

Identifikasi *Extended Spectrum Beta Laktamase (ESBL)* Antibiotika Golongan Sefalosporin pada Bakteri *Acinetobacter baumannii*

Hilmiati Wahid

Prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky Makassar, Indonesia

*E-mail: hilmiatiwahid@gmail.com

Abstract

Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) are group of enzymes that break down the antibiotics of penicillin and cephalosporin group, this enzymes made bacteria are resistant to this type of antibiotic. *Acinetobacter baumannii* is one of the gram-negative bacteria, produce the ESBL enzyme. Globally, *Acinetobacter baumannii* has become a nosocomial pathogen that continues to increase in frequency. The prevalence of ESBL of *Acinetobacter spp* in Indonesia is 19-29% which is resistant to the third and fourth generation cephalosporin antibiotics. This study uses an experimental laboratory design with consecutive sampling techniques. *Acinetobacter baumannii* was isolated from 50 patients. The isolate comes from sputum, pus, blood, urine, endotracheal (ETT), pleural fluid, bronchial rinses and stool. Samples of isolates were identified using standard bacteriological methods and the Vitek 2 Compact ® system using a GN card. Tests carried out include antimicrobial sensitivity tests performed using the Kirby-Bauer diffusion method and ESBL production test using the Double Disc Synergy Test (DDST) and Phenotypic Confirmatory Test. The results showed that the bacterium *Acinetobacter baumannii* was successfully isolated from all samples with an accuracy level (91% - 99%). In the antimicrobial sensitivity test it was found that of the 50 clinical samples tested against antibiotics cephalosporin group, which had experienced resistance in the largest sequence were Cefotaxime 22 samples (44%), Ceftazidime 20 samples (40%), Ceftriaxone 20 samples (40%) and Cefepime 19 samples (38%). In the ESBL production test found 9 samples (18%) positive ESBL in ceftazidime + As.Klavulanat antibiotics, 9 samples (18%) positive ESBL in cefotaxime + As.Klavulanat antibiotics (30 µg / 10 µg).

Keywords: Cephalosporin antibiotics, *Acinetobacter baumannii*, Resistance, Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)

Abstrak

Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) adalah kelompok enzim yang memecah antibiotika golongan penisilin dan sefalosporin sehingga bakteri resisten terhadap jenis antibiotika ini. *Acinetobacter baumannii* adalah salah satu bakteri gram negatif penghasil enzim ESBL. Secara global *Acinetobacter baumannii* telah menjadi patogen nosokomial yang terus meningkat frekuensinya. Prevalensi ESBL bakteri *Acinetobacter spp* di Indonesia sebesar 19-29 % yang resisten terhadap antibiotika sefalosporin generasi ketiga dan keempat. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan teknik pengambilan sampel secara *consecutive sampling*. Bakteri *Acinetobacter baumannii* diisolasi dari 50 pasien. Isolat tersebut berasal dari

sputum, pus, darah, urine, endotracheal (ETT), cairan pleura, bilasan bronkus dan feces. Sampel isolat diidentifikasi menggunakan metode bakteriologis standar dan sistem vitek 2 compact ® menggunakan kartu GN. Pengujian dilakukan meliputi uji sensitivitas antimikroba yang dilakukan dengan menggunakan metode difusi agar *Kirby-Bauer* dan uji produksi ESBL dengan menggunakan metode *Double Disc Synergy Test* (DDST) dan *Phenotypic Confirmatory Test*. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa bakteri *Acinetobacter baumannii* berhasil diisolasi dari semua sampel dengan tingkat keakuratan (91%-99%). Pada uji sensitivitas antimikroba ditemukan bahwa dari 50 sampel klinik yang diuji terhadap antibiotika golongan sefalosporin, yang telah mengalami resistensi secara berurutan dari yang terbesar adalah Cefotaxime 22 sampel (44%), Cefazidime 20 sampel (40%), Ceftriaxone 20 sampel (40 %), dan Cefepime 19 sampel (38%). Pada uji produksi ESBL ditemukan 9 sampel (18%) positif ESBL pada antibiotika ceftazidime+As.Klavulanat, 9 sampel (18%) positif ESBL pada antibiotika cefotaxime+As.Klavulanat (30 µg/10 µg).

