

# EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (ESBL); INDIKATOR RESISTENSI ANTIBIOTIKA GOLONGAN SEFALOSPORIN UNTUK PASIEN TERINFEKSI BAKTERI *Pseudomonas aeruginosa* di RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Muhammad Subhan A. Sibadu<sup>1</sup>, M. Natsir Djide<sup>2</sup>, Muh. Nasrum Massi<sup>3</sup>, Nurul Muhlis Mus<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Ternate

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>3</sup> Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>4</sup> Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda

## ABSTRAK

$\beta$ -laktamase spektrum luas (ESBL) merupakan suatu kelompok enzim laktamase yang bertanggungjawab terhadap sebagian besar kasus resisten bakteri yang sebagian besar merupakan bakteri gram negatif, terhadap antibiotika  $\beta$ -laktam generasi baru yang kini telah teridentifikasi dalam jumlah besar di seluruh dunia. Penelitian ini bertujuan untuk Memperoleh data prevalensi dari resistensi antibiotika golongan sefalosporin pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan Mengetahui frekuensi kejadian Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) pada 25 spesimen klinis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama periode April – Juli 2017. Pengujian yang dilakukan meliputi uji sensitivitas antimikroba yang dilakukan dengan menggunakan metode difusi agar Kirby-Bauer dan uji produksi ESBL dengan menggunakan metode double disc synergy test (DDST) dan phenotypic confirmatory test. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri *Pseudomonas aeruginosa* berhasil diisolasi dari semua sampel dengan tingkat keakuratan sebesar (90% - 99%). Pada uji sensitivitas antimikroba ditemukan bahwa dari 25 sampel klinis yang diuji terhadap antibiotika sefalosporin, yang telah mengalami resistensi secara berurutan dari yang terbesar adalah cefotaxime 19 sampel (76%), ceftriaxone 16 sampel (64%), dan ceftazidime 7 sampel (28%). Pada uji produksi ESBL ditemukan 21 sampel (84%) positif ESBL pada antibiotika cefotaxime+as. klavulanat, 21 sampel (84%) positif ESBL pada antibiotika ceftriaxone+as.klavulanat, dan 16 sampel (64%) positif ESBL pada antibiotika ceftriaxone.

## Kata Kunci :

Antibiotika  
Sefalosporin,  
*Pseudomonas*  
*aeruginosa*, Resistensi,  
ESBL

## PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan jenis penyakit yang paling banyak diderita oleh penduduk di negara berkembang, termasuk Indonesia. Salah satu penyebab utama terjadinya penyakit infeksi ini adalah mikroorganisme bakteri (1).

Dalam penanganan penyakit infeksi terapi Dalam penanganan penyakit infeksi terapi dengan antibiotika merupakan pilihan utama, akan tetapi meskipun sejak awal abad ke - 20 antibiotika telah sukses dalam menangkal berbagai penyakit infeksi, namun penyakit infeksi tetap masih menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Hal ini disebabkan karena hampir sebagian besar bakteri penyebab infeksi telah membentuk pertahanan kompleks terhadap senyawa biokimia lingkungan, dan bersifat resisten terhadap antibiotika yang berbahaya bagi mereka. Resistensi mikroorganisme patogen tersebut memberikan perlindungan terhadap intervensi terapi antibiotika dan dapat menyebabkan infeksi yang menjadi lebih sulit untuk disembuhkan (6)

Resistensi antimikroba berkembang menjadi suatu ancaman yang semakin mengkhawatirkan setiap tahunnya terkhususnya di Indonesia, terlebih lagi mekanisme resistensi ini telah ditemukan hampir di setiap kelas antibiotika dengan mekanisme yang dominan adalah resistensi terhadap antibiotika beta-laktam pada bakteri gram negatif akibat produksi beta-laktamase. Produksi beta-laktamase spektrum

luas (ESBL) merupakan mekanisme penting yang bertanggungjawab untuk resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga. Selama 2 dekade terakhir, basil gram negatif penghasil ESBL telah muncul sebagai masalah utama dalam berbagai situasi ini (2).

Infeksi yang diakibatkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu bakteri penghasil ESBL yang pertama kali dilaporkan di Jepang pada tahun 1991 dan sejak saat itu telah dilaporkan di berbagai tempat di dunia termasuk di Asia, Eropa, Australia, Amerika Selatan, dan Amerika Utara (3).

