



Gambaran Infeksi yang Disebabkan Oleh Bakteri Penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* di RSUP. Dr. M. Djamil Padang Tahun 2022-2023

Larasati¹, Roslaili Rasyid², Yustini Alioes³

¹ S1 Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25166, Indonesia

² Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Meningkatnya kejadian resistensi antimikroba terutama dari bakteri penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) masih menjadi masalah global yang signifikan karena menyebabkan kegagalan terapi yang berujung meningkatnya mortalitas dan morbiditas.

Objektif: Penelitian bertujuan untuk mengetahui gambaran distribusi frekuensi dan pola sensitivitas bakteri penghasil ESBL di RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun 2022-2023

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif menggunakan data sekunder hasil uji sensitivitas bakteri penghasil ESBL terhadap beberapa antimikroba dengan menggunakan alat VITEK-2 Compact yang diidentifikasi dari spesimen pasien di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*

Hasil: Penelitian ini menemukan 1.997 bakteri penghasil enzim ESBL dengan jumlah terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae* (52,83%) diikuti *Escherichia coli* (46,97%). Spesimen dengan kasus infeksi akibat bakteri penghasil ESBL paling banyak ditemukan pada sputum dengan 955 isolat, urin 470 isolat, dan pus 273 isolat. Kasus infeksi akibat bakteri penghasil ESBL terbanyak ditemukan di ruang rawatan penyakit dalam sebesar 47,82%. Setiap spesies memiliki gambaran sensitivitas yang berbeda terhadap beberapa antibiotik. *Klebsiella pneumoniae* masih sensitif terhadap antibiotik meropenem, amikasin, ertapenem, dan sefoxitin. *Escherichia coli* masih sensitif terhadap antibiotik amikasin, meropenem, sefaperason-sulbaktam, ertapenem, nitrofurantonin, dan tigesiklin.

Kesimpulan: Infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil ESBL perlu menjadi perhatian karena semakin meningkat, penelitian secara berkala perlu dilakukan untuk mengetahui pola sensitivitas bakteri ESBL dalam rangka mengurangi kejadian resistensi.

Kata kunci: Beta-Laktam, Antibiotik, Sensitivitas, Resistensi, Karbapenem.

Abstract

Background: The rise of antimicrobial resistance, particularly from *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL)-producing bacteria poses a significant global health challenge as it frequently causes the failure of empirical antibiotic therapy leading to morbidity and mortality.

Objective: This study aimed to describe the frequency distribution and the sensitivity of ESBL-producing bacteria to several antimicrobials at RSUP. Dr. M. Djamil Padang 2022-2023

Methods: This was a descriptive study with a retrospective approach using data collection of the results of the sensitivity test of ESBL-producing bacteria to several antimicrobials using the VITEK-2 Compact tool that was identified from patient specimens at the Microbiology Laboratory of Dr. M. Djamil Hospital Padang. The samples were taken using *total sampling technique*.

Results: This study found 1,997 ESBL producing bacteria with the highest frequency was *Klebsiella pneumoniae* (52,83%) followed by *Escherichia coli* (46,97%). The most specimens with case infection due to ESBL-producing bacteria were found in sputum with 955 isolates, urine with 470 isolates, and pus 273 isolates. The most cases infection due to ESBL-producing bacteria were found in the internal medicine ward (47,82%). Each species has a different pattern of sensitivity to several antimicrobial. *Klebsiella pneumoniae* is still sensitive to meropenem, amikacin, ertapenem, and cefoxitin. *Escherichia coli* was still sensitive to amikacin, meropenem, cefoperazone-sulbactam, ertapenem, nitrofurantoin, and tigesiklin.

Conclusion: Infections caused by ESBL-producing bacteria need to be considered as their frequency is increasing. Therefore, periodic research is needed to determine the pattern of antibiotic sensitivity in these bacteria with the aim of reduce the level of antimicrobial resistance.

Keyword: Beta-Lactam, Antibiotic, Sensitivity, Resistance, Carbapenem

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Bakteri penghasil enzim Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) merupakan mutasi dari enzim beta-laktamase yang kejadian infeksiusnya terus meningkat. Enzim ESBL banyak dihasilkan oleh famili Enterobacteriaceae.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Gambaran frekuensi distribusi bakteri ESBL berdasarkan jenis spesies, jenis spesimen, ruang rawatan, dan pola sensitivitas terhadap beberapa antibiotik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282213157911

E-mail: larass747@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: July 24th, 2024

Revised: September 15th, 2026

Available online: September 30th, 2026

Pendahuluan

Antibiotik beta laktam merupakan salah satu antibiotik yang paling sering diresepkan di klinik terutama untuk mengobati infeksi akibat bakteri gram negatif. Antibiotika golongan beta laktam bersifat bakterisid yang dapat membunuh bakteri dengan menghambat reaksi transpeptidase pada sintesis dinding sel sehingga menyebabkan ketidakseimbangan osmotik yang berujung terjadinya lisis. Golongan antibiotik beta laktam adalah penisilin, sefalosporin, monobaktam, dan inhibitor enzim beta laktamase.¹

Beta laktamase adalah enzim yang dapat memutus cincin beta laktam dari antibiotik golongan penisilin dan sefalosporin sehingga kemampuan antibiotik obat tersebut hilang. Seiring dengan perkembangan zaman, enzim ini bermutasi menjadi beta laktamase spektrum luas yang disebut *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL).² Enzim ESBL memiliki aktifitas enzimatik lebih kuat sehingga dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap penisilin, sefalosporin generasi 1,2, dan 3 serta aztreonam. Enzim ESBL banyak dihasilkan oleh famili *Enterobacteriaceae* terutama *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.³

Resistensi antibiotika terjadi ketika mikroba seperti bakteri dan virus menjadi tidak sensitif terhadap obat yang biasa digunakan. Salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi adalah penggunaan antibiotika yang tidak rasional.⁴ Berbagai studi menyatakan bahwa 40-60% antibiotika digunakan secara tidak tepat untuk penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan obat. Peningkatan signifikan juga terjadi pasca pandemi COVID-19 karena penggunaan antibiotik untuk mengobati infeksi sekunder.⁵ Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam secara luas juga diduga menjadi penyebab utama terjadinya mutasi sehingga meningkatkan kemunculan bakteri ESBL.