Kata Kunci: Antibiotika Sefalosporin, *Acinetobacter baumannii*, Resistensi, Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)

Submitted: 05 April 2020

Accepted: 16 Mei 2020

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.188>

■ Pendahuluan

Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) adalah kelompok enzim yang memecah antibiotika golongan penisilin dan sefalosporin sehingga bakteri resisten terhadap jenis antibiotika ini [1]. Produksi beta-laktamase spektrum luas atau *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) didefinisikan sebagai enzim yang diproduksi oleh bakteri tertentu yang mampu menghidrolisa spektrum sefalosporin secara luas, serta efektif melawan antibiotika beta-laktam seperti ceftazidime, ceftriaxone, cefotaksim dan oksiiiminomonobaktam [2]. Bakteri yang dapat menghasilkan enzim ESBL umumnya bakteri gram negatif, seperti *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Eschericia coli*, *Acinetobacter*, *Burkhlorderia*, *Citobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, dan *Serratia spp* [3].

Prevalensi bakteri penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) cenderung terus meningkat, karena bakteri ini mampu bertahan untuk jangka waktu lama [4]. Prevalensi Produksi beta-laktamase spektrum luas atau *Extended spectrum beta-lactamases* (ESBL) dalam isolat *Acinetobacter spp.* sebanyak 22,2% ditemukan pada pasien rawat inap dan 14% pasien rawat jalan [5]. Di Indonesia data prevalensi *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) pada bakteri *Acinetobacter spp.* sebesar 19-29 % resisten terhadap antibiotika sefalosporin generasi ketiga dan keempat [6].

Salah satu faktor resiko penyebab terjadinya produksi beta-laktamase spektrum luas atau *Extended Spectrum Beta-lactamase* (ESBL) khususnya pada bakteri *Acinetobacter baumannii* karena penggunaan antibiotika yang kurang tepat.

Penggunaan antibiotika secara rasional menjadi hal penting yang perlu diperhatikan. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotika digunakan secara tidak tepat untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotika. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotika diberbagai bagian rumah sakit ditemukan 30%-80% tidak didasarkan pada indikasi. Kenyataan penggunaan antibiotika dalam pelayanan kesehatan yang seringkali tidak tepat ini dapat menimbulkan pengobatan kurang efektif, peningkatan risiko terhadap keamanan pasien, sehingga meningkatkan resiko resistensi antibiotika [6].

Mekanisme resistensi ditemukan hampir di setiap kelas antibiotika, mekanisme yang dominan adalah resistensi terhadap antibiotika beta-laktam pada bakteri gram negatif akibat produksi beta-laktamase. Produksi beta-laktamase spektrum luas atau *Extended Spectrum Beta-Laktamase* (ESBL) merupakan mekanisme penting yang bertanggung jawab untuk resistensi terhadap antibiotika golongan sefalosporin. Selama 2 dekade terakhir, basil gram negatif penghasil ESBL telah muncul sebagai masalah utama dalam berbagai situasi ini [7, 8].

Metode yang digunakan untuk mendeteksi *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) meliputi metode fenotipik (*Double Disk Synergy test* (DDST), E-tests, dan *Liofilchem gradient strips*), metode molekuler (PCR, *Sequencing* gen dan MALDI-ToF), serta dengan menggunakan instrumen otomatis yaitu sistem Vitek, sistem BD Phoenix, MicroScan WalkAway [4]. Double Disk Synergy Test (DDST) merupakan metode untuk uji fenotipik dengan prinsip adanya aktivitas sinergis antara komponen klavulanat dan antibiotika beta-laktam lainnya, suatu isolat bakteri dianggap positif ESBL ditandai dengan pembesaran zona di sekitar cakram Kirby-Bauer atau penghambatan dari pertumbuhan yang terlihat pada strip [4].

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui sensitivitas bakteri *Acinetobacter baumannii* pada beberapa sampel klinis yang memproduksi *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar terhadap antibiotika golongan Sefalosporin. Deteksi *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) yang dihasilkan bakteri *Acinetobacter baumannii* menggunakan metode *Double Disk Synergy Test* (DDST). Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk pemilihan terapi antibiotika yang tepat bagi pasien infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

■ Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini Autoklaf, bunsen, inkubator, jarum ose, kamera digital, mikropipet, mikroskop, oven, pH meter, pipet serologi, sentrifuge, mesin shaker, tabung ependorf, cawan petri, tabung uji, termometer, timbangan analitik, vortex, waterbath, Vitek 2 compact® dan benda gelas lainnya.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini MacConkey agar, mueller hinton agar, pepton agar, H₂O₂, paper oksidase, medium fermentase, pewarna bakteri gram, dan paper disk antibiotika yang dipilih berdasarkan ketersediaan, efektivitasnya, pedoman yang sesuai standar CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) yaitu Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefepime, Cefotaksim+asam klavulanat, Cefazidime+asam klavulat), kartu GN, Vitek 2 compact® N317

Prosedur Kerja

Isolasi dan Identifikasi

Isolasi bakteri patogen dalam sampel urin, sputum, pus, darah dan CSF dilakukan dengan menggunakan metode gores pada medium CLED atau MacConkey agar kemudian diinkubasi selama 18-24 jam dengan suhu 35-37°C. Setelah masa inkubasi diamati koloni bakteri pada permukaan medium. Bakteri spesifik *Acinetobacter baumannii* tampak tumbuh baik pada medium dengan koloni bulat, permukaan meninggi, licin dan putih buram. Selanjutnya diulangi langkah diatas sekali lagi untuk lebih memastikan pertumbuhan bakteri *Acinetobacter baumannii*, apabila koloni bakteri tetap tidak terjadi perubahan warna dan koloni yang tumbuh >10⁵ CFU/ml maka akan dilanjutkan untuk proses identifikasi bakteri.

Untuk uji identifikasi, koloni yang tumbuh pada medium tadi dibuat suspensinya dengan larutan NaCl yang dibandingkan dengan suspensi 0,5 McFarland lalu diinjeksikan sebanyak 145 µl kedalam alat Vitek 2 compact®. Suspensi bakteri ini tidak boleh lebih dari 30 menit untuk diinokulasi ke dalam kartu vitek 2 compact. Untuk identifikasi bakteri *Acinetobacter baumannii* digunakan kartu GN pada mesin Vitek 2 compact®.

Phenotypic Confirmatory Test dengan menggunakan metode Double Disc Synergy Test (DDST)

a. Uji pendahuluan bakteri yang menghasilkan *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL)

Uji pendahuluan atau uji sensitivitas antimikroba dari isolate yang telah dikumpulkan dilakukan dengan metode difusi cakram kertas berdasarkan panduan *Clinical and Laboratory Standards institute (CLSI)*, dengan menggunakan kertas cakram berisi antibiotika (Screening test) menggunakan medium Muller-Hinton Agar. Antibiotika yang digunakan adalah Cefotaxime (CTX; 30 µg), ceftazidime (CAZ; 30 µg), ceftriaxone (CTR; 30 µg), Cefepim (FEP; 30 µg). Uji ini dilakukan dengan preparasi suspensi bakteri standar yang setara dengan 0,5 Mcfarland dan diinokulasi pada medium Mueller Hinton agar dan cakram kertas antibiotika diletakkan diletakkan diatas lempengan medium dengan jarak yang seragam. Lempengan agar tersebut lalu diinkubasikan selama 16-24 jam pada suhu 37°C. diameter zona hambatan pertumbuhan diukur dan

dibandingkan dengan nilai standar. Hasil positif zona hambat Cefotaxime (30 µg) ≤14mm, Cefotaxime (30 µg) ≤ 14 mm, Ceftriaxone (30 µg) ≤13 mm, Cefepim (30 µg) ≤ 14 mm.

b. Uji konfirmasi *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL)

Uji konfirmasi (*Phenotypic Confirmatory Test*) dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan medium Muller-Hinton Agar yang telah ditanami bakteri uji *Acinetobacter baumannii*. Cakram-cakram kertas yang mengandung ceftazidime dan ceftazidime/asam klavulanat (30/10 µg), cefotaxime dan cefotaxime/ asam klavulanat (30/10 µg) diletakkan dengan jarak 15 mm dari tengah lempengan agar Mueller Hinton. Media diinkubasi selama 1×24 jam dengan suhu 37°C. Hasil positif dari uji tersebut didefinisikan apabila terjadi peningkatan diameter zona hambat ≥ 5 mm dibandingkan dengan antibiotika paper disc tanpa asam klavulanat.

■ Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di ruang rawat inap, ruang ICU, *Infection Center*, dan Laboratorium Patologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pengambilan data penelitian dan pengujian laboratorium dilakukan pada pasien yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar selama periode bulan Februari-Juli 2018. Subyek penelitian adalah semua pasien dengan diagnosa penyakit infeksi berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium berupa nilai WBC (*White Blood Cell*), nilai Neutrofil, nilai Limfosit, Monosit, LED (Laju Endap Darah), PCT (*Procalcitonin*) yang hasilnya diatas nilai normal serta dari hasil pemeriksaan bakteri penyebab infeksi dari isolatnya menunjukkan *Acinetobacter baumannii* sebagai satu-satunya bakteri penyebab infeksinya tanpa kontaminasi bakteri penyebab infeksi lainnya. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 50 isolat pasien.

Diagnosa penyakit pada sampel penelitian diperoleh hasil seperti terlihat pada Tabel 1.

Berdasarkan tabel 1, diperoleh jenis penyakit yang didiagnosa pada sumber isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* terbesar adalah Pneumonia. Pasien yang diagnosa Pneumonia pada sampel diperoleh sebanyak 13 sampel. *Acinetobacter baumannii* merupakan patogen utama terkait perawatan kesehatan dan banyak laporan menunjukkan bakteri ini merupakan penyebab wabah dan Infeksi nosokomial termasuk septikemia,

bakteremia, pneumonia terkait ventilator, sepsis luka, endokarditis, meningitis, dan infeksi saluran kemih. Infeksi karena bakteri ini sering ditemui di unit perawatan intensif dan luka bakar [9]. Sejumlah penelitian menyimpulkan infeksi dengan *Acinetobacter* memiliki efek merugikan pada pasien, pneumonia yang didapat di rumah sakit dan *Ventilator Acured Pneumonia* (VAP) umumnya terkait dengan infeksi karena bakteri ini yang membuat Onset rawat inap lebih lama [10].

Tabel 1. Subyek penelitian berdasarkan diagnosis penyakit

No.	Jenis penyakit	Jumlah	Presentasi %
1	Pneumonia	13	20.97
2	Efusi pleura	12	19.35
3	Tuberkulosis	10	16.13
4	Sepsis	10	16.13
5	Brokochitis	6	9.68
6	Hepatitis	5	8.06
7	Meningitis	3	4.84
8	Infeksi kulit	2	3.23
9	Infeksi saluran kemih	1	1.61
Total		62	100.00

Hasil identifikasi bakteri menggunakan alat Vitek 2 compact®, tingkat kekeruhan Vitec 2 Compact® dalam mengidentifikasi bakteri *Acinetobacter baumannii* berada pada kisaran 91%-99%. Probalitas alat Vitec 2 Compact® untuk range 96%-99% dinyatakan sebagai excellent, untuk 89%- 92% dinyatakan good probability[11].

Untuk uji resistensi antibiotika golongan sefalosporine pada 50 isolat uji diperoleh hasil seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji resistensi antibiotika golongan sefalosporin terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii*

Antibiotik	Interpretasi			Persentase %		
	S	I	R	S	I	R
Ceftazidime	27	3	20	54	6	40
Cefotaxime	3	25	22	6	50	44
Ceftriaxone	3	27	20	6	54	40
Cefepime	31	0	19	62	0	38

Keterangan: S; sensitif, I: intermediete, R: Resisten

Penyebab terjadinya resistensi antibiotika pada pasien infeksi lebih banyak berkaitan dengan pemberian terapi yang tidak sesuai atau tidak seharusnya dan durasi pemberian antibiotika yang

tidak benar. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kemenkes RI yang menemukan 40%-62% antibiotika digunakan secara tidak tepat untuk penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotika [6]. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotika diberbagai bagian rumah sakit ditemukan 30% sampai dengan 80% tidak didasarkan pada indikasi. Kenyataan penggunaan antibiotika dalam pelayanan kesehatan yang seringkali tidak tepat ini dapat menimbulkan pengobatan kurang efektif, peningkatan risiko terhadap keamanan pasien, sehingga meningkatkan resiko resistensi antibiotika.