Awalnya bakteri ini jarang ditemukan pada orang dewasa yang sehat, tetapi dalam dua dekade terakhir, organisme ini semakin dikenali sebagai agen etiologis pada pasien dengan gangguan pertahanan imun tubuh. *Pseudomonas aeruginosa* lebih mudah beradaptasi dibandingkan dengan Enterobacteriaceae dalam hal mendapatkan resistensi terhadap obat - obatan melalui berbagai mekanisme. Produksi  $\beta$ -laktamase spektrum luas (Extended Spektrum Beta Lactamase/ESBL) pada bakteri ini berperan dalam memberikan kemampuan resistensi bakteri hingga berbagai tingkatan terhadap sefalosporin spektrum luas (4).

Resistensi terhadap antibiotika golongan sefalosporin bisa terjadi akibat adanya ekspresi

Masuk 15-04-2021

Revisi 05-12-2022

Diterima 27-02-2023

DOI: 10.20956/mff.v27i1.13574

## Korespondensi

Muhammad Subhan A.

Sibadu

subhan.sibadu@gmail.com

## Copyright

© 2023 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi -

Makassar

Diterbitkan tanggal

30 April 2023

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



yang berlebihan dari cefalosporinase yang ada secara alami atau beta-laktamase yang didapatkan (tidak tersedia secara alami) seperti beta-laktamase spektrum luas (ESBL) itu sendiri, beta-laktamase AmpC (AmpC) dan metallo- $\beta$ -laktamase (MBL) (5).

Mendeteksi isolat yang mengekspresikan ESBL di laboratorium mikrobiologi klinis bukanlah hal yang mudah. Walaupun ESBL tertentu biasanya menghasilkan resistensi terhadap paling tidak satu sefalosporin spektrum luas tertentu atau aztreonam, konsentrasi hambatan minimal (minimum inhibitory concentration/MIC) bisa saja tidak cukup tinggi untuk strain bakteri yang disebut 'resisten' dalam interpretasi terkini dari National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (7).

Karena signifikansi ESBL secara klinis, panduan - panduan spesifik untuk mendeteksi organisme penghasil ESBL diajukan pada tahun 1999 oleh NCCLS. Kemunculan dari ESBL dicurigai jika pertumbuhan bakteri terlihat walaupun ada konsentrasi 1  $\mu\text{g/ml}$  dari paling tidak satu dari tiga sefalosporin spektrum luas (ceftazidime, ceftriaxone, atau cefotaxime) atau aztreonam, atau tampak pertumbuhan walaupun ada konsentrasi 4  $\mu\text{g/ml}$  cefpodoxime (8).

Walaupun metode - metode yang dijelaskan di paragraf sebelumnya merupakan metode yang dipublikasikan oleh NCCLS sebagai uji konfirmasi ESBL, terdapat metode - metode lain digunakan oleh para peneliti untuk mendeteksi ESBL secara fenotipik di laboratorium mikrobiologi klinis, diantaranya yaitu uji perkiraan - cakram ganda (Double Disk Approximation Test), uji tiga dimensi, E - test, dan Vitek automated susceptibility system (9).

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui sensitivitas bakteri hasil kultur pada beberapa sampel klinis yang memproduksi ESBL terhadap antibiotika golongan sefalosporin, dengan proporsi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap antibiotika sefalosporin dan mengetahui prevalensi kejadian ESBL tersebut sehingga akan menjadi dasar dalam pemilihan terapi antibiotika yang tepat bagi pasien infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.

## METODE PENELITIAN

### Rancangan Penelitian dan Lokasi Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium. Penelitian ini dilaksanakan di ruang perawatan Lontara 2 Bedah, Infection Center, dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan april - juli 2017.

### Alat dan Bahan Penelitian

Alat - alat yang digunakan adalah Vitek 2 Compact®, autoklaf, bunsen, inkubator, jarum ose, kamera digital, mikropipet, mikroskop, oven, pH meter, pipet serologi, sentrifuge, mesin shaker, cawan petri, tabung reaksi, timbangan analitik, vortex, dan benda gelas lainnya.

Bahan yang digunakan adalah Medium MacConkey agar, medium TSA, medium CLED, pewarna bakteri gram, paper disk Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Asam Clavulanat/Cefotaxime, dan Asam Clavulanat/Ceftazidime.

