ISSN 2337-3776

PATTERN SENSITIVITY OF *Escherichia coli* AND *Klebsiella sp.* TO ANTIBIOTIC SEFALOSPORIN PERIOD OF YEAR 2008-2013 DI BANDAR LAMPUNG

Febriy Firizki. S

Medical Faculty Lampung University

Abstract

Significant increases around the world of the bacterium *Escherichia coli* and *Klebsiella sp.* is a problem that needs immediate attention and needs to management. Therapeutic options for infections *Escherichia coli* and *Klebsiella sp.* it's been very difficult because there has been a lot of drug resistance (Multi Drug Resistance). This study aims to determine the sensitivity pattern of *Escherichia coli* and *Klebsiella sp.* to cephalosporins in Lampung Regional Health Laboratory at Bandar Lampung. The results showed the prevalence of *Escherichia coli* as a bacterial infection (47.3%) whereas in the bacteria *Klebsiella sp.* as many (52.7%). From the study found a pattern of resistance to cephalosporin antibiotics *Escherichia coli* and *Klebsiella sp* tends to go down from year to year.

Key word : Antibiotic, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*

POLA KEPEKAAN *Escherichia coli* DAN *Klebsiella sp.* TERHADAP ANTIBIOTIK SEFALOSPORIN PERIODE TAHUN 2008-2012 DI BANDAR LAMPUNG

Abstrak

Peningkatan yang signifikan di seluruh dunia dari bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* merupakan masalah yang perlu diperhatikan dan perlu pengelolaan segera. Pilihan terapi untuk infeksi *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* saat ini sudah sangat sulit karena telah terjadi resistensi tehadap banyak obat (Multi Drug Resistance). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kepekaan *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* terhadap Sefalosporin di Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung. Hasil penelitian didapatkan prevalensi infeksi bakteri *Escherichia coli* sebanyak (47,3%) sedangkan pada bakteri *Klebsiella sp.* sebanyak (52,7%). Dari penelitian didapatkan pola resistensi *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp* terhadap antibiotik sefalosporin cendrung turun dari tahun ke tahun.

Kata kunci : Antibiotik, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*.

Pendahuluan

Di negara-negara berkembang penyakit infeksi masih menempati urutan pertama dari penyebab sakit di masyarakat (Nelwan, 2002). Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi tersering kedua setelah infeksi saluran nafas atas yang terjadi pada populasi, dengan rata-rata 9.3% pada wanita di atas 65 tahun dan 2.5-11% pada pria di atas 65 tahun (Smyth, 2004). Infeksi saluran kemih merupakan infeksi nosokomial tersering yang mencapai kira-kira 40-60% (Naber, 2004).

Pengobatan yang digunakan untuk penyakit infeksi biasanya adalah antibiotik. Dengan kemajuan teknologi, jumlah dan jenis antibiotik yang bermanfaat secara klinis makin meningkat, sehingga diperlukan ketepatan yang tinggi dalam memilih antibiotik. Pemilihan antibiotik yang kurang tepat dapat menimbulkan dampak negatif yaitu timbulnya resistensi bakteri dan efektifitas antibiotik yang rendah terhadap bakteri tertentu. Resistensi bakteri terhadap antibiotik mempunyai arti klinis yang amat penting. Suatu bakteri yang awalnya peka terhadap suatu antibiotik, setelah beberapa tahun kemudian dapat resisten, dan berakibat pada sulitnya proses pengobatan karena sulitnya memperoleh antibiotik yang dapat membasmi bakteri tersebut (Jawetz dkk, 2004).

Escherichia coli merupakan bakteri patogen utama infeksi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap. Sekitar 85% penyebab ISK (Infeksi Saluran Kemih) dan sekitar 50% infeksi nosokomkial di masyarakat penyebabnya adalah *Escherichia coli* (Karowsky dkk, 2010). Berdasarkan data pola kuman dan resistensi dari isolat urin pada 3 tempat berbeda di Indonesia yaitu Jakarta (Bagian Mikrobiologi & Bagian Patologi Klinik FKUI-RSCM), Bandung (Bagian Patologi Klinik Sub Bagian Mikrobiologi RS Hasan Sadikin) dan Surabaya (Bagian Mikrobiologi RS Soetomo), jumlah kuman yang didapat dari periode 2002-2004, infeksi oleh *Escherichia coli* merupakan yang terbanyak ditemukan yaitu sebanyak 34,85% diikuti dengan *Klebsiella sp* (16,63%) dan *Pseudomonas sp* (14,95%) (Karowsky dkk, 2010).

