

Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antibiotik *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* Penghasil Extended Spectrum Beta Laktamase di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Suci Alillah Muztika¹, Ellyza Nasrul², Eugeny Alia²

Abstrak

Prevalensi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil *Extended spectrum beta Lactamase* (ESBL) meningkat dalam beberapa tahun ini. Infeksi bakteri penghasil ESBL memiliki pilihan terapi yang terbatas. **Tujuan:** Mengetahui prevalensi dan pola sensitivitas antibiotik dari *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUP Dr M Djamil Padang. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi deskriptif dengan rancangan potong lintang terhadap 828 sampel mikrobiologi dengan hasil kultur positif terhadap bakteri Gram negatif pada bulan Juni 2018- Mei 2019 yang memenuhi kriteria inklusi. Identifikasi bakteri, pemeriksaan ESBL dan uji sensitivitas dilakukan dengan alat mikrobiologi otomatis dengan metode kolorimetri dan turbidimetri. **Hasil:** Prevalensi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUP Dr M Djamil Padang masing-masing sebanyak 70,9% dan 75,7%. Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL adalah 96,4% dan 98,8 terhadap antibiotik meropenem, 98,9% dan 99,4% terhadap antibiotik amikasin, 53,5% dan 44,8% terhadap antibiotik sefepim, 46,2% dan 53,4% terhadap antibiotik gentamisin serta 31,5% dan 15,9% terhadap antibiotik siprofloksasin. Prevalensi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUP Dr. M Djamil Padang cukup tinggi dengan rata-rata prevalensi kedua bakteri 73,2%. **Simpulan:** *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL sensitif terhadap antibiotik meropenem dan amikasin.

Kata kunci: ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, prevalensi

Abstract

Prevalence of *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* increase in recent years. *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) producing bacterial infection has a limited therapy option. **Objectives:** To measured the prevalence and antibiotic susceptibility pattern of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing ESBL in Dr. M. Djamil Hospital Padang. **Methods:** This study was a descriptive cross-sectional study on 828 microbiology sample with positive culture results to Gram-negative bacteria in June 2018 until Mei 2019, which met inclusion criteria. Bacterial identification, ESBL test and antimicrobial susceptibility testing were conducted with automatic microbiology analyzer with colorimetry and turbidimetry methods. **Results:** *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing ESBL prevalence in Dr. M Djamil Hospital Padang were 70,9% and 75,7%, respectively. *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing ESBL susceptibility toward meropenem were 96,4% and 98,8%, amikacin 98,9% and 99,4%, cefepime 53,5% and 44,8%, gentamicin 46,2% and 53,4%, and ciprofloxacin 31,5% and 15,9% respectively. *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing ESBL prevalence in Dr. M Djamil Hospital Padang were relatively high, with the average prevalence of both bacteria 73,2%. **Conclusions:** *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing ESBL are susceptible to meropenem and amikacin.

Keywords: ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, prevalence

Afiliasi penulis: ¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

Korespondensi: Suci Alillah Muztika, Email: sicialillah@gmail.com

Telp: 081365520846

PENDAHULUAN

Resistensi terhadap antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang mengancam pengobatan penyakit infeksi serta menyebabkan disabilitas dan kematian.¹ Perkembangan resistensi merupakan proses evolusi normal mikroorganisme.² Pengobatan dengan antibiotik betalaktam merupakan pengobatan paling umum untuk infeksi bakteri.³ Antibiotik betalaktam bersifat bakterisidal dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri dan menyebabkan lisis sel bakteri.⁴ Paparan jangka panjang bakteri terhadap antibiotik betalaktam dalam jumlah besar dapat menginduksi produksi dan mutasi beta laktamase.⁵ Penggunaan antibiotik yang tidak tepat (pilihan, dosis, ketidakpatuhan pada pengobatan) pada pasien serta penggunaan antibiotik pada hewan juga berperan dalam perkembangan resistensi antibiotik.^{6,7}

Extended spectrum beta laktamase adalah beta laktamase yang dapat menghidrolisis penisilin, sefalosporin dan aztreonam, tidak menghidrolisis cephamsin atau karbapenem dan diinhibisi oleh beta laktam inhibitor.^{8,9} Prevalensi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL meningkat dalam beberapa tahun ini.¹⁰