### Isolasi dan Identifikasi Bakteri

Isolasi bakteri patogen dalam spesimen klinis berupa urin (3 sampel), sputum (10 sampel), sampel pus (7 sampel), jaringan luka (2 sampel), cairan pleura (1 sampel), darah (1 sampel), cairan otak (1 sampel) dilakukan dengan menggunakan metode gores pada medium MacConkey agar kemudian diinkubasi selama 16 - 48 jam dengan suhu 35 - 37°C. Setelah masa inkubasi diamati koloni bakteri pada

permukaan medium. Bakteri spesifik *Pseudomonas aeruginosa* ditandai dengan tidak terjadinya perubahan warna pada medium (tidak berfermentasi), selanjutnya diulangi langkah diatas sekali lagi untuk lebih memastikan pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, apabila koloni bakteri tetap tidak terjadi perubahan warna dan koloni yang tumbuh >105 CFU/ml (infeksi) maka akan dilanjutkan untuk proses identifikasi bakteri.

Identifikasi bakteri dengan metode biokimia kering menggunakan sistem Vitek 2 Compact®. Identifikasi bakteri gram negatif dengan menggunakan sistem Vitek 2 dilakukan dengan kartu ID-GNB, berdasarkan instruksi dari pabrik pembuatnya. Kartu-kartu ID-GNB plastik dengan 64 sumur yang mengandung 41 uji, termasuk 18 uji untuk asimilasi gula, 18 uji untuk fermentasi gula, 2 uji dekarboksilase, dan 3 uji gabungan (untuk urease, utilisasi malonate, dan triptofan deaminase). Dengan menggunakan alat vakum, kartu-kartu tersebut diinokulasikan dengan suspensi McFarland 0.5 dari organisme yang telah disiapkan dari medium agar darah domba Columbia yang berusia 18 hingga 20 jam (bioMerieux) dan selanjutnya disegel secara otomatis dan secara manual dimasukkan ke dalam modul reader-inoculator Vitek 2. Fluorosensi diukur setiap 15 menit, dan hasil identifikasi dideterminasi setelah 3 jam (10). Vitek 2 compact mengidentifikasi bakteri berdasarkan reaksi kolorimetrik. Kartu - kartu ini mengandung berbagai reagen dan substrat untuk berbagai reaksi enzimatik, seperti untuk mendeteksi jenis enzim aminopeptidase pada bakteri serta uji fermentasi. Contoh reagen yang terdapat dalam kartu GN adalah 7-amino-methylcoumarin (7-AMC) dan 4-methylumbelliferone (4-MU) yang merupakan reagen kromofor pemberi warna dalam reaksi enzimatik tersebut. Setiap substrat reaksi enzimatik selalu berpasangan dengan salah satu reagen kromofor yang menghasilkan fluoresensi yang akan dibaca oleh alat tersebut (16).

### Uji pendahuluan bakteri penghasil ESBL dengan menggunakan metode Double Disc Synergy Test

Uji pendahuluan atau uji sensitivitas antimikroba dari isolate yang telah dikumpulkan dilakukan dengan metode difusi cakram kertas berdasarkan panduan Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), dengan menggunakan kertas cakram berisi antibiotika (screening test) menggunakan medium Muller-Hinton Agar. Antibiotika yang digunakan adalah cefotaxime (CTX; 30 mg), ceftazidime (CAZ; 30 mg), dan ceftriaxone (CTR; 30 mg).

Uji ini dilakukan dengan preparasi suspensi bakteri standar yang setara dengan 0.5 McFarland dan diinokulasikan pada medium Mueller Hinton agar dan cakram kertas antibiotika diletakkan di atas lempengan medium dengan jarak yang seragam. Lempengan agar tersebut lalu diinkubasikan selama 16 - 24 jam pada suhu 37°C. Diharapkan setelah 24 jam masa inkubasi medium mueller hinton agar sebagai media non selektif dan diferensial mampu memberikan penampakan zona hambat kurang dari ukuran diameter zona hambat uji sensitivitas antibiotika yang telah ditetapkan oleh CLSI sebagai tanda terjadinya resistensi antibiotika. diameter zona hambatan pertumbuhan diukur dan dibandingkan dengan nilai standar. Hasil positif apabila zona hambat ceftazidime < 14 mm, cefotaxime < 18 mm, dan ceftriaxone < 17 mm.