Angka prevalensi bakteri patogen yang resisten terhadap lebih dari satu antibiotik cenderung meningkat, hal ini menjadi masalah kesehatan yang serius. Umumnya resisensi ini disebabkan oleh infeksi yang terjadi di rumah sakit (infeksi nosokomial). Benyak terdapat bakteri yang menyebabkan infeksi, salah

satunya *Klebsiella sp* yang merupakan bakteri patogen penting dalam infeksi nosokomial. Umumnya infeksi *Klebsiella sp* menyebabkan penyakit pneumonia, infeksi saluran kemih, meningitis, dan septikimia. Peningkatan resistensi bakteri *Klebsiella sp* banyak dilaporkan karena adanya *Enzim Extended Spectrum Beta Lactamases* (ESBL) dan juga Klebsiella pneuminiae carbapenemase (KCP). (Christian dkk, 2010; Jawetz dkk, 2005).

Antibiotik jenis *penicillin*, *cephalosporin*, *monobactam* dan *carbapenem* merupakan antibiotik golongan betalaktam, karena memiliki cincin beta-laktam pada strukturnya. Semua antibiotik jenis beta-laktam bersifat bakteriosidal. Mekanismenya adalah dengan cara menyatu pada *penicillin-binding proteins* (PBPs), sehingga membuatnya tidak aktif. Proses inaktivasi ini mencegah PBPs menyatu dengan *peptidoglycan*, mengakibatkan dinding sel menjadi lemah, sehingga dinding sel bakteri pecah (Willey dkk, 2008). Antibiotika golongan sefalosporin generasi ke-3 telah digunakan secara luas pada pengobatan berbagai penyakit infeksi. Juga digunakan pada pengobatan ISK (Infeksi Saluran Kemih). Hal ini disebabkan karena spektrum aktivitas anti bakterinya yang cukup luas, mencakup bakteri Gram negatif dan Gram positif (Saepudin, 2007).

Sefalosporin generasi ketiga memiliki aktifitas lebih kuat dan lebih luas dari generasi sebelumnya terhadap kuman Gram-negatif. Digunakan secara parenteral pada infeksi serius yang resisten terhadap amoksisilin dan sefalosporin generasi I, juga bisa dikombinasi dengan aminoglikosida (gentamisin, tobramisin) untuk memperluas dan memperkuat aktivitasnya. Digunakan juga profilaksis pada bedah jantung, usus dan ginekologi. Antibiotik golongan ini meliputi *cefoperazone, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone, cefixime, cefpodoximeproxetil, ceftributen, dan moxalactam* (Jawetz, 2004). Produksi dari enzim beta-laktamase adalah penyebab utama terjadinya resistensi terhadap antibiotik golongan beta-laktam. Enzim beta-laktamase memutus cincin amida pada cincin beta-laktam, sehingga mengakibatkan antibiotik menjadi tidak aktif (Farmer dkk, 2007). Penggunaan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga secara luas dan tidak rasional untuk pengobatan infeksi di rumah sakit menjadi salah satu faktor resiko terbentuknya *Extended Spectrum β-lactamase* (ESBL) pada *E. coli*. Sejak pertama ditemukan pada tahun 1983 hingga sekarang,

angka kejadian infeksi oleh bakteri penghasil ESBL semakin meningkat di seluruh dunia (Tumbarello, 2010).

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk mengetahui pola kepekaan *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp* terhadap antibiotik sefalosporin di Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung selama tahun 2008-2012.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan *ross-sectional* dengan menggunakan data sekunder hasil pencatatan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung. Data yang diambil dipergunakan untuk mengetahui pola kepekaan *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp* terhadap antibiotik Sefalosporin selama tahun 2008-2012.

Populasi dari penelitian ini adalah data test sensitifitas *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp* terhadap antibiotik sefalosporin yang diambil dengan menggunakan *total sampling* yaitu mengambil seluruh data yang terdapat di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusinya adalah data test sensitifitas *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp* terhadap antibiotik Sefalosporin yang dilakukan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung, sedangkan kriteria eksklusinya adalah data yang tidak terbaca atau rusak

Data di analisis dengan analisis univariat sehingga didapatkan persentase Resisten dan Sensitif dari bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp* terhadap antibiotik Sefalosporin periode tahun 2008 sampai dengan tahun 2012, kemudian dibuat grafik untuk melihat kecenderungan peningkatan atau penurunan dari tahun ke tahun.

Hasil

Jumlah bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* pada tahun 2008-2012 adalah 613 isolat, dengan perincian sebagai berikut:

Tabel 1. Jumlah Bