



Identification of Gram Negative Bacteria for Extended Spectrum Beta Lactamase Strains in NICU Room of RSUD Prof. DR. W. Z. Johannes Kupang

Identifikasi Bakteri Gram Negatif Galur *Extended Spectrum Beta Lactamase* Pada Ruang NICU RSUD Prof. DR. W. Z. Johannes Kupang

Norma Tiku Kambuno, Dicky Fanggidae

Analisis Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Kupang

Email: norma.kambuno@gmail.com

Email: dfanggidae@yahoo.com

ARTICLE INFO:

Keywords:

Klebsiella sp
Ceftazidime
Ceftriazone
ESBL

ABSTARCT/ABSTRAK

Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) is an enzyme that is capable of hydrolyzing antibiotics from penicillin groups, generation I, II, III cephalosporins and monobactam. ESBL is most commonly isolated from Enterobacteriaceae, especially *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The spread of ESBL-producing Enterobacteriaceae can also occur due to mutations. Cases of ESBL detection in hospitals have been widely reported throughout the world including Indonesia. The purpose of this study was to identify Enterobacteriaceae which included ESBL strains isolated from the NICU room of RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang in 2015. This study was a descriptive study with a cross sectional approach. The samples used were 18 swab specimens from room facilities collected by accidental sampling method. Swab specimens are grown in Blood Agar Plate and Mac Conkey Agar. Bacterial identification methods are equipped with microscopic tests, and biochemical tests. *Klebsiella sp* was identified and then followed by antimicrobial sensitivity test (Kirby Bauer) against ceftazidime and ceftriazone. ESBL confirmation test uses the Double Disc Sinergy Test (DDST) method. The results of the antibiotic sensitivity test showed *Klebsiella sp.* resistant to the antibiotics ceftazidime and ceftriazone. DDST test shows ESBL production from *Klebsiella sp.* It was concluded that ESBL-producing Enterobacteriaceae found were *Klebsiella sp* which had shown resistance to third generation cephalosporins (Ceftazidime and Ceftriazone).

Kata Kunci:

Klebsiella sp
Ceftazidime
Ceftriazone
ESBL

Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) adalah enzim yang mampu menghidrolisis antibiotik dari golongan penicillin, cephalosporin generasi I, II, III dan monobactam. ESBL paling banyak diisolasi dari Enterobacteriaceae khususnya *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*. Penyebaran Enterobacteriaceae penghasil ESBL juga dapat terjadi karena adanya mutasi. Kasus deteksi ESBL pada

rumah sakit telah banyak dilaporkan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi Enterobacteriaceae yang termasuk galur ESBL yang diisolasi dari ruangan NICU RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang tahun 2015. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan cross sectional. Sampel yang digunakan adalah 18 spesimen swab dari fasilitas ruangan dikumpulkan dengan metode accidental sampling. Spesimen swab ditanam pada Blood Agar Plate dan Mac Conkey Agar. Metode identifikasi bakteri dilengkapi dengan uji mikroskopis, dan uji biokimia. Klebsiella sp berhasil diidentifikasi kemudian dilanjutkan dengan uji kepekaan antimikroba (Kirby Bauer) terhadap ceftazidime dan ceftriazone. Uji konfirmasi ESBL menggunakan metode Double Disc Sinergy Test (DDST). Hasil uji kepekaan antibiotik menunjukkan Klebsiella sp. resisten terhadap antibiotik ceftazidime dan ceftriazone. Uji DDST menunjukkan produksi ESBL dari Klebsiella sp. Disimpulkan bahwa ditemukan Enterobacteriaceae penghasil ESBL yakni Klebsiella sp yang sudah menunjukkan resistensi pada cephalosporin generasi ketiga (Ceftazidime dan Ceftriazone).

Copyright©2017 Jurnal Info Kesehatan
All rights reserved

Corresponding Author:

Norma Tiku Kambuno, Analis Kesehatan
Poltekkes Kemenkes Kupang - 85111
Email: norma.kambuno@gmail.com

PENDAHULUAN

Resistensi suatu bakteri dapat terjadi karena pemberian antibiotik yang tidak tepat dosis, tidak tepat diagnosis dan tidak tepat bakteri penyebab. Bakteri ini memiliki daya pertahanan untuk menghindari dari antibiotik yaitu dengan melakukan mutasi pada sisi aktif maupun sisi pengikatan, membentuk protein trans membran yang dikenal sebagai protein efluks dan plasmid yang mengkode gen resisten terhadap antibiotik (Fuda et al.,2005).

