase Di Rsup Dr. M. Djamil Padang Suci. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(2), 189.
<https://doi.org/10.25077/jka.v9i2.1272>
- Purwaningrum, N. D., Murtisiwi, L., & Pratimasari, D. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Dan Fraksi N-Heksan, Etil Asetat Dan Air Dari Sabut Kelapa Muda (Cocos Nucifera Linn) Terhadap Escherichia Coli Esbl (Extended Spectrum Beta Lactamase). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (Jiis): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 7(1), 29–37.
<https://doi.org/10.36387/jiis.v7i1.773>
- Rawat, D., & Nair, D. (2010). Extended-Spectrum β -Lactamases In Gram Negative Bacteria. *Journal Of Global Infectious Diseases*, 2(3), 263.
<https://doi.org/10.4103/0974-777x.68531>
- Shah, A. A., Hasan, F., Ahmed, S., & Hameed, A. (2004). Characteristics, Epidemiology And Clinical Importance Of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. In *Research in Microbiology* (Vol. 155, Issue 6, pp. 409–421).
<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2004.02.009>
- Siahaan, S., Herman, M. J., & Fitri, N. (2022). Antimicrobial Resistance Situation in Indonesia: A Challenge of Multisector and Global Coordination. *Journal of Tropical Medicine*, 2022.
<https://doi.org/10.1155/2022/2783300>
- Singh, N., Pattnaik, D., Neogi, D. K., Jena, J., & Mallick, B. (2016). Prevalence of ESBL in escherichia coli isolates among ICU patients in a tertiary care hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(9), DC19–DC22.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21260.8544>
- Sunarno, S., Puspandari, N., Fitriana, F., Nikmah, U. A., Idrus, H. H., & Panjaitan, N. S. D. (2023). Extended spectrum beta lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Indonesia and South East Asian countries: GLASS Data 2018. *AIMS Microbiology*, 9(2), 218–227.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2023013>