Prevalensi penyebaran infeksi ESBL telah meningkat sejak tahun 2000 dan menjadi

fenomena di seluruh dunia. Studi mencatat bahwa penyebaran infeksi ESBL lebih banyak terjadi di negara berkembang dibandingkan negara maju.⁶ Hasil penelitian di RSUD Arifin Achmad Kota Pekanbaru pada tahun 2015 menunjukkan ESBL *Klebsiella pneumoniae* sebesar 66.2% dan ESBL *Escherichia coli* sebesar 62.2%.⁷ Hasil penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020 ditemukan 2.855 bakteri penghasil ESBL pada periode 2018-2019.⁸ Hasil penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2015 juga menemukan ESBL tertinggi ditemukan pada tempat rawatan penyakit dalam sebesar 21.1% sedangkan kasus terendah ditemukan pada tempat rawatan urologi sebesar 0.3%. Prevalensi bakteri terbanyak adalah *Klebsiella sp* sebanyak 61.7% sedangkan bakteri paling sedikit adalah *Enterobacter sp* sebanyak 1.9%.⁹

Hasil penelitian di RSUP Dr. Mohammad Husein selama tahun 2013 juga menunjukkan spesimen klinis dari bakteri penghasil ESBL dengan jumlah terbanyak adalah pus 25.34%, sputum 24.00%, darah 17.33 %, dan urin 14.67 %.¹⁰ Spesimen tersebut umumnya berasal dari *Intensive care unit* (ICU), hal tersebut mengindikasikan bahwa infeksi bakteri penghasil ESBL dari kelompok *Enterobacteriaceae* kebanyakan terjadi pada pasien dengan imunitas lemah dan *Healthcare Associated Infections* (HAIs). Jenis penyakit infeksi yang ditimbulkannya pun biasanya infeksi berat seperti sepsis dan infeksi pada saluran kemih (ISK).¹⁰

Resistensi antibiotik serta peningkatan kejadian infeksi *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL yang semakin tinggi merupakan masalah global yang serius.¹¹ Menurut data survei nasional yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 2016 ditemukan resistensi bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL sebesar 50-80%.¹² Hal tersebut menjadi tantangan bagi tenaga kesehatan dalam mengobati infeksi nosokomial yang biasanya diobati secara empiris

serta peningkatan biaya perawatan rumah sakit, lamanya perawatan, angka kesakitan, dan kematian.¹³

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas terlihat bahwa peningkatan infeksi ESBL dan resistensi antibiotik masih menjadi masalah kesehatan penting untuk diperhatikan, maka dari itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai gambaran infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil ESBL di RSUP. Dr. M. Djamil Padang dalam upaya untuk mencegah timbulnya dan meluasnya transmisi bakteri resisten di rumah sakit.

Metode

Jenis Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif untuk mengetahui gambaran infeksi bakteri penghasil ESBL dengan menggunakan data sekunder hasil uji sensitivitas antibiotik di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Populasi penelitian ini adalah seluruh hasil uji sensitivitas menggunakan alat VITEX-2 Compact yang diambil dari spesimen pasien di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 2022-2023. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* yaitu teknik pengambilan sampel dengan semua anggota populasi dijadikan sebagai sampel.

Data sekunder yang diambil berupa hasil uji sensitivitas dari laboratorium mikrobiologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 2022-2023. Data yang diambil berupa nama spesies, jenis spesimen, ruang rawatan, dan hasil uji sensitivitas bakteri terhadap beberapa antimikroba.

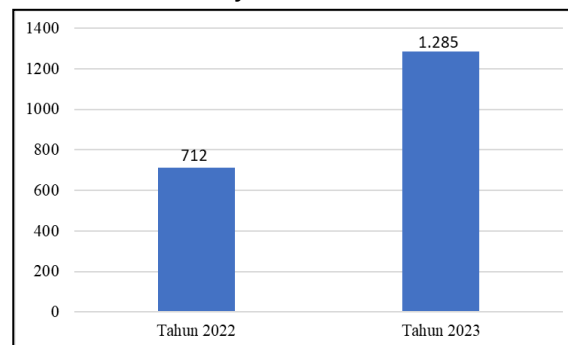
Analisis data yang digunakan yaitu analisis univariat yang bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan distribusi frekuensi dari variabel yang diteliti sebelum dilakukan analisis lebih lanjut dan akan disajikan secara deskriptif berupa tabel distribusi frekuensi.

Penelitian ini telah lolos kaji etik dari komite etik penelitian kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang menurut surat keterangan lolos kaji etik dengan Nomor: DP.04.03/D.XVI.XI/314/2024.

Hasil

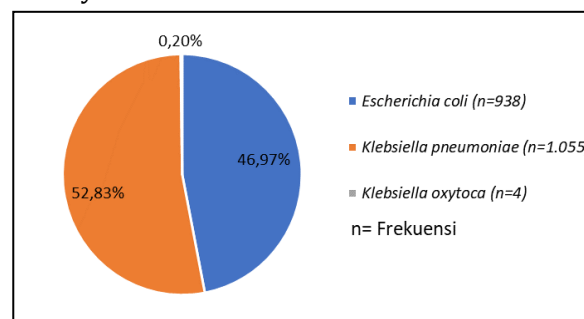
Hasil penelitian yang telah dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan frekuensi bakteri penghasil

enzim ESBL dari Januari 2022 sampai Desember 2023 adalah sebanyak 1.997 bakteri.



Gambar 1. Diagram Frekuensi Bakteri Penghasil ESBL

Gambar 1 menunjukkan frekuensi bakteri penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2022 sebanyak 712 bakteri dan tahun 2023 sebanyak 1.285 bakteri.

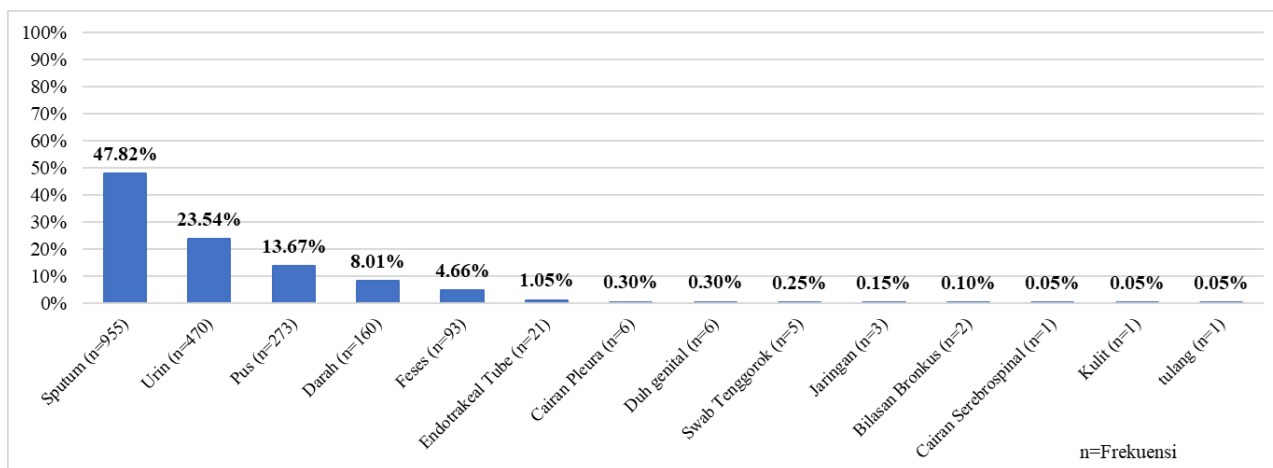


Gambar 2. Diagram Distribusi Frekuensi bakteri ESBL berdasarkan jenis spesies

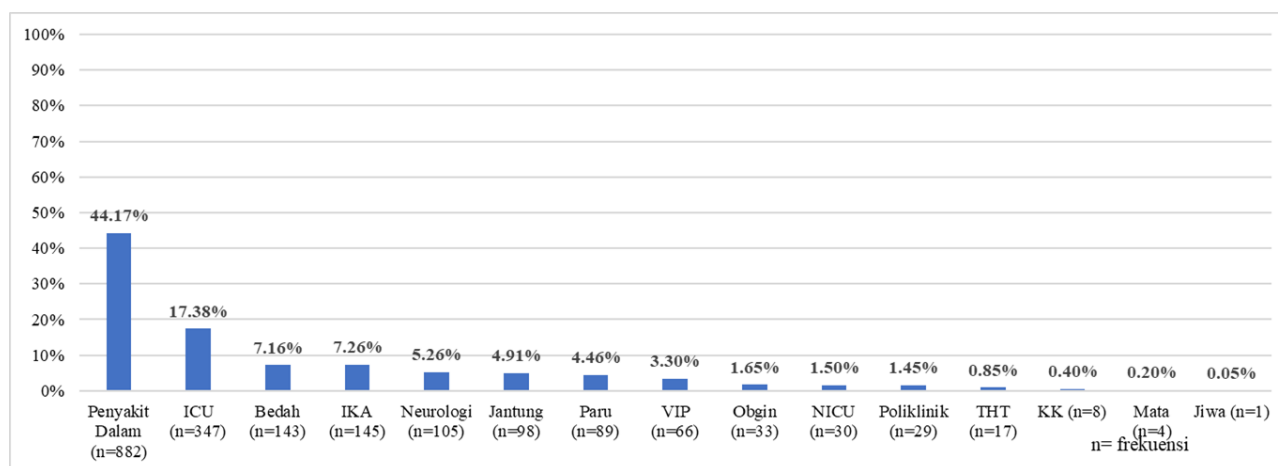
Gambar 2 menunjukan spesies paling banyak adalah *Klebsiella pneumoniae* dengan total 1.055 bakteri (52.38%).

Gambar 3 memperlihatkan distribusi bakteri penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang jumlah terbanyak ditemukan pada spesimen sputum 955 (47.82%), urin 470 (23.54%), dan pus 237 (13.67%). Bakteri penghasil enzim ESBL dengan jumlah terendah ditemukan pada beberapa spesimen, salah satunya spesimen tulang sebanyak 1 isolat (0,05%).

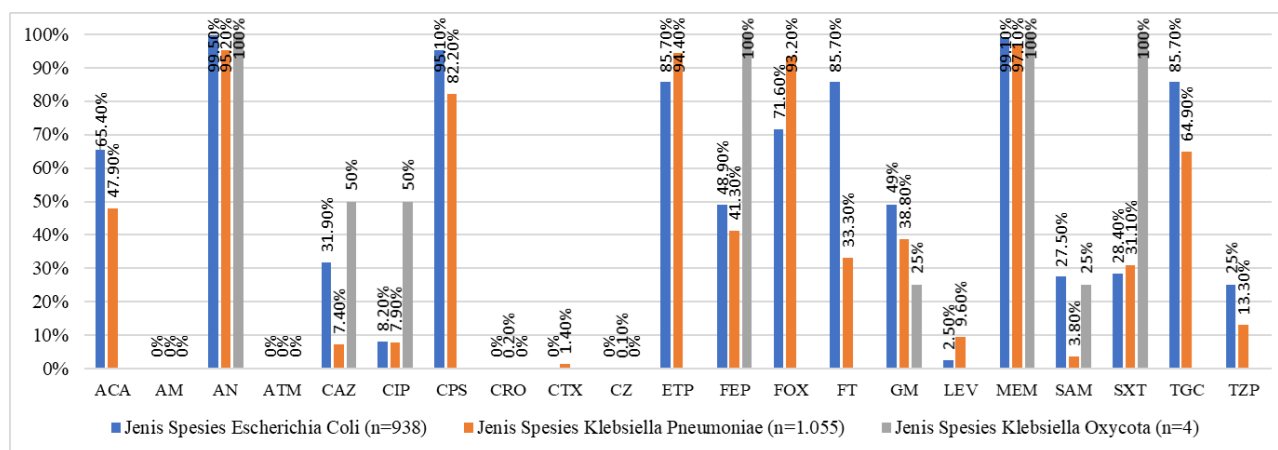
Gambar 4 memperlihatkan distribusi frekuensi bakteri penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan hasil uji sensitivitas berjumlah 1.997, kasus infeksi ESBL paling banyak ditemukan pada ruang rawatan penyakit dalam sebesar 882 (44.17%).



Gambar 3. Diagram Distribusi Frekuensi bakteri ESBL Berdasarkan Jenis Spesimen



Gambar 4. Diagram Distribusi Frekuensi bakteri ESBL Berdasarkan Ruang Rawatan



Gambar 5. Diagram Distribusi Frekuensi Antimikroba yang Masih Sensitif Terhadap Bakteri Penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang 2022-2023

Keterangan: n= Jumlah bakteri, ACA= Amoksisilin/Asam Klavulanat, AM= Ampisilin, AN= Amikasin, ATM= Aztreonam, CAZ= Seftazidim, CIP= Siproflokasasin, CPS= Sefoperason/Sulbaktam, CRO= Seftriakson, CTX= Sefotaksim, CZ= Sefazolin, ETP= Ertapenem, FEP= Sefepim, FOX=Cefoxitin, FT=Nitrofurantoin, GM=Gentamisin, LEV=Levofloksasin, MEM=Meropenem, SAM=Ampisilin/Sulbaktam, SXT= Trimethoprim/Sulfamethoxazole, TGC= Tigesiklin, TZP= Piperasillin/Tazobaktam

Gambar 5 memperlihatkan bahwa bakteri *Escherichia coli* paling sensitif terhadap antibiotik amikasin dan meropenem. *Klebsiella pneumoniae* paling sensitif terhadap antibiotik meropenem dan

amikasin. Pada *Klebsiella oxytoca* antibiotik yang paling sensitif adalah amikasin, meropenem, sefepim, dan sulfametoksazol-trimetoprim.

Pembahasan

Frekuensi Infeksi Bakteri Penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022-2023

Hasil penelitian ini mendapatkan frekuensi infeksi bakteri penghasil Enzim ESBL sebanyak 1.997 pada periode Januari 2022- Desember 2023. Terjadi peningkatan jumlah bakteri ESBL dari tahun 2022-2023 sebesar 80%. Sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1980, bakteri penghasil ESBL memang terus berkembang hingga saat ini. Menurut data epidemiologi, prevalensi bakteri penghasil ESBL di Indonesia mencapai 65%. Beberapa penelitian di berbagai negara di benua asia juga menunjukan prevalensi >60%. Diperkirakan sudah lebih dari 1.5 miliar manusia yang sudah terkolonisasi bakteri ESBL.¹⁴

Peningkatan kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berhubungan. Faktor utama yang berperan adalah penggunaan antibiotik yang tidak rasional, terutama penggunaan antibiotik spektrum luas seperti sefalosporin generasi ketiga dan aztreonam secara berlebihan. Paparan antibiotik tersebut menyebabkan tekanan seleksi yang memungkinkan bakteri dengan gen penghasil ESBL bertahan dan berkembang.^{4,5,11,13}

Selain penggunaan antibiotik, penyebaran bakteri penghasil ESBL juga dipengaruhi oleh perpindahan gen resistensi melalui elemen genetik seperti plasmid. Mekanisme transfer gen secara horizontal memungkinkan penyebaran sifat resistensi antar bakteri Gram-negatif.^{16,18,19} Faktor pasien seperti penyakit kronis, gangguan sistem imun, riwayat penggunaan antibiotik, serta lama perawatan juga meningkatkan risiko kolonisasi dan infeksi bakteri penghasil ESBL.^{13,30}

Penelitian yang dilakukan Ni Luh tahun 2021 di Bali juga menemukan hasil yang serupa pada kenaikan jumlah bakteri ESBL dengan ditemukannya >2.900 isolat. Pandemi COVID-19 menjadi salah satu penyebab terjadinya peningkatan angka resistensi karena pada mayoritas pasien COVID-19 yang dibawa ke rumah sakit banyak menerima antibiotik empiris untuk menghindari infeksi sekunder. Umumnya antibiotik yang diberikan merupakan antibiotik beta laktam ataupun dikombinasikan bersama azitromisin, hal inilah yang menyebabkan meningkatnya kejadian infeksi ESBL akibat dari penggunaan antibiotik secara berlebihan.^{15,16}

Meningkatnya kejadian infeksi bakteri penghasil enzim ESBL juga sebanding dengan

meningkatnya kejadian resistensi antibiotik. Pada negara-negara berkembang seperti Bangladesh, India, dan Pakistan angka kejadian resistensi masih sangat tinggi. Selain akibat penggunaan antibiotik tanpa indikasi dan resep dokter, penggunaan antibiotik secara sembarangan di sector pertanian dan peternakan juga dianggap menjadi salah satu faktor semakin meningkatnya kejadian resistensi antibiotik. Semakin meningkatnya resistensi antibiotik dapat menimbulkan akibat yang fatal, apabila suatu infeksi mengalami kegagalan pengobatan dapat mengakibatkan infeksi yang berkepanjangan, semakin lamanya masa rawat di rumah sakit, dan meningkatnya risiko kematian.¹⁴

Distribusi Frekuensi bakteri ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022-2023 Berdasarkan Jenis Spesies

Hasil penelitian ini mendapatkan jenis spesies bakteri penghasil ESBL paling banyak adalah *Klebsiella pneumoniae* dengan total 1.055 bakteri (52.83%), diikuti *Escherichia coli* dengan total bakteri 938 (46.97%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Fadil di Padang tahun 2020 yang menemukan jenis spesies terbanyak bakteri penghasil ESBL untuk periode 2018-2019 adalah *Klebsiella sp* sebesar 34.1% dan *Escherichia coli* 22.3%.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Resi tahun 2020 di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten juga menunjukkan hasil yang sama dengan total bakteri *Klebsiella pneumoniae* mencapai 42.1% dan *Escherichia coli* mencapai 31.4%.¹⁷

Penelitian yang dilakukan Indrasari tahun 2022 di Surabaya juga menunjukan hasil serupa dengan ditemukannya spesies *Klebsiella pneumoniae* sebagai spesies terbanyak sebesar 44.6%.¹⁶ Sejak ditemukan pada tahun 1980-an, patogen ini menyebar secara cepat ke seluruh dunia dan sekarang menjadi endemik pada grup bakteri yang diisolasi dari infeksi yang berhubungan dengan rumah sakit dan infeksi yang didapatkan dari komunitas. Enzim ESBL berasal dari mutasi gen enzim beta laktamase TEM-1, TEM-2, dan SHV-1 yang banyak ditemukan pada famili Enterobacteriaceae terutama *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*.^{18,19}

Klebsiella pneumoniae adalah salah satu bakteri gram negatif dari famili Enterobacteriaceae yang dapat menghasilkan Enzim ESBL. Karakteristik yang khas dari bakteri ini adalah berbentuk batang dan memiliki kapsul polisakarida besar yang melindungi dirinya dari respon imun host sehingga

meningkatkan patogenitas bakteri dalam menyebabkan infeksi pada manusia. Kapsul tersebut melindungi bakteri dari fagositosis oleh granulosit polimorfonuklear dan mencegah kematian akibat serum bakterisidal. Dinding sel bakteri juga memiliki endotoksin berupa lipopolisakarida kompleks yang dapat menyebabkan demam, leukopenia, perdarahan kapiler, hingga kolaps sirkulasi pada tubuh manusia.^{20,21}

Bakteri *Klebsiella pneumonia* dapat ditemukan dimanapun dan termasuk bakteri oportunistik. Bakteri ini merupakan flora normal yang dapat ditemukan di saluran pencernaan maupun di saluran pernafasan manusia tanpa menimbulkan manifestasi klinis. Dalam kondisi tertentu yang menyebabkan bakteri ini ditemukan di luar saluran pencernaan seperti di saluran kemih, paru-paru, atau aliran darah bisa menyebabkan infeksi pada manusia. Manifestasi klinis infeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae* dapat bersifat ringan hingga berat seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, meningitis, hingga sepsis.^{21,22}

Escherichia Coli juga merupakan bakteri oportunistik yang hidup di saluran pencernaan manusia sebagai flora normal. *Escherichia coli* merupakan spesies bakteri yang paling banyak menyebabkan infeksi saluran kemih dan urosepsis pada manusia. *Escherichia coli* banyak ditularkan melalui jalur fekal-oral serta melalui kontak langsung dengan manusia, hewan, lingkungan, atau melalui konsumsi makanan dan air yang terkontaminasi. Penelitian menunjukkan bahwa 60% infeksi akibat bakteri ESBL *Escherichia coli* disebabkan oleh penularan dari manusia ke manusia, dan 20% akibat konsumsi makanan yang terkontaminasi.²³ Bakteri *Escherichia coli* juga merupakan penyebab utama diare terutama pada anak-anak.