Hidrolisis antibiotik beta laktam oleh enzim beta laktamase adalah mekanisme yang paling sering mendasari terjadinya resistensi terhadap antibiotik golongan beta laktam pada bakteri Gram negatif yang penting secara klinis (Bush dan Jacoby, 2010).

Enzim β -laktamase pertama kali diidentifikasi pada bakteri *Escherichia coli* yang diberi nama TEM. Pada eksplorasi selanjutnya terbukti bahwa TEM disandi oleh gen resisten antibiotik yang berlokasi di plasmid. Selain pada *Escherichia coli*, saat ini enzim TEM juga ditemukan pada *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* dan *Neisseria gonorrhoeae*. Enzim beta laktamase lainnya yaitu SHV disandi oleh gen resisten antibiotik yang berlokasi di kromosom. Enzim ini pertama kali diisolasi dari *Klebsiella pneumoniae*. Diperkirakan galur (strain) resisten produsen β -laktamase ini terbentuk terutama akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat (Peterson dan Bonomo.,2005).

Terapi infeksi bakteri produsen β -laktamase selama ini menggunakan antibiotik sefalosporin dan aztreonam yang juga termasuk kelompok antibiotik betalaktam. Kenyataannya obat ini pun tidak dapat mematikan bakteri produsen beta laktamase karena bakteri tersebut mengembangkan spektrum resistensinya sehingga kebal terhadap penisilin, sefalosporin dan aztreonam sehingga enzim ini disebut *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) (Winarto,2009). Kemampuan galur ESBL menghidrolisis antibiotik β -laktam secara luas disebabkan adanya sejumlah mutasi pada gen TEM maupun SHV. Mutasi tersebut umumnya mengenai daerah active site dari enzim sehingga aktivitas enzim tersebut meningkat (Peterson dan Bonomo,2005).

Berbagai bakteri Gram negatif terutama famili Enterobacteriaceae termasuk bakteri utama penyebab infeksi nosokomial atau yang kini dikenal dengan sebutan *Healthcare-Associated Infection* (HAIs). Penyebab HAIs sering terjadi terutama pada bayi yang mendapat perawatan di NICU (Alatas et al.,2007). Data WHO menunjukkan, terdapat 10 juta kematian bayi dari 130 juta bayi yang lahir setiap tahunnya (Sianturi et al.,2013). Di Indonesia yaitu di 10 RSU pendidikan, angka kejadian HAIs cukup tinggi yaitu 6 - 16% dengan rata-rata 9,8% pada tahun 2010 (Jeyamohan dan Dharsini, 2010).

Berdasarkan penelitian pada ruang NICU RSMH Palembang tahun 2009 menunjukkan bahwa terdapat 22 pasien yang terinfeksi akibat HAIs dengan kuman terbanyak berturut-turut adalah *Acinetobacter sp.* 27%, *Klebsiella sp.* 19% dan

Staphylococcus sp. 19% (Kurniawan et al.,2009). Terapi penyakit infeksi akan semakin sulit jika bakteri tersebut termasuk galur ESBL. Pemilihan antibiotik menjadi sangat terbatas dan muncul kekhawatiran akan adanya varian resisten yang baru. Beberapa penelitian di Amerika dan Eropa menunjukkan bahwa prevalensi bakteri produsen ESBL mencapai 60% dari isolat klinis yang ada (Melzer and Perersen, 2007).

Secara epidemiologi prevelensi penyebaran ESBL di berbagai negara di dunia berbeda-beda. Di Amerika latin 42,7 %, Amerika Utara 5,8 %, Eropa 2% - 31%, di negara-negara Asia prevalensi ESBL yang diproduksi oleh *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* bervariasi antara 4,8% - 12%. Di Indonesia prevalensi infeksi oleh bakteri penghasil ESBL mencapai 65% (Sharma et al.,2009).