Infeksi bakteri penghasil ESBL memiliki pilihan terapi yang terbatas.⁹ Karbapenem digunakan sebagai terapi pilihan untuk infeksi invasif yang disebabkan oleh *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL (ESBL-E) sehingga menyebabkan peningkatan penggunaan karbapenem sebagai terapi empiris dan terapi saat isolat ESBL-E ditemukan pada sampel pasien. Hal ini berkontribusi terhadap penyebaran resistensi karbapenem.⁸

Resistensi antibiotik membuat pemilihan antibiotik empiris lebih sulit. Pemilihan antibiotik empiris untuk bakteri ESBL-E seharusnya dilakukan berdasarkan antibiogram yang bervariasi di setiap rumah sakit.¹¹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan pola sensitivitas antibiotik

dari *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini adalah studi deskriptif potong lintang yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr M Djamil Padang pada bulan Juni 2018 hingga Juni 2019. Populasi penelitian adalah semua sampel pasien dengan hasil kultur bakteri Gram negatif dari pemeriksaan dengan alat VITEK 2 dari berbagai spesimen klinis pasien (darah, sputum, pus, swab, urin, feses, cairan tubuh) RSUP Dr.M Djamil Padang pada bulan Juni 2018 hingga Mei 2019. Spesimen penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu spesimen pasien dengan data hasil kultur bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* dengan hasil pemeriksaan ESBL positif.

Identifikasi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* dilakukan dengan melihat morfologi koloni dan pewarnaan Gram. Pemeriksaan identifikasi dan uji sensitivitas dilakukan bersamaan dengan alat mikrobiologi otomatis VITEK 2 dengan teknologi kolorimetri dan turbidimetri. Prinsip pemeriksaan ESBL adalah inhibisi pertumbuhan bakteri dengan adanya asam klavulanat. Data meliputi asal ruangan, jenis spesimen, hasil uji sensitivitas terhadap beberapa antibiotik formularium nasional seperti ampisilin, ampisilin sulbaktam, seftazidim, seftriakson, sefepim, meropenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin dan trimetoprim/ sulfametoksazol dikumpulkan. Data yang didapat, diolah dan disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL

Spesimen penelitian dengan hasil kultur bakteri Gram negatif selama periode Juni 2018 hingga Mei 2019 didapatkan sebanyak 3201 spesimen. Spesimen dengan hasil kultur bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* sebanyak 1136 spesimen dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 828 spesimen.

Spesimen pasien terbanyak merupakan sputum 418 (50,7%), diikuti urin dan pus masing masing sebanyak 193 (23,6%) dan 104 (12,3%), sedangkan sisanya merupakan sampel feses, swab, darah dan cairan tubuh. Spesimen terbanyak dikirimkan dari bagian interne sebanyak 439 (53%), diikuti dengan

bagian Paru dan anak sebanyak masing-masing 76 (9,2%) dan 64 (7,7%). Prevalensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL

Bakteri	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	Jumlah	Prevalensi	Jumlah	Prevalensi
ESBL positif	476	70,9%	352	75,7%
ESBL negatif	195	29,1%	113	24,3%
Total	671	100,0%	465	100,0%

Prevalensi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL sebanyak 70,9% sedangkan prevalensi *Escherichia coli* penghasil ESBL adalah 75,7%. Pola sensitivitas antibiotik dari *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL dapat dilihat pada Tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Pola sensitivitas antibiotik dari *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL terhadap beberapa antibiotik formularium nasional

Antibiotika	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	S	I	R
Amikasin	98,8%	0,6%	0,6%
Meropenem	96,4%	0,4%	3,2%
Sefepim	53,5%	0,2%	46,3%
Gentamisin	46,2%	0,6%	53,2%
Siprofloksasin	31,5%	7,3%	61,2%
Trimetoprim/sulfametoksazol	23,5%	0%	76,5%
Seftazidim	15,3%	13,0%	71,7%
Ampisilin /sulbaktam	6,3%	13,2%	80,5%
Seftriakson	1,2%	0%	98,8%
Ampisilin	0%	0%	100%

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL terhadap antibiotik meropenem, amikasin, sefepim, gentamisin masing-masing didapatkan sebesar 98,9, 99,4%, 44,8% dan 53,4%. Sensitivitas *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik meropenem, amikasin, sefepim, gentamisin didapatkan masing-masing sebesar 96,4%, 98,9%, 53,5% dan 46,2%. Sensitivitas *Escherichia coli* dan

Klebsiella pneumoniae penghasil ESBL terhadap antibiotik lainnya dibawah 50%.