Klebsiella oxytoca merupakan flora normal pada manusia tetapi juga merupakan bakteri oportunistik yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Prevalensi *Klebsiella oxytoca* bervariasi mulai dari 2 hingga 24%, meskipun tidak terlalu banyak tetapi infeksi akibat strain yang memiliki gen resisten terhadap berbagai antibiotik dapat menyebabkan infeksi yang berat terutama pada pasien yang memiliki kekebalan tubuh lemah dengan banyak komorbid. *Klebsiella oxytoca* dapat menyebabkan berbagai infeksi seperti kolitis hemoragik, infeksi saluran kemih, bakterimia hingga endokarditis. Patogenitas

Klebsiella oxytoca diperkuat dengan dihasilkannya sitotoksin sehingga dapat menyebabkan berbagai resistensi antibiotik.²⁴

Distribusi Frekuensi bakteri ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022-2023 Berdasarkan Jenis Spesimen

Hasil penelitian ini menunjukan bahwa distribusi frekuensi bakteri ESBL paling banyak ditemukan pada spesimen sputum sebanyak 955 (47.82%), urin sebanyak 470 (23.54%), dan pus sebanyak 237 (13.67%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Qaedi tahun 2021 di Lampung yang menemukan bakteri ESBL terbanyak pada spesimen sputum sebesar 47.1%, urin 14.7%, dan pus sebesar 8.8%.²⁵ Penelitian yang dilakukan Erlina tahun 2021 di Banjarmasin juga mendapatkan ESBL terbanyak di spesimen sputum sebesar 49% dan urin 13.1%.

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional merupakan salah satu penyebab meningkatnya kejadian resistensi. Penggunaan antibiotika sebagai terapi definitif sebaiknya dilakukan setelah patogen penyebab infeksi berhasil diidentifikasi. Kualitas spesimen yang digunakan untuk identifikasi patogen juga memengaruhi hasil identifikasi, spesimen yang berkualitas buruk dapat menyebabkan kesalahan dalam identifikasi jenis spesies sehingga menyebabkan kesalahan dalam memilih antibiotik untuk uji sensitivitas.²⁶

Sputum merupakan salah satu spesimen yang paling sering diterima di laboratorium mikrobiologi klinis di rumah sakit sebagai sampel yang akan digunakan untuk kultur bakteri. Penelitian yang dilakukan oleh Peng tahun 2020 di Cina juga menyatakan bahwa spesimen yang paling banyak diambil di berbagai rumah sakit di Cina adalah sputum, kemudahan dalam pengumpulan spesimen dan tidak memerlukan banyak alat dan tindakan invasif dibandingkan dengan spesimen lain menjadikan spesimen sputum sebagai salah satu spesimen yang sering diambil diberbagai pelayanan kesehatan.^{16,27}

Tingginya jumlah isolat ESBL pada spesimen sputum dalam penelitian ini berkaitan dengan karakteristik pasien rawat inap di rumah sakit rujukan. Sputum merupakan salah satu spesimen yang sering diperiksa pada pasien dengan gangguan saluran pernapasan karena mudah diperoleh dan tidak memerlukan tindakan invasif.^{16,27} Namun, hasil kultur sputum perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena dapat dipengaruhi oleh kolonisasi flora normal saluran

pernapasan sehingga perlu dikaitkan dengan kondisi klinis pasien untuk membedakan kolonisasi dan infeksi aktif.^{26,27} Pada pasien dengan infeksi saluran pernafasan yang berat yang memerlukan perawatan intensif mungkin dibutuhkan pengambilan spesimen lain diikuti dengan beberapa teknik bedah invasif.²⁷

Penelitian ini juga menemukan bakteri penghasil ESBL juga palingbanyak ditemukan pada spesimen urin dengan jumlah mencapai 23.54%. Urin merupakan cairan steril tetapi ketika manusia mengalami infeksi seperti pada infeksi saluran kemih maka urin akan banyak mengandung bakteri. Penemuan bakteri yang bermakna sebesar $>10^5$ /mL urin porsi tengah merupakan baku emas dalam menegakan diagnosis infeksi saluran kemih. *Escherichia coli* merupakan salah satu patogen yang menyebabkan >95% kejadian infeksi saluran kemih. Spesimen urin mudah diperoleh tetapi penanganan spesimen setelah pengumpulan mulai dari pengiriman sampai penyimpanan perlu diperhatikan karena jika tidak sesuai akan mengakibatkan perubahan pada komposisi urin sehingga menyebabkan hasil positif palsu.²⁸

Distribusi Frekuensi bakteri ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022-2023 Berdasarkan Ruang Rawatan

Hasil penelitian mengenai distribusi frekuensi bakteri ESBL didapatkan bahwa kasus terbanyak ditemukan di ruang rawatan penyakit dalam sebesar 882 (44.17%) dan ICU sebesar 347 (17.38%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Duilla di Padang yang menemukan bakteri ESBL sebesar 71.5% di ruang rawatan penyakit dalam.⁹ Penelitian Indrasari tahun 2022 di Surabaya juga menunjukkan hasil serupa yang menemukan kasus infeksi terbanyak di ruang penyakit dalam sebesar 30.6% dan ruang ICU sebesar 27.4%.^{9,16,29}

Tingginya kejadian bakteri penghasil ESBL pada ruang rawatan penyakit dalam dapat berkaitan dengan karakteristik pasien yang dirawat. Pasien penyakit dalam umumnya memiliki penyakit penyerta seperti diabetes melitus, penyakit ginjal, keganasan, atau kondisi imunosupresi yang meningkatkan risiko infeksi bakteri yang resisten. Selain itu, lama perawatan dan paparan antibiotik sebelumnya juga dapat meningkatkan tekanan seleksi sehingga mendukung kolonisasi bakteri penghasil ESBL.^{13,30}

Bakteri penghasil ESBL dapat menyebabkan berbagai resistensi pada berbagai antibiotik khususnya golongan penisilin, sefalosporin, dan aztreonam. Gen pengkode resisten umumnya terletak di plasmid yang dapat bergabung dengan gen resistensi lain, akibatnya dapat menyebabkan resistensi pada antibiotik golongan lain seperti aminoglikosida, sulfonamide, kloramfenikol, dan fluorokuinolon. Hasil penelitian ini menunjukkan kejadian infeksi bakteri penghasil ESBL pada angka yang tinggi di ruang rawatan ICU yaitu sebesar 17.38%.