Hasil uji *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) pada bakteri *Acinetobacter baumannii* disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) yang dihasilkan oleh bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotika Ceftazidime-Clavulanic dan Cefotaxime-Clavulanic pada 50 isolat dari pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Antibiotika	ESBL positif	Persentase (%)	ESBL negatif	Persentase (%)
Ceftazidime + Asam Klavulanic (30µg+10 µg)	9	18	41	82
Cefotaxime + Asam Klavulanic (30µg+10 µg)	9	18	41	82

Berdasarkan tabel 3, diperoleh hasil ESBL positif dari Cefotaxime +As. Klavulanat (30 µg/10 µg) dan Ceftazidime + As. Klavulanat (30 µg/10 µg) masing-masing adalah 9 sampel dari total 50 sampel. Penelitian yang dilakukan Marzieh Safari pada 100 isolat *Acinetobacter baumannii* pada specimen aspirasi trakea, darah, urin, dahak dan pus menggunakan ceftazidime (30 µg) dan cefotaxime (30µg), ceftazidime(30 µg)+asam klavulanat (10 µg) dan cefotaxime (30 µg) + klavulanat (10 µg). Hasilnya diperoleh dari 100 sampel tersebut 98 % resisten Ceftazidime dan 95 % resisten Cefotaxime. Uji *Extended Spectrum beta Lactamase* (ESBL) sebanyak 7 % dari 100 sampel yang diteliti [12]. Penelitian yang sama juga dilakukan oleh Nashwa M. Alkasaby di rumah sakit Mansoura University Mesir. Pada 280 sampel positif *Acinetobacter baumannii* dengan jenis spesimen yaitu sekresi endotrakeal, dahak, pus / luka swab, darah, urin, dan cairan serebrospinal. Menggunakan antibiotika golongan sefalosporin yaitu ceftazidime (30 µg), cefepime (30 µg). Uji *Extended Spectrum beta Lactamase* (ESBL) dengan metode *Double Disc*

Synergy Test (DDST) berdasarkan panduan *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) menggunakan ceftazidime (30µg), cefotaxime (30 µg), ceftazidime (30 µg) + clavulanic acid (10 µg), dan cefotaxime (30 µg) + clavulanic (10 µg). Hasilnya diperoleh dari 280 sampel tersebut 96,4 % (270) resisten Ceftazidime dan 97,1 % (272) resisten Cefepime. Hasil *Extended Spectrum beta Lactamase* (ESBL) 2,1 % (6 isolat) dari 280 sampel menghasilkan ESBL[13].

Kemungkinan mekanisme resistensinya disebabkan karena ketidakmampuan antibiotika untuk mencapai tempat kerjanya atau perubahan dalam *Penisilin Binding Protein* (PBP) yang menjadi targetnya. *Penisilin Binding Protein* (PBP) berperan dalam tahap akhir pembentukan *peptidoglycan* (*cross linking peptidoglycan*) dengan jalan mengkatalisa reaksi *cross link peptidoglycan*, *cross link peptidoglycan* penting bagi sel untuk memperkuat struktur *peptidoglycan*. Sebagai bentuk pertahanan bakteri terhadap antibiotika maka sel bakteri bermutasi dengan jalan memproduksi ESBL yang berikatan dengan PBP dan mengakibatkan hilangnya afinitas dari antibiotika beta laktam [14].

Pada dasarnya bakteri gram negatif seperti *Acinetobacter baumannii* mensekresikan enzim beta laktamase dalam jumlah sedikit, namun lokasinya strategis yaitu ke ruang periplasma. Obat yang mampu menembus membran luar tidak dapat mencapai targetnya, yaitu PBP (*Penicillin Binding Protein*) atau terjadi perubahan dalam *Penisilin Binding Protein* (PBP) yang berada dalam ruang periplasma sel [15].

Mekanisme resistensi antibiotika oleh bakteri *Acinetobacter baumannii* secara umum terjadi karena inaktivasi enzim antimikroba, perubahan OMP (*Outer Membrane Protein*), pompa efluks, perubahan dalam PBP (*Penisilin Binding Protein*). Resistensi *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) terjadi melalui mekanisme inaktivasi enzim antimikroba [9].

Acinetobacter baumannii secara karakteristik menghasilkan tipe-AmpC sefalosporinase yang dikenal sebagai *Acinetobacter-Derived Cephalosporinases* (ADC). Enzim ini menurunkan efisiensi Sefalosporine. *Acinetobacter-Derived Cephalosporinases* (ADC) menghidrolisis antibiotik penisilin dan Sefaloporine. Beberapa penelitian menunjukkan Cefepime dan Carbapenems tahan terhadap hidrolisis oleh enzim ini [9].