Tabel 3. Pola sensitivitas antibiotik dari *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap beberapa antibiotik formularium nasional

Antibiotika	<i>Escherichia coli</i>		
	S	I	R
Amikasin	99,4%	0%	0,6%
Meropenem	98,9%	0%	1,1%
Sefepim	44,8%	0%	55,2%
Gentamisin	53,4%	0%	46,6%
Siprofloksasin	15,9%	2,0%	82,1%
Trimetoprim/sulfametoksazol	17,0%	0%	83%
Seftazidim	27,8%	1,4%	70,8%
Ampisilin /sulbaktam	21,8%	16,8%	61,4%
Seftriakson	0,6%	0%	99,4%
Ampisilin	0%	0%	100%

PEMBAHASAN

Prevalensi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUP Dr. M Djamil Padang yang didapatkan dari penelitian ini masing-masing sebesar 70,9% dan 75,7%. Hasil ini lebih tinggi dari penelitian lain seperti Anggraini *et al* (2018), mendapatkan prevalensi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada tahun 2015 masing-masing sebesar 66,2% dan 65,2%.⁵

Tingginya prevalensi infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL di RSUP Dr. M Djamil Padang dapat dipengaruhi oleh kondisi pasien yang dirawat di rumah sakit ini. Pasien berat yang telah lama dirawat di RS dan pasien yang menggunakan alat invasif (kateter urin, *nasogastric tubes*, *endotracheal tube*, *arterial line* dan *central venous line*) merupakan pasien berisiko tinggi untuk kolonisasi dan infeksi bakteri penghasil ESBL. Risiko kolonisasi atau infeksi ESBL lainnya termasuk riwayat operasi baru-baru ini, diabetes, hemodialisa, ulkus dekubitus dan status nutrisi yang buruk.⁹ Riwayat penggunaan antibiotik (jumlah total) juga merupakan faktor risiko infeksi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL.¹⁰

Tumbarello *et al* (2011) menemukan bahwa ada 6 faktor yang berhubungan dengan isolasi *E.coli*, *K. pneumoniae* dan *Proteus mirabilis* dalam 48 jam

perawatan termasuk terapi dengan beta laktam dan/atau florokuinolon, riwayat perawatan di RS sebelumnya, pasien yang dipindahkan dari fasilitas kesehatan lain, riwayat penggunaan kateter, skor komorbiditas Charlson >4 dan usia 70 tahun.¹² Johnson *et al* (2013) mengevaluasi model italian oleh Tumbarello *et al*, menambahkan faktor imunosupresi dan mengeluarkan faktor Komorbiditas Charlson dan usia.¹³

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL terhadap antibiotik meropenem dan amikasin di RSUP Dr M Djamil Padang didapatkan sebesar 98,9 dan 99,4%. Sensitivitas *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik meropenem dan amikasin juga didapatkan masing-masing sebesar 96,4% dan 98,9%. Hal ini sesuai dengan penelitian Anggraini *et al*, di RSUD Arifin Achmad yang juga mendapatkan sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL terhadap meropenem dan amikasin sebesar 94,0%, 96,7% dan sensitivitas *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap meropenem dan amikasin sebesar 98,0% dan 100,0%.⁵ Penelitian pada sebuah Rumah Sakit di Surabaya juga menunjukkan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL memiliki sensitivitas sebesar 96,5% dan 86,6% terhadap antibiotik meropenem dan amikasin serta *Escherichia coli* penghasil ESBL memiliki sensitivitas terhadap antibiotik meropenem dan amikasin sebesar 100% dan 90,6%.¹⁴