Bakteri yang memproduksi ESBL dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan dapat meningkatkan biaya pengobatan yang disebabkan karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Hal ini yang mendorong peneliti untuk melakukan penelitian dengan judul **“Identifikasi Bakteri Gram Negatif Galur ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase) Pada Ruang NICU RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang Tahun 2015”** dengan tujuan untuk mengetahui adanya kontaminasi bakteri Gram negatif galur ESBL yang diisolasi dari swab pada Incubator, infan warmer, timbangan, C.PAP, microburet, bengkok, box bayi, tabung O₂, suction, washtaffel, pintu, kursi dan meja dari ruangan NICU RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif dengan desain cross sectional. Pengambilan sampel dilakukan di ruang NICU RSUD Prof Dr. W. Z. Johannes Kupang. Pemeriksaan kepekaan kuman dilakukan di Laboratorium Bakteriologi Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Kupang. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Juni-Juli 2015 Variabel penelitian ini adalah variabel tunggal yakni mengukur sensitivitas bakteri Gram negatif yang diisolasi dari ruangan NICU RSUD Prof. Dr. W.Z. Johannes Kupang terhadap antibiotik ceftazidime, ceftriaxone dan Amoxicillin clavulanat. Semua bakteri Gram negatif yang

diisolasi pada ruang NICU RSUD Prof. Dr. W.Z. Johannes Kupang. Sampel dalam penelitian ini adalah bakteri *Enterobacteriaceae* yang didapat dari swab pada Incubator, infan warmer, timbangan, C.PAP, microburet, bengkok, box bayi, tabung O2, suction, wastaffel, pintu, kursi dan meja dari ruangan NICU RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang. Cara pemilihan sampel digunakan accidental sampling.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil swab dari ruangan NICU diisolasi pada media BAP dan MCA. Kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Adapun hasil pertumbuhan koloni ditunjukkan pada tabel dibawah ini.

No.	Kode sampel	Instrumen	Pertumbuhan Koloni (BAP)
1	C1	Box Bayi I	Koloni sedang, Putih keabu-abuan Smooth Anhaemolisis
2	C2	Box Bayi II	Koloni kecil, Putih, Smooth Cembung, Keping, Anhaemolisis
3	C3	Inkubator	Koloni sedang, Putih keabu-abuan, Smooth, Anhaemolisis
4	C4	Infant warmer	Koloni kecil, Putih, Smooth, Cembung, Anhaemolisis
5	C5	Pintu	Koloni kecil putih, Smooth, Cembung, Keping, Beta haemolisis
6	C6	Microburet	Koloni kecil Putih Keping, cembung, Smooth, Anhaemolisis
7	C7	C.PAP	Koloni sedang, Putih, Keping, Smooth, Cembung, Anhaemolisis
8	C8	Bengkok	-
9	C9	Suction	Koloni sedang, Putih, Smooth, Anhaemolisis.

10	C10	Tabung O ₂	-
11	C11	Washtaffel	Koloni sedang, Putih, Smooth, Anhaemolisis
12	C12	Inkubator II	Koloni kecil Putih, Smooth Cembung, Keping, Anhaemolisis
13	C13	Washtaffel II	Koloni sedang, Putih, Keabu-abuan, Smooth, Anhaemolisis
14	C14	Timbangan	Koloni sedang, Putih, Keping, Smooth, Cembung, Anhaemolisis
15	C15	Meja I	Koloni sedang, Putih, Smooth, Anhaemolisis
16	C16	Kursi	Koloni sedang, Putih keabu-abuan, Smooth, Anhaemolisis
17	C17	Box Bayi III	Koloni sedang, Putih keabu-abuan, Smooth, Anhaemolisis
18	C18	Meja II	Koloni kecil, Putih keabu-abuan, Smooth, Keping, Cembung, Anhaemolisis

Penanaman pada media MCA hanya menunjukkan pertumbuhan pada sampel D13, dengan ciri koloni Koloni besar, Mucoid, Cembung dan berwarna merah muda. Selanjutnyakoloni yang tumbuh pada media BAP dan MCA dilakukan pemeriksaan mikroskopis menggunakan pewarnaan Gram. Hasil dari pemeriksaan mikroskopis ditemukan sebagian besar bakteri Gram positif pada media BAP dan basil Gram negatif dari sampel D13 pada media MCA.

Hasil Uji Biokimia

Kode sampel	Uji Biokimia	Hasil	Interpretasi Akhir
D13 (Washtaffel II)	<i>Indol</i>	Hasil uji negatif (-) ditunjukkan dengan tidak terbentuk warna merah pada media	
	I	Hasil uji negatif (-) ditunjukkan dengan tidak terjadi perubahan warna media menjadi merah setelah penambahan larutan indikator methyl red	
	M		
	V		
I	Hasil uji positif (+) ditunjukkan dengan		

C	<i>Voges proskouer</i>	terjadi perubahan warna media menjadi merah setelah penambahan reagen alfa naptol dan KOH	<i>Klebsiella sp.</i>
	<i>Simmon citrat</i>	Hasil uji positif (+) ditunjukkan dengan terjadinya perubahan warna media dari hijau menjadi biru	
<i>Triple Sugar Iron Agar</i>		Hasil uji ditandai dengan perubahan warna indikator media dari merah menjadi kuning pada lereng media.	
Gula-gula (Laktosa, maltosa dan Glukosa)		Hasil uji positif (+) ditunjukkan dengan terjadi perubahan warna pada media dari merah menjadi kuning dan pembentukan gas pada tabung durham	

Sampel dengan kode D13 yang telah diinterpretasikan terkontaminasi bakteri *Klebsiella sp.* dilakukan uji saring (Screening) ESBL dengan menggunakan disc antibiotik Ceftazidime dan Ceftriazone. Zona yang terbentuk di ukur dan dibandingkan dengan standar CLSI 2014 untuk menentukan kepekaan terhadap antibiotik


Uji saring (Screening) ESBL

Kode sampel	Zona Diameter	Interpretasi	
		Resisten	Sensitif
D13 (Washtaffel II)	Ceftazidime: 4 mm	√	-
	Ceftriazone: -	√	-

Uji konfirmasi golongan ESBL

Dari hasil uji saring (Screening) ESBL menunjukkan bakteri resisten terhadap antibiotik Ceftazidime dan Ceftriazone sehingga dilanjutkan dengan Uji konfirmasi golongan ESBL menggunakan metode Double Disk Sinergy Test.

Hasil Uji konfirmasi golongan ESBL

Kode sampel	Metode pemeriksaan	Hasil	Foto
D13	Double Disk Sinergy Test	Hasil uji positif ESBL menunjukkan terbentuknya zona hambat yang mengarah ke amoxicillin clavulanat	

Dari 18 sampel yang diinokulasi pada media BAP terlihat pertumbuhan koloni bakteri yang berwarna putih abu-abu pada 16 sampel dengan sebagian besar menunjukkan hasil anhaemolisis atau bakteri tidak melisiskan sel darah yang terkandung dalam media. Pada sampel C5 ditemukan adanya β -hemolisis, hal ini disebabkan karena bakteri menghasilkan eksotoksin yang mampu melisiskan sel darah merah pada media BAP sehingga terbentuknya zona bening (hemolisis) di sekitar pertumbuhan koloni. Sedangkan pada sampel C8 dan C10 dinyatakan steril karena tidak ditemukan pertumbuhan koloni bakteri.

Pada media Mac Conkey Agar mengandung garam empedu dan kristal violet yang mampu menghambat pertumbuhan dari bakteri Gram positif (Waluyo,2010). Hal ini

menyebabkan tidak semua bakteri dapat tumbuh dengan baik sehingga media ini dapat digunakan secara khusus untuk mengidentifikasi bakteri Gram negatif. Hasil kultur dari media ini hanya ditemukan satu pertumbuhan koloni bakteri (Sampel D13).