Ruang *Intensive Unit Care* (ICU) adalah ruang rawatan rumah sakit yang dirancang khusus untuk merawat pasien yang mengalami kondisi medis berat yang membutuhkan pengawasan ketat dan perawatan intensif. Pasien yang dirawat di ICU memiliki resiko tinggi terhadap infeksi nosokomial seperti pneumonia, sepsis, bahkan infeksi saluran kemih. Besarnya angka kejadian ESBL bisa terjadi karena tingginya prosedur dan tindakan invasif yang dilakukan pada pasien, selain itu semakin lama masa rawat pasien akibat kegagalan pengobatan juga memberikan peluang besar bagi galur resisten menyebar ke orang lain sehingga meningkatkan kejadian infeksi bakteri ESBL.³⁰

Distribusi Frekuensi Antibiotik yang Masih Sensitif Terhadap Bakteri Penghasil ESBL di RSUP Dr. M. Djamil Padang 2022-2023

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa antibiotik yang paling sensitif pada bakteri *Escherichia coli* adalah meropenem, amikasin, sefaperason-sulbaktam, ertapenem, nitrofurantonin dan tigesiklin. Pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*, antibiotik yang masih sensitif adalah meropenem, amikasin, ertapenem, dan cefoxitin. Pada bakteri *Klebsiella oxytoca*, antibiotik yang masih sensitif adalah amikasin, meropenem, sefepim, dan sulfametoksazol-trimetoprim. Interpretasi sensitivitas antibiotik pada penelitian ini didasarkan pada hasil uji kepekaan antibiotik menggunakan sistem VITEK-2 Compact.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Resi tahun 2020 di Jawa Tengah yang menemukan angka sensitivitas tinggi untuk antibiotik meropenem, nitrofurantoin, dan fosfomisin terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.¹⁷ Penelitian lain oleh Suci tahun 2020 juga menunjukkan hasil yang sama dengan ditemukannya karbapenem dan amikasin yang memiliki angka sensitivitas yang baik

terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* dengan angka sensitivitas diatas 95%.³¹

Perbedaan pola sensitivitas pada setiap spesies menunjukkan bahwa bakteri memiliki mekanisme resistensi yang berbeda sehingga pemilihan antibiotik harus berdasarkan identifikasi spesies dan hasil uji kepekaan antibiotik.^{17,31,32} Rendahnya sensitivitas terhadap antibiotik tertentu menunjukkan kemungkinan peningkatan resistensi pada isolat bakteri penghasil ESBL. Kondisi ini perlu menjadi perhatian karena dapat menyebabkan keterbatasan pilihan terapi. Namun, interpretasi antibiotik dengan sensitivitas rendah perlu mempertimbangkan juga jumlah isolat yang dilakukan pengujian.^{11,13,40}

Meropenem merupakan antibiotik spektrum luas dari golongan karbapenem yang aktif terhadap sebagian besar bakteri gram positif dan gram negatif sehingga cukup sering digunakan sebagai terapi empiris sebelum patogen penyebab infeksi diidentifikasi. Meropenem menunjukkan spektrum yang lebih luas secara *in vitro* sehingga masih menjadi salah satu pilihan utama dalam mengobati infeksi akibat bakteri penghasil enzim ESBL yang sudah mengalami resistensi terhadap banyak antibiotik beta laktam.³²

Ertapenem merupakan antibiotik golongan karbapenem yang memiliki spektrum luas seperti meropenem dan imipenem. Karbapenem memiliki susunan cincin beta laktam yang sedikit berbeda dengan kelompok antibiotik beta laktam lainnya sehingga tidak mudah dihidrolisis oleh enzim beta laktamase. Di Eropa, ertapenem dijadikan pilihan terapi dalam mengobati infeksi intra-abdominal dan pneumonia yang didapatkan dari komunitas. Di Amerika Serikat, ertapenem dijadikan pilihan terapi untuk pengobatan infeksi saluran kemih kompleks dan beberapa infeksi kulit. Kombinasi ertapenem dengan murepavadin memiliki efektifitas yang baik dalam melawan pneumonia nosokomial (HAPs) dan *Ventilator Associated Pneumonia* (VAPs).³³

Amikasin adalah antibiotik yang memiliki spektrum aktivitas terluas di golongan aminoglikosida dan merupakan turunan semisintesis dari kanamisin. Amikasin memiliki aktivitas yang baik dalam melawan sebagian besar basil gram negatif terutama dari famili Enterobacteriaceae. Penggunaan amikasin yang dikombinasikan dengan antibiotik lain seperti penisilin atau karbapenem dapat memiliki efek

yang baik melawan beberapa bakteri gram positif.³⁴

Kombinasi sefoperazon-sulbaktam sebagai pengobatan infeksi bakteri penghasil ESBL pada penelitian ini juga menunjukkan angka yang tinggi. Sefoperazon merupakan antibiotik spektrum luas dari golongan sefalosporin generasi ketiga. Penggunaan tunggal antibiotik ini sudah tidak efektif melawan bakteri dari famili Enterobacteriaceae dan Enterobacter sehingga biasanya digunakan bersamaan dengan antibiotik lainnya sebagai terapi kombinasi seperti salah satunya dengan antibiotik sulbaktam.³⁵

Sulbaktam adalah antibiotik semisintetik dari beta laktamase inhibitor. Sulbaktam mampu menghambat aktivitas hidrolitik dari TEM-1, TEM-2, dan SHV-1 bahkan beta laktamase spektrum luas yang dimediasi plasmid seperti CTX-M-1. Sulbaktam dikombinasikan dengan sefoperazon akan meningkatkan aktivitas sefoperazon dalam melawan enzim beta laktamase, meskipun belum ada kriteria *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) tetap untuk kombinasi sefoperazon-sulbaktam dalam melawan bakteri famili Enterobacteriaceae, dalam penelitian *in vitro* dan penerapannya saat ini sering menggunakan rasio tetap (2:1) untuk sefoperazon dan sulbaktam.³⁶