Enzim-enzim ESBL dapat dihambat oleh inhibitor-inhibitor *beta laktamase*, khususnya

asam klavulanat dan sulbaktam. Karena itu penggunaan terapi kombinasi dengan inhibitor β -laktam/ β -laktamase bisa menjadi alternatif untuk terapi dengan sefalosporin generasi ketiga, tetapi efek dari kombinasi ini bervariasi bergantung dengan sub tipe dari ESBL yang ada [16]. Carbapenem merupakan antibiotika yang efektif untuk mengobati infeksi karena *Acinetobacter baumannii* [17].

■ Kesimpulan

Berdasarkan hasil Penelitian dapat disimpulkan bakteri *Acinetobacter baumannii* yang menginfeksi pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar telah mengalami resistensi terhadap antibiotika golongan sefalosporin

■ Daftar Pustaka

- [1] Shaikh, Sibghatulla., Fatima, Jamale., Shakil, Shazi., A, Syed Mohd. Danish Rizvi., and Kamal, Mohammad Amjad. 2015. Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Betalactamases: Types, Epidemiology and Treatment. *Saudi Journal of Biological Science*. Availabel from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- [2] Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S. and Sekawi, Z., 2014. Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*, 17(1), pp.11-22.
- [3] Mardia, A.I., 2015. Penilaian Akurasi Italian Score Sebagai Prediktor Infeksi Extended - Spectrum Beta Lactamase (Esbl). *Tesis*. Medan. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
- [4] Sullivan, R., Schaus, D., John, M. and Delport, J.A., 2015. Extended spectrum beta-lactamases: a minireview of clinical relevant groups. *J Med Microbiol Diagn*, 4(203), pp.2161-0703.
- [5] Lestari, E.S. and Severin, J., 2009. Antimicrobial Resistance in Indonesia: Prevalence, determinants and genetic basis. *Tesis*. Belanda. Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam.
- [6] Kementerian Kesehatan RI. 2011. Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotika. Depkes RI: Jakarta.
- [7] Umadevi, S., Joseph, N.M., Kumari, K., Easow, J.M., Kumar, S., Stephen, S., Srirangaraj, S. and Raj, S., 2011. Detection of extended spectrum beta lactamases, ampc beta lactamases and metallobetalactamases in clinical isolates of ceftazidime resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42(4), pp.1284-1288.
- [8] Umadevi, S., Kandhakumari, G., Joseph, N.M., Kumar, S., Easow, J.M., Stephen, S. and Singh, U.K., 2011. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of ESBL producing gram negative bacilli. *J Clin Diagn Res*, 5(2), pp.236-39.
- [9] Almasaudi, S.B., 2018. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi journal of biological sciences*, 25(3), pp.586-596.
- [10] Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A. and Sleator, R.D., 2012. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), pp.243-250.
- [11] Pincus, David H. 2014. *Microbial Identification Using the Biomerieux Vitek 2 System*. *Biomerieux Inc*.
- [12] Safari, M., Nejad, A.S.M., Bahador, A., Jafari, R. and Alikhani, M.Y., 2015. Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients of intensive care units (ICU). *Saudi journal of biological sciences*, 22(4), pp.424-429.
- [13] Alkasaby, N.M. and El Sayed Zaki, M., 2017. Molecular Study of *Acinetobacter baumannii* Isolates for Metallo- β -Lactamases and Extended-Spectrum- β -Lactamases Genes in Intensive Care Unit, Mansoura University Hospital, Egypt. *International journal of microbiology*.
- [14] Brown, L., et al. 2015. Through The Wall: Extracellular Vasicies in Gram-Positive Bacteria, Mycobacteria and Fungi. *Nature Reviews Microbiology*. (13): 623.
- [15] Setiabudy, R. 2012. Antimikroba. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, editor. *Farmakologi Dan Terapi*. Ed ke-5. Jakarta: Fakultas Kedokteran - UI.
- [16] Begum, S., Salam, M.A., Alam, K.F., Begum, N., Hassan, P. and Haq, J.A., 2013. Detection of extended spectrum β -lactamase in *Pseudomonas* spp. isolated from two tertiary care hospitals in Bangladesh. *BMC research notes*, 6(1), p.7.
- [17] Lee, C.R., Lee, J.H., Park, M., Park, K.S., Bae, I.K., Kim, Y.B., Cha, C.J., Jeong, B.C. and Lee, S.H., 2017. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, p.55.