Interpretasi akhir identifikasi bakteri

Peneliti menyimpulkan bahwa bakteri uji pada sampel D13 adalah *Klebsiella sp.*, hal ini didasarkan hasil kultur, pewarnaan Gram, dan reaksi biokimia. Hasil yang didapatkan dibandingkan dengan ciri bakteri *Klebsiella sp.* dalam literatur dan karakteristik reaksi biokimia dari Enterobacteriaceae.

Reaksi biokimia dari Enterobacteriaceae

Species	Indol	Methyl Red	Voges Proskauer	Citrat	TSIA	Fermentasi Glukosa	Fermentasi Sukrosa	Fermentasi Laktosa	Fermentasi Maltosa
<i>Escherichia coli</i>	+	+	-	-	-	+ / Gas	+	+	+
<i>Klebsiella sp.</i>	-	-	+	+	-	+ / Gas	+	+	+
<i>Salmonella sp.</i>	-	+	-	+	+	+ / Gas	-	-	+
<i>Shigella sp.</i>	-	+	-	-	-	+	-	-	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	+	-	+	+	+ / Gas	+	-	+

Sumber: Connie et al.2011. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. fourth edition. W.B. Saunder company

Klebsiella sp. adalah bakteri batang Gram negatif, panjang-pendek, berpasangan atau berderet, tidak berspora, tidak bergerak dan berkapsul. Jika tumbuh pada media sederhana, dapat membentuk koloni yang mukoid. Pada Mac Conkey Agar akan tampak koloni besar, mucoid, cembung dan berwarna merah muda jika koloni ini diambil dengan ose akan kelihatan seperti benang (Soemarno,2000).

Uji saring (Screening) ESBL

Uji saring (screening) terhadap enzim ESBL adalah uji awal untuk mengetahui adanya enzim beta lactamase yang diproduksi oleh bakteri. Uji ini dilakukan dengan metode difusi cakram (Disc diffusion method) menggunakan media MHA (Muller Hinton Agar) yang telah diinokulasi dengan suspensi bakteri dengan standard kekeruhan 0,5 Mc

Farland. Antibiotik yang digunakan pada uji ini adalah antibiotik golongan β -lactam spektrum yang diperluas (sefalosporin generasi ketiga) untuk mengetahui adanya resistensi dari bakteri terhadap antibiotik ceftazidime dan ceftriazone.

Berdasarkan hasil Uji saring atau screening ESBL bakteri *Klebsiella sp.* menghasilkan diameter zona hambat pada antibiotik ceftazidime 4 mm dan tidak ditemukan adanya zona hambat pada disc antibiotik ceftriazone. Hasil tersebut kemudian dibandingkan dengan standar CLSI 2014 dimana antibiotik ceftriazone resisten jika terbentuk zona diameter ≤ 25 mm dan ceftazidime ≤ 22 mm. Dapat disimpulkan bahwa bakteri *Klebsiella sp.* resisten terhadap kedua antibiotik tersebut karena tidak mampu menghambat pertumbuhan bakteri.

Uji Double Disk Sinergy Test

Double Disk Sinergy Test merupakan uji yang digunakan untuk mendeteksi adanya ESBL yang diproduksi oleh bakteri dengan menggunakan amoksisilin asam klavulanat sebagai beta lactam inhibitor. Metoda ini digunakan untuk *Escherichia coli*, *Klebsiellapneumoniae* dan *Klebsiella oxytoca* (Clinical and Laboratory Standards Institute.,2014).

Adanya peningkatan zona inhibisi kearah antibiotik yang mengandung β -lactama inhibitor merupakan indikasi adanya suatu ESBL. Hal ini dikarenakan β -lactama inhibitor berdifusi kedalam media dan akan mendeteksi adanya enzim betalaktamase disekitar antibiotik ceftriazone atau ceftazidime yang ditandai dengan terbentuknya zona.

Uji DDST yang dilakukan pada bakteri uji *Klebsiella sp.* menunjukkan peningkatan zona hambatan kearah disc antibiotik amoksisilin klavulanat. Hal ini mengindikasikan adanya produksi ESBL oleh bakteri uji.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil identifikasi bakteri Gram negatif ESBL pada ruang NICU RSUD Prof Dr. W. Z. Johannes Kupang, ditemukan hanya satu bakteri Gram negatif yakni *Klebsiella sp.*, dan bakteri ini memproduksi ESBL.