Golongan karbapenem merupakan obat pilihan untuk infeksi berat bakteri penghasil ESBL.^{5,15} Terapi meropenem untuk infeksi ESBL pada penelitian observasional berhubungan dengan kegagalan terapi yang rendah dan keluaran yang baik.¹⁵ Resistensi terhadap meropenem didapatkan pada 1,1% *Klebsiella pneumoniae* dan 3,2% *Escherichia coli* pada penelitian ini. Resistensi karbapenem dapat disebabkan oleh induksi ekspresi berlebihan dari sefalosporinase kromosomal seperti AmpC dengan kombinasi hilangnya porin atau akuisisi gen karbapenem melalui elemen genetik yang dapat berpindah.¹⁶ Beberapa bakteri penghasil karbapenemase juga menghasilkan ESBL. Terapi yang dapat diberikan pada *Enterobacteriaceae* resisten karbapenem termasuk antibiotik polimiksin, tigesiklin, fosfomisin dan terkadang aminoglikosida. Beberapa

isolat juga sensitif dengan minosiklin, doksisisiklin, kloramfenikol, trimetoprim sulfametoksazol dan temocilin.¹⁷

Terapi untuk *Enterobacteriaceae* resisten karbapenem harus berdasarkan pemeriksaan uji sensitivitas, sumber, beratnya infeksi dan data dari penelitian klinis. Penggunaan terapi kombinasi antibiotik dapat berguna untuk pasien dengan risiko tinggi tergantung situasi, sumber infeksi, adanya syok sepsis sementara monoterapi mungkin cukup untuk pasien dengan risiko lebih rendah.¹⁷

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap amikasin di RSUP Dr. M Djamil Padang adalah 99,4% dan 98,9% sementara sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik gentamisin adalah 46,2% dan 53,4%. Golongan aminoglikosida masih dapat menjadi pilihan terapi empiris sebagai monoterapi atau kombinasi dengan betalaktam pada daerah dimana prevalensi ESBL tinggi terutama pada sepsis dan infeksi saluran kemih dimana penggunaan golongan karbapenem dibatasi dan diganti dengan obat yang lebih sesuai setelah hasil uji sensitivitas diketahui karena efek toksisitasnya.¹⁷

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik sefepim di RSUP Dr. M Djamil Padang adalah 53,5% dan 44,8%. Thomson *et al*, menemukan bahwa sefepim adalah golongan sefalosporin yang kurang dipengaruhi oleh efek inokulum daripada sefotaksim dan seftriakson. Efek inokulum ini menunjukkan bahwa sefepim lebih tahan terhadap inaktivasi ESBL tetapi penggunaan untuk terapi pada infeksi berat harus dimonitor ketat untuk menilai apakah terjadi kegagalan terapi.¹⁸ Sefepim dosis tinggi dapat diberikan pada isolat bakteri Gram negatif penghasil ESBL dengan MIC (*minimal inhibitory concentration*) \leq 2 mg/L.¹⁹

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL terhadap antibiotik siprofloksasin dan trimetoprim/sulfametoksazol hanya 31,5% dan 23,5% sedangkan sensitivitas *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik siprofloksasin dan trimetoprim/sulfametoksazol 15,9% dan 17%. Plasmid yang membawa gen ESBL juga mengkode resistensi

terhadap obat golongan lain (quinolon, aminoglikosida dan trimetoprim/sulfametoksazol) sehingga banyak agen non beta laktam tidak dapat digunakan untuk infeksi bakteri penghasil ESBL.¹⁵

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherischia coli* penghasil ESBL kombinasi ampicillin/sulbaktam hanya 6,3% dan 21,8%. Kegagalan kombinasi betalaktam/betalaktamase inhibitor dapat disebabkan oleh plasmid yang dapat membawa beta laktamase lainnya yang tidak dapat diinhibisi oleh clavulanat atau tazobactam (contohnya *plasmid-derived AmpC*), ekspresi berlebihan beta laktamase yang melebihi aktivitas beta laktamase inhibitor, terjadinya penurunan permeabilitas membran atau mekanisme *efflux*. Terapi kombinasi betalaktam/betalaktam inhibitor merupakan pilihan terapi selain karbapenem terutama pada infeksi ringan. Terapi ini dapat diberikan pada infeksi saluran kemih (termasuk bakteremia) atau infeksi lain dengan isolat yang sensitif pada uji sensitivitas pada MIC rendah dan saat sumber infeksi telah terkontrol.²⁰