### Uji Konfirmasi Dengan Metode Phenotypic Confirmatory Test

Uji konformasi (Phenotypic Confirmatory Test) dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan medium Muller-Hinton Agar. Cakram - cakram kertas yang mengandung ceftazidime dan ceftazidime/asam klavulanat (30/10  $\mu\text{g}$ ), dan cefotaxime dan cefotaxime/ asam klavulanat (30/10  $\mu\text{g}$ ) diletakkan dengan jarak 15 mm dari tengah lempengan agar

Mueller Hinton. Lempengan medium diinkubasi selama 1 x 24 jam dengan suhu 37°C. Hasil positif bakteri menghasilkan ESBL dari uji tersebut didefinisikan apabila terjadi peningkatan diameter zona hambat > 5 mm dibandingkan dengan cakram kertas tanpa asam klavulanat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini telah dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tepatnya di ruang perawatan Lontara 2 bedah, Infection Center dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pengambilan data penelitian dilakukan pada pasien yang didiagnosis menderita infeksi yang dirawat di ruang perawatan Lontara 2 bedah dan Infection Center selama periode bulan April - Juli 2017.

Telah diisolasi 25 spesimen klinis dari pasien infeksi yang terdiri dari 10 sampel sputum, 3 sampel urin, 1 sampel darah, 1 bilasan bronkus dan cairan pleura, 7 sampel pus, 2 jaringan luka, dan 1 cairan otak.

Jenis - jenis antibiotika yang digunakan pada pasien infeksi di ruang rawat inap Lontara 2 bedah dan Infection Center terdiri dari antibiotika golongan penicillin, sefalosporin generasi III, carbapenem, aminoglikosida, antitubercular agent, fluoroquinolon, makrolida, dan antibiotika golongan lain. Untuk frekuensi dan persentase masing-masing golongan obat, disajikan pada tabel dan grafik di bawah ini.

**Tabel 1.** Frekuensi penggunaan antibiotika pada pasien infeksi di ruang rawat inap Lontara 2 bedah dan Infection Center terhadap Jenis golongan antibiotika

Jenis Obat	Frekuensi	Presentase (%)
Penicillin	28	3.48
Sefalosporin Generasi III	270	33.58
Carbapenem	152	18.91
Aminoglikosida	198	24.63
Antitubercular Agent	78	9.70
Makrolida	40	4.98
Antibiotika Lain	38	4.73
Total	804	100.00

Pada isolasi dan identifikasi bakteri diperoleh hasil bahwa tingkat keakuratan Vitek 2 Compact® dalam mengidentifikasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* berada pada kisaran 90% - 99%. Pada uji resistensi antibiotika diperoleh hasil lebih dari 50 % dari ketiga antibiotika golongan sefalosporin yang dilakukan uji terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* telah mengalami resistensi, dimana antibiotika cefotaxime dengan tingkat resistensi terbesar yaitu 19 sampel (76 %), selanjutnya ceftriaxone 16 sampel (64 %) dan ceftazidime 7 sampel (28 %).

**Tabel 2.** Hasil uji resistensi antibiotika golongan sefalosporin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotika	Resisten	Presentase (%)	Sensitif	Presentase (%)
Cefotaxime	19	76	6	24
Ceftriaxone	16	64	9	36
Ceftazidime	7	28	18	72

Pada uji produksi ESBL dengan metode DDST dan Phenotypic Confirmatory Test diperoleh hasil ESBL positif dari Cefotaxime + As. Clavulanat (30 µg/10 µg) adalah 21 sampel dari total 25 sampel atau 84 %, untuk Ceftazidime + As. Clavulanat (30 µg/10 µg) ESBL positif sebanyak 21 sampel dari total 25 sampel atau 84 %.