REFERENCES

- Alatas F, Satari H, Chair I, Rohsiswatmo R, Munasir Z, Windiastuti E. 2007. Gambaran Epidemiologi infeksi nosokomial aliran darah pada bayi baru lahir. *Sari Pediatri*
- Al-Zahrani, A.J., and Akhtar, N. 2005. Susceptibility Patterns of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated in a Teaching Hospital. Departement of Microbiology, College of Medicine, King Faisal University, Dammam, Saudi Arabia. *Pakistan J. Med. Res.* Vol. 44, No 2
- Asrining Surami.2003. Perawatan bayi risiko tinggi. Jakarta: EGC.
- Brooks JF, Carrol CV, Butel JS, Morse SA.2007. *Jawetz melnick & adelbergs Medical Microbiology* .24th ed. San Fransisko: McGraw-Hill Companies.
- Brunton LL, Goodman & Gilman's. 2006. *The pharmacological Basis of Therapeutics*.11th ed. McGraw-Hill.
- Bush, K., Jacoby, G.A.2010. Updated Functional Classification of β - Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:3:969-976.
- Cappucino, J.G., and N. Sherman.2005. *Microbiology: A Laboratory Manual*. The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc. California USA. P.127-148
- Carol.A .2007. Firs Generation of Cephalosporine: summary of the first international symposium. *J Antimicrob Chemother. Clin Microbiol Rev*; 14:933-951
- CLSI M100-S24 - *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 2014.
- Connie et al.2011. *Textbook of Diagnostic Microbiologi*. fourth edition.W.B. Saunder company
- Danny Luhulima. 2011. *Aspek Laboratorium Extended Spectrum Beta Lactamase*. Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- David L. Paterson, Robert A. Bonomo. 2005. Extended-Spectrum β -lactamase: Clinical Update. American Society for Microbiology
- Dakh F. Mutation frequency of non ESBL phenotype SENTRY (AsiaPacific) Isolates of *Klebsiella Pneumoniae* Conversion to an ESBL Positive Phenotype. Queensland University of Technology School of Life Sciences. 2008:305-11
- Duttaroy B, Mehta S .2005. Extended spectrum β -lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 48(1): 45-48
- Elena, S.F., Whittam, T. S., Winkworth C. L., Riley M. A., and Lenski, R.E., 2005. Genomic Divergence of *Escherichia coli* strains: Evidence for Horizontal Transfer and Variation in Mutation Rates. *International Microbiology* 8:271-78.
- Erin. 2014. Kualitas Mikrobiologi Udara di Inkubator Unit Perinatologi RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

- EUCAST *guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*. Version 1.0, 2013.
- Goodman & Gilman. 2008. *Dasar Farmakologi terapi*. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta: EGC.
- Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elisabeth. 2007. *Farmakologi dan terapi* 5th ed. Jakarta: Balai penerbit FKUI.
- FKUI. 2009. *Disentri Ilmu Kesehatan Anak*. Jilid II. Cetakan ke-II. Jakarta
- Fuda CCS, Fisher JF, Mobashery A. Betalactam resistance S. aureus the adaptive resistance plasmid genome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2005; p 215-9
- Istiantoro, Yati H dan Gan, Vincent HS. Penisilin, Sefalosporin dan betalaktam lainnya. Dalam: Ganiswara, Sulista G, editor. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 2007. Hal. 664-93
- Jawetz. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick and Adelberg, Ed.23*, Translation of Jawetz, Melnick and Adelberg *Medical Microbiology*, 23thEd. Alih Bahasa oleh Hartanto, H., et al. Jakarta: EGC
- Jeyamohan, Dharsini. Angka prevalensi infeksi nosokomial pada pasien luka operasi pasca bedah di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Medan dari bulan April sampai September 2010. Universitas Sumatera Utara
- Waluyo Lud. 2010. *Teknik metode dasar dalam Mikrobiologi*. Universitas Muhammadiyah Malang
- Kemkes RI, 2011. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/Xii/2011. Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik
- Kurniawan A, Triratna S, Riyanto D, Theodorus. Angka kejadian dan pola kuman infeksi nosokomial pada penderita di ruang perawatan intensif anak RSMH Palembang. *JKK*. 2009;41:2686-94
- Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, Leblanc DJ. *Oral Microbiology and Immunology*. ASM Press Washington, 2006.p 415-9.
- Mayasari, E. 2005. *Pseudomonas aeruginosa: Karakteristik, Infeksi dan Penanganan*. Medan: Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Hal. 4-12
- Melzer, M. and I. Perersen, 2007. Mortality following bacteraemic infection caused by Extended Spectrum β Lactamases (ESBL) producing *Escherichia coli* compared to non ESBL producing *Escherichia coli*. *J infect.*, 55: 254-259
- Maurizio S. 2011. Characterization of Clinical Isolates of Enterobacteriaceae from Italy by the BD Phoenix Extended - Spectrum beta - Lactamase Detection Method
- Mitchell J. 2010. Utility of NCCLS Guidelines for Identifying Extended-Spectrum beta Lactamases in Non *Escherichia coli* and Non *Klebsiella* sp. of Enterobacteriaceae Ni Putu Aryadnyani. 2012.