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherischia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik seftazidim masing masing 15,3% dan 27,8% dan terhadap seftriakson 1,2% dan 0,6%. Delgado-Valverde *et al* hanya merekomendasikan penggunaan sefalosporin dapat dilanjutkan pada pasien dengan sepsis karena infeksi saluran kemih oleh bakteri penghasil ESBL bila setelah diberikan sebagai terapi empiris terdapat perbaikan pada pasien dan hasil uji sensitivitas menunjukkan MIC yang rendah (sesuai ambang batas MIC terbaru).¹⁵

Penelitian ini hanya meneliti prevalensi dan pola sensitivitas antibiotik dari *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherischia coli* terhadap beberapa antibiotik formularium Nasional. Pola sensitivitas antibiotik *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* juga tidak dipisahkan berdasarkan ruangan dan jenis sampel.

SIMPULAN

Sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik meropenem, amikasin, sefepim, gentamisin didapatkan sebesar 98,9, 99,4%, 44,8% dan 53,4%. Sensitivitas *Escherichia coli* terhadap antibiotik meropenem, amikasin, sefepim, gentamisin

didapatkan masing-masing sebesar 96,4%, 98,9%, 53,5% dan 46,2%.

SARAN

Pemilihan terapi antibiotik terhadap infeksi *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil ESBL disesuaikan dengan hasil uji sensitivitas antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) Report: Early Implementation 2016-2017. Geneva: WHO; 2017.
2. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014. Switzerland: WHO; 2014.
3. Saikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMH, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-laktamase: types, epidemiology and treatment. Saudi Journal of Biological Sciences. Elsevier.2015;(22): 90-101.
4. Rahman SU, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The growing genetic and functional diversity of extended-spectrum beta lactamases. BioMed Res Int. 2018;(2018):1-14.
5. Anggraini D, Hasanah SU, Savira M, Andriani DF, Irawan D, Prima RR. Prevalensi dan pola sensitivitas enterobacteriaceae penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2018;30(1):47-52.
6. Ayukebong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The treat of antimicrobial resistance in developing countries : causes and control strategies. Antimicrobial resistance and Infection Control. 2017;6(47):1-8.
7. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathogen and Global Health. 2015;109(7):309-18..
8. Retamar P, Bano-J R , Paul M, Hussein K., AMS in a era of multidrug- resistant bacteria. Dalam: Pulcini C, Ergonul O, Can F, Beovic B, editor (penyunting). Antimicrobial Stewardship: Development Emerging and Existing Infectious Diseases. Edisi ke-2. London: Elsevier. 2017.hlm. 219-31.

9. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β -laktamase In Gram Negative Bacteria. *Journal of Global Infectious Disease*. 2010;2(3):263-74.
10. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factor for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical Infectious Disease*. 2001;(32):1162-7.
11. Amelia A, Nugroho A, Harijanto PN. Diagnosis and management of Infections Caused by *Enterobacteriaceae* Producing Extended-Spectrum β -Laktamase. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2016;48(2):157-66.
12. Tumbarello M, Trecaarichi EM, Basetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, *et al*. Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(7): 3485-90.
13. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -laktamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission. *Infect control Hosp Epidemiologi*. 2013;34(4):385-92.
14. Kuntaman K, Santoso S, Wahjono H, Mertaniasih NM, Lestari ES, Farida H, *et al*. The sensitivity pattern of extended spectrum beta lactamase-producing bacteria against six antibiotics that routinely used in clinical setting. *J Indon Med Assoc*. 2011;61(12):482-6.
15. Delgado-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual A. Clinical Management of Infection Caused by Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(2): 49-69.
16. Wilson H, Torok ME. Extended-spectrum β -laktamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Microbial Genomics*. 2018;(4):1-14.
17. Rodriguez-Bano J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended spectrum beta Lactamase, AmpC and Carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology Review*. 2018;31(2):1-42.
18. Thomson K S, Moland E S. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2001;45(12):3548-54.
19. Daikos G L, Souli M, Antoniadou A. Management strategies for drug resistant infections. Dalam Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editor (penyunting) *Infectious Disease Edisi ke- 4*. China: Elsevier; 2017.hlm.1289-92.
20. Harris PNA, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended spectrum β -laktamase producing *Enterobacteriaceae*: Time for reappraisal in the new era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis*. 2015;(14):1-10.