Pada penelitian ini, nitrofurantoin menunjukkan aktivitas terhadap isolat *Escherichia coli* penghasil ESBL. Namun, hasil tersebut tidak dapat digeneralisasikan terhadap seluruh bakteri penghasil ESBL karena setiap spesies memiliki pola resistensi yang berbeda. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa sensitivitas nitrofurantoin lebih baik pada isolat ESBL-*Escherichia coli* dibandingkan beberapa bakteri gram-negatif lainnya, sehingga penggunaannya perlu mempertimbangkan jenis bakteri penyebab infeksi dan lokasi infeksi. Saat ini nitrofurantonin digunakan sebagai pilihan utama dalam mengobati infeksi saluran kemih sebagai pencegahan meningkatnya resistensi karbapenem akibat penggunaan yang terlalu sering.^{37,41}

Tigesiklin juga menunjukkan hasil yang cukup baik pada penelitian ini terhadap bakteri *Escherichia coli*. Tigesiklin merupakan antibiotik semisintetik dari golongan glisilsiklin yang memiliki aktifitas yang baik dalam melawan bakteri gram positif maupun negatif, meskipun saat ini kejadian resistensi terhadap tigesiklin mulai meningkat, tigesiklin masih efektif

digunakan untuk melawan infeksi pada famili Enterobacteriaceae dan dijadikan sebagai pilihan pengobatan terakhir untuk melawan patogen bakteri *Multidrug Resistance* (MDR) terutama yang sudah resisten dengan antibiotik karbapenem.³⁸

Sulfametoksazol-trimetoprim menunjukkan sensitivitas yang baik terhadap *Klebsiella oxytoca*. Studi yang membahas mengenai pengobatan akibat infeksi *Klebsiella oxytoca* tidak terlalu banyak namun beberapa antibiotik yang biasa digunakan adalah meropenem, piperasiline-tazobaktam dan antibiotik golongan non-beta-laktam seperti amikasin, tigesiklin, dan sulfametoksazol-trimetoprim sesuai dengan tingkat keparahan penyakit. Sulfametoksazol-trimetoprim juga menjadi pilihan utama dalam pengobatan sistitis dan pielonefritis.³⁹

Dalam beberapa tahun terakhir peningkatan bakteri penghasil infeksi ESBL juga menyebabkan resistensi terhadap antibiotik terutama golongan karbapenem. Kejadian resisten pada golongan karbapenem mulai meningkat secara global dan menimbulkan masalah baru dalam menemukan pengobatan untuk infeksi akibat patogen yang sudah resisten, meskipun saat ini di Indonesia karbapenem masih menunjukkan angka sensitivitas yang baik dalam melawan bakteri ESBL tetapi tetap perlu dilakukan penelitian secara berkala mengenai gambaran pola sensitivitas antibiotik di berbagai rumah sakit di Indonesia sebagai data pendukung dalam menentukan pilihan terapi yang tepat untuk mengobati pasien.

40

Selain antibiotik dengan sensitivitas yang tinggi, pada penelitian ini juga ditemukan beberapa antibiotik dengan sensitivitas rendah hingga 0%. Nilai tersebut menunjukkan rendahnya tingkat kepekaan isolat bakteri terhadap antibiotik tertentu. Namun, hasil ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati dengan mempertimbangkan jumlah isolat yang diuji pada masing-masing antibiotik serta karakteristik resistensi setiap spesies bakteri. Oleh karena itu, antibiotik dengan sensitivitas rendah tidak dapat langsung disimpulkan tidak memiliki aktivitas terhadap seluruh bakteri penghasil ESBL tetapi perlu mempertimbangkan jenis bakteri, jumlah isolat yang diuji, serta karakteristik resistensi masing-masing spesies.^{11,13,42}

Simpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa frekuensi bakteri penghasil ESBL di RSUP dr. M. Djamil Padang pada periode 2022-2023 ditemukan sebanyak 1.997 bakteri, dengan spesies terbanyak adalah spesies *Klebsiella pneumoniae* dengan total 1.055 bakteri (52.83%), diikuti oleh *Escherichia coli* dengan total 938 bakteri (46.97%). Pola distribusi frekuensi bakteri penghasil ESBL berdasarkan jenis spesimen ditemukan paling banyak pada spesimen sputum sebesar 955 (47.82%), urin sebesar 470 (23.54%), dan pus sebesar 273 (13.67%). Kasus infeksi bakteri penghasil ESBL ditemukan di ruang rawatan penyakit dalam sebanyak 882 (44.17%). *Escherichia coli* masih sensitif terhadap antibiotik amikasin, meropenem, sefaperason-sulbaktam, ertapenem, dan tigesiklin. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* masih sensitif terhadap antibiotik meropenem, amikasin, ertapenem, dan cefoxitin. Seluruh bakteri penghasil Enzim ESBL sudah resisten terhadap antibiotik ampicilin dan aztreonam.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada rekan peneliti, dosen pembimbing, seluruh responden, dan semua pihak yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Biutifasari V. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL). *Oceana Biomed J.* 2018;1(1):1-11. doi:10.30649/obj.v1i1.3.
2. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10):e01076-18. doi:10.1128/AAC.01076-18.
3. Sloan C, Edwards CJ. Extended spectrum beta-lactamase. In: Chin RL, Frazee BW, Coralic Z, editors. *Emergency management of infectious diseases*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2018. p. 552-5. doi:10.1017/9781316597095.078.
4. Gashaw M, Berhane M, Bekele S, Kibru G, Teshager L, Yilma Y, et al. Emergence of high drug resistant bacterial isolates from patients with health care associated infections at Jimma University Medical Center: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:138. doi:10.1186/s13756-018-0431-0.
5. Woo DA, Schulze KA, McGuire MK. The effect of COVID-19 on antibiotic resistance. *Pac J Health.* 2023;6(1):Article 12. doi:10.56031/2576-215X.1039.
6. Quan J, Dai H, Liao W, Zhao D, Shi Q, Zhang L, et al. Etiology and prevalence of ESBLs in adult community-onset urinary tract infections in East China: a prospective multicenter study. *J Infect.* 2021;83(2):175-81. doi:10.1016/j.jinf.2021.06.004.
7. Anggraini D, Sholihin UH, Savira M, Djojogugito FA, Irawan D, Rustam RP. Prevalensi dan pola sensitivitas Enterobacteriaceae penghasil ESBL di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *J Kedokt Brawijaya.*