- Peningkatan Waktu Fermentasi Kombucha Tea Meningkatkan Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri Escherichia Coli Penghasil Extended Spectrum Beta Lactamases (Esbl) Secara In Vitro. Program Pascasarjana Universitas Udayana: Denpasar
- Norman, L. 2005. Biochemical Test for Identifying Unknowns. MCB 2010 Course Website.<http://web.fccj.edu/~Inorman/unknowns.htm?index=2#top> [diakses Juli 2015].
- Guidelines on susceptibility of antibiotic resistant Enterobacteriaceae due to extended spectrum β -lactamases (ESBL). Canadian External Quality Assurance Advisory Groups on Antimicrobial Resistance (CEQA- AGAR) and Bureau of Microbiology; Health Canada, December 1999
- Harley-Prescott. 2002. *Laboratory Exercises in Microbiology*. Fifth Edition. The McGraw-Hill Companies.
- Pelczar, M.J. and E. C. S. Chan.2005. Dasar-dasar Mikrobiologi, Jilid 1. Ratna Siri Hadioetomo, Teja Imas, S. Sutarmi jitosomo, Sri Lestari Angka, penerjemah. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia. Hal.81-91
- Peterson DL, Bronomo RA. Extended Spectrum Beta LactamaseL: clinical update. *ClinMycrbiol Rev*.2005: 18(4): p 657-86
- Pratiwi, S.T., 2008, *Mikrobiologi Farmasi*, 190-192, Jakarta, Erlangga.
- Radji, M. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- RSIA Bunda.NICU/PICU. <http://www.bunda.co.id/rsiabundajakarta/nicu.php>. Diakses pada tanggal 10 mei 2015.
- Serefhanoglu, K., Turan, H., Timurkaynak, F.E., and Arsian, H. 2009. Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing E. coli and K. pneumonia: Risk n Factors for Multidrug-Resistance. Baskent University, Medical Faculty, Departement of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara/Turkey. The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing. All Rights Reserved.
- Sartika. 2013. Isolasi *Staphylococcus aureus* pada mukosa hidung perokok dan bukan perokok pada buruh di makasar. Fakultas kedokteran universtas hasanudin Makasar
- Sharma J, Meera S, Palap R. 2009. Detection of TEM and SHV in Escherichia Coli and Klabisella Pneumonia Isolates in a Tertiary Care Hospital from India. *Indian Journal Med Res*. 132: 332-336
- Sianturi P, Hasibuan B, Lubis B, Azlin E, Tjipta G. Gambaran pola resistensi bakteri di unit perawatan neonates. *Sari Pediatri*. 2013;13:431-6

- Wilianti.2009. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Salurun Kemih Pada Bangsa Indonesia Penyakit Dalam di RSUD DR. Kariadi Semarang. Karya Tulis Ilmiah. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang
- Winarto. Prevalensi Kuman ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase) dari Material Darah di RSUP Dr. Kariadi Tahun 2004-2005. Semarang: Media Medika Indonesia. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2009; 260 – 267