**Tabel 3.** Jumlah frekuensi strain penghasil ESBL terhadap agen - agen antimikroba (sefalosporin) terhadap 25 sampel klinik positif *Pseudomonas aeruginosa* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Antibiotika	ESBL Positif	Presentase (%)	ESBL Negatif	Presentase (%)
Cefotaxime + As. klavulanat (30 µg/10 µg)	21	84	4	16
Ceftazidime + As. Klavulanat (30 µg/10 µg)	21	84	4	16
Ceftriaxone (10 µg)	16	64	9	36

Penelitian ini menemukan bahwa dari 25 sampel bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang diisolasi dari beberapa spesimen klinis, sebanyak 21 sampel atau 84 % positif menghasilkan ESBL sehingga menunjukkan bahwa prevalensi kejadian ESBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar cukup tinggi.

Pada penelitian ini Vitek 2 Compact® digunakan untuk mengidentifikasi jenis bakteri dan uji antibiotika, hal ini dikarenakan Vitek 2 Compact® mampu menganalisis dalam waktu yang relatif singkat yaitu antara 4 - 9 jam. Waktu yang lebih singkat untuk mendapatkan hasil uji sensitivitas, saat dibandingkan dengan metode konvensional, dan korelasi yang baik dengan metode-metode lain membuat sistem mikrobiologi otomatis VITEK 2 suatu alat yang berguna dalam pengujian di laboratorium mikrobiologi klinis (10).

Pemberian antibiotika yang tidak sesuai atau tidak tepat sangat erat hubungannya dengan peningkatan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Dalam kasus ini, pada dasarnya bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa* mensekresikan enzim beta laktamase dalam jumlah sedikit, namun lokasinya strategis yaitu ke ruang periplasma. Obat yang mampu menembus membran luar tidak dapat mencapai targetnya, yaitu PBP (Penicillin Binding

Protein) atau terjadi perubahan dalam PBP yang berada dalam ruang periplasma sel (11). PBP berperan dalam tahap akhir pembentukan peptidoglycan (cross linking peptidoglycan) dengan jalan mengkatalisa reaksi cross link peptidoglycan, cross link peptidoglycan penting bagi sel untuk memperkuat struktur peptidoglycan. Sebagai bentuk pertahanan bakteri terhadap antibiotika maka sel bakteri bermutasi dengan jalan memproduksi ESBL yang berikatan dengan PBP dan mengakibatkan hilangnya afinitas dari antibiotika beta laktam (13)

Hasil uji ESBL positif pada penelitian ini menunjukkan nilai yang cukup besar dibandingkan hasil negatif, suatu penelitian dengan menggunakan metode Double Disc Synergy Test (DDST) berdasarkan panduan Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) untuk menentukan prevalensi dari resistensi ceftazidime pada *Pseudomonas aeruginosa* dan tingkat produksi ESBL, yang diisolasi dari pasien rawat inap dan pasien rawat jalan dari rumah sakit tersier dengan total 114 *Pseudomonas aeruginosa* dari berbagai spesimen, seperti pus, sputum, aspirat trakea, darah, dan urin menunjukkan hasil sebesar 78.4% resisten ceftazidime dan 21,9 % dari total keseluruhan positif ESBL (2).

Pada penelitian ini tidak semua antibiotika uji telah mengalami resistensi, hal ini terjadi pada antibiotika ceftazidime yang sebagian besar masih masuk dalam kategori sensitif, akan tetapi menurut Mark E. Rupp & Paul D. Fey (12), hal tersebut tetap dapat dikatakan positif ESBL apabila salah satu atau semua antibiotika uji mampu menghasilkan peningkatan diameter zona hambat > 5 mm khususnya untuk cefotaxime atau ceftazidime yang diuji dengan asam klavulanat dibandingkan dengan ukuran zona hambatnya saat diuji sendiri tanpa klavulanat, hal tersebut bisa disebabkan oleh beberapa tipe ESBL terutama yang berasal dari tipe TEM yang merupakan jenis ESBL yang sulit dideteksi. Hal ini dapat terjadi apabila bakteri penghasil ESBL tipe TEM semakin sering diisolasi maka akan semakin menurunkan efektivitas dari asam klavulanat dan sulbaktam. Kejadian ini sering disebut sebagai resistensi inhibitor beta laktamase tipe TEM. Walaupun demikian, resistensi inhibitor beta laktamase tipe TEM tidak akan menghambat kerja tazobaktam, sehingga walaupun tidak dapat terdeteksi dengan klavulanat tetap bisa dilakukan uji lanjutan dengan menggunakan tazobaktam yang merupakan golongan antibiotika generasi diatas dari sulbaktam yang telah diuji spesifik pada ESBL tipe SHV dan TEM ESBL (12).

Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa beberapa bakteri penghasil ESBL masih sensitif terhadap ceftazidime. Hal ini tampaknya dikarenakan jenis ESBL yang dihasilkan oleh bakteri tersebut merupakan jenis TEM-1, yang merupakan jenis ESBL yang mampu menghidrolisis antibiotika jenis penicillin dan sefalosporin generasi pertama, tetapi tidak mampu menyerang sefalosporin jenis oksimino (oxymino cephalosporin) (14).

Ceftazidime merupakan salah satu anggota sefalosporin oksimino; anggota lain dari kelompok sefalosporin golongan ini adalah cefuroxime dan cefepime. Antibiotika sefalosporin jenis oksimino mampu menghalangi ESBL TEM-1 dikarenakan bentuk struktur dari antibiotika tersebut. Antibiotika sefalosporin oksimino melindungi gugus beta laktam pada antibiotika sefalosporin pada TEM-1 (14,15).

## KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah Antibiotika golongan sefalosporin yang diuji pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar telah mengalami resistensi dan terbukti menghasilkan Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pembimbing dan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas dukungan moril dan telah memfasilitasi serta memberikan sarana selama peneliti melakukan penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Radji M., 2011, Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi & Kedokteran. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
2. Umadevi S. et al., 2011, Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of ESBL producing Gram Negative. Bacilli. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 5 (2): 236.
3. Alaa H., Al-Charrakh, Salwa J., Al-Awadi, & Ahmed S., 2016, Detection of Metallo-β-Lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Public and Private Hospitals in Baghdad. Iraq. Acta Medica Iranica. Volume 54 (2): 107.
4. Shahanara B. et al., 2013, Detection Of Extended Spectrum β-lactamase In *Pseudomonas* Spp. Isolated From Two Tertiary Care Hospitals In Bangladesh. BMC Research Notes, 6 (7): 2.
5. Sivaraman U., Noyal M.J, & Kandha K., 2011, Detection Of Extended Spectrum Beta Lactamases, Ampc Beta Lactamases And Metallobetalactamases In Clinical Isolates Of Ceftazidime Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Brazilian Journal of Microbiology, (42): 1284 - 1285.
6. Sennang N., Wildena., & Benny R., 2010, Methicilin Resistent *Staphylococcus aureus*, Antimicrobial Susceptibility Laboratory Test. Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory, hlm. 5 - 8.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards., 2000, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard M7-A5 and informational supplement M100-S12. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards.
8. Thomson K.S., 2001, Controversies about extended-spectrum and AmpC beta-lactamases. Emerg Infect Dis Journal, (7): 333 - 6.
9. Cormican M.G., Marshall S.A., & Jones R.N., 1996, Detection of extended spectrum β-lactamase (ESBL)-producing strains by the E-test ESBL screen. J Clin Microbiol. 34: 1880 - 4.
10. Stefaniuk E., Mrowka A., & Hryniewicz W., 2005, Susceptibility Testing and Resistance Phenotypes Detection in Bacterial Pathogens Using The Vitek 2 System. Department Of Epidemiology and Clinical Microbiology, National Institute Of Public Health Chelmska. Polish Journal Of Microbiology, (54): 314 - 316 .
11. Setiabudy R. Antimikroba. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elyabeth, editor., 2012, Farmakologi Dan Terapi. Ed ke-5. Jakarta: Fakultas Kedokteran - UI.
12. Rupp M.E. & Fey P.D., 2003, Extended Spectrum β-Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: Considerations for Diagnosis, Prevention and Drug Treatment. Drugs, 63 (4): 353-365.
13. Brown, L., et al. 2015. Through The Wall: Extracellular Vasicles in Gram-Positive Bacteria, Mycobacteria and Fungi. Nature Reviews Microbiology. (13): 623
14. Shaikh, S., et al. 2015. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. Saudi Journal of Biological Science. (22): 93 - 94
15. Livermore, D.M. 2008. Defining an extended-spectrum b-lactamase (review). Clin Microbiol Infect. (14): 3 - 4
16. Spanu, T., et al. 2003. Use of the VITEK 2 System for Rapid Identification of Clinical Isolates of *Staphylococci* from Bloodstream Infections. American Society for Microbiology. (41): 4259.