- 2018;30(1):47-52. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.9.
8. Fadil M, Rasyid R, Hidayat M. Gambaran sensitivitas bakteri penghasil enzim ESBL terhadap beberapa antimikroba di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 2018-2019. *J Ilmu Kesehat Indones*. 2021;2(2):87-94. doi:10.25077/jikesi.v2i2.448.
9. Duilla H. Prevalensi infeksi oleh bakteri penghasil extended-spectrum beta-lactamase di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2011-2013 [undergraduate thesis]. Padang: Universitas Andalas; 2016.
10. Yuwono. Identifikasi gen SHV pada Enterobacteriaceae produsen extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Syifa Medika J Kedokt Kesehat*. 2013;4(1). Available from: <https://jurnal.um-palembang.ac.id/syifamedika/article/view/1413>
11. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(1):90-101. doi:10.1016/j.sjbs.2014.08.002.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011. Available from: <https://farmalkes.kemkes.go.id/unduh/permenkes-2406-2011/>
13. Peirano G, Pitout JDD. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs*. 2019;79(14):1529-41. doi:10.1007/s40265-019-01180-3.
14. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, Sikder MH, Islam MR, Rahman MT, et al. Extended-spectrum β -lactamases (ESBL): challenges and opportunities. *Biomedicines*. 2023;11(11):2937. doi:10.3390/biomedicines11112937.
15. Kurniawathi NLR, Setyojati I, Budayanti NNS. Karakteristik antibiogram isolat *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* dari ruang intensive care unit dan non-intensive care unit di RSUP Sanglah selama tahun 2018-2020. *J Kedokt*. 2021;7(1):8-17.
16. Indrasari DD, Koendhori EB, Kuntaman. The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance at Dr. Soetomo Academic Hospital of Surabaya. *Int J Health Sci*. 2022;6(S6):1058-72. doi:10.53730/ijhs.v6nS6.10535.
17. Maharani YR, Yuniarti N, Puspitasari I. Prevalensi bakteri extended-spectrum beta-lactamase dan evaluasi kesesuaian antibiotik definitif pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Maj Farm*. 2021;17(2):157-65. doi:10.22146/farmaseutik.v17i2.48199.
18. Clasen J, Birkegård AC, Græsbøll K, Folkesson A. Evolution of TEM-type extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* by cephalosporins. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;19:32-9. doi:10.1016/j.jgar.2019.03.010.
19. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(3):dlab092. doi:10.1093/jacamr/dlab092.
20. Riedel S, Morse SA, Mietzner TA, Miller S. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology. 28th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
21. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(3):629-61. doi:10.1128/MMBR.00078-15.
22. Surgers L, Boyd A, Girard PM, Arlet G, Decré D. Biofilm formation by ESBL-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Med Microbiol*. 2019;309(1):13-8. doi:10.1016/j.ijmm.2018.10.008.
23. Bezabih YM, Sabiti W, Alamneh E, Bezabih A, Peterson GM, Bezabhe WM, et al. The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(1):22-9. doi:10.1093/jac/dkaa399.
24. Neog N, Phukan U, Puzari M, Sharma M, Chetia P. *Klebsiella oxytoca* and emerging nosocomial infections. *Curr Microbiol*. 2021;78(4):1115-23. doi:10.1007/s00284-021-02402-2.
25. Ahmad Q, Sabrina T, Diba MF, Amalia E, Putra RA. Gambaran infeksi *Klebsiella pneumoniae* penghasil extended-spectrum β -lactamase (ESBL) pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari 2021-Juni 2021. *Jambi Med J*. 2022;10(2):186-98. Available from: <https://www.online-journal.unja.ac.id/kedokteran/article/view/19220>
26. Budayanti NS, Suryawan K, Iswari IS, Sukrama DM. The quality of sputum specimens as a predictor of isolated bacteria from patients with lower respiratory tract infections at a tertiary referral hospital, Denpasar, Bali-Indonesia. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:64. doi:10.3389/fmed.2019.00064.
27. Peng Z, Zhou J, Tian L. Pathogenic characteristics of sputum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with lower respiratory tract infection in a large teaching hospital in China: a retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2020;20:233. doi:10.1186/s12890-020-01275-8.
28. Yusrina BE, Jiwintarum Y, Urip, Pauzi I, Manu TT. Perbedaan jenis spesimen urine terhadap hasil pemeriksaan kimiawi urine metode carik celup. *J Indones Lab Technol Stud*. 2023;2(1):62-4. doi:10.32807/jilts.v2i1.12.
29. Romyasamit C, Sornsene P, Kawila S, Saengsuwan P. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: insights from a tertiary hospital in Southern Thailand. *Microbiol Spectr*. 2024;12(7):e00213-24. doi:10.1128/spectrum.00213-24.
30. Syahrir S, Tirmanidhana F, Raodhah S, Bujawati E. Analisis pelaksanaan pencegahan dan pengendalian infeksi nosokomial di ICU RSUD Labuang Baji Makassar. *HIGIENE J Kesehat Lingkung*. 2018;4(2):67-73. doi:10.24252/higiene.v4i2.4327.
31. Muztika SA, Nasrul E, Alia E. Prevalensi dan pola sensitivitas antibiotik *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* penghasil extended spectrum beta laktamase di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas*. 2020;9(2):189-94. doi:10.25077/jka.v9i2.1272.
32. Harapan IK, Tahulending A, Tumbol MVL. Karakteristik resistensi *Klebsiella pneumoniae* yang resisten karbapenem pada beberapa rumah sakit di Indonesia dan pemeriksaan laboratorium. In: *Prosiding Seminar Nasional Tahun 2018 Menuju Masyarakat Sehat, Berkarakter dan Berprestasi*; 2018. p. 636-50.
33. Bader JC, Lakota EA, Dale GE, Sader HS, Rex JH, Ambrose PG, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ertapenem for patients with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00318-19. doi:10.1128/AAC.00318-19.

34. Block M, Blanchard DL. Aminoglycosides. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541105/>
35. Ku YH, Yu WL. Cefoperazone/sulbactam: new composites against multiresistant gram negative bacteria? *Infect Genet Evol.* 2021;88:104707. doi:10.1016/j.meegid.2021.104707.
36. Lai CC, Chen CC, Lu YC, Lin TP, Chuang YC, Tang HJ. Appropriate composites of cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant organisms. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1441-5. doi:10.2147/IDR.S175257.
37. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1148603. doi:10.3389/fcimb.2023.1148603.
38. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E, Sholeh M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(7):1003-22. doi:10.1007/s10096-020-04121-1.
39. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1109-16. doi:10.1093/cid/ciab295.
40. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):228-35. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.016.
41. Tulara NK. Nitrofurantoin and fosfomycin for extended spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Infect Dis.* 2018;10(1):19-21. doi:10.4103/jgid.jgid_72_17.
42. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 35th ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2025. CLSI supplement M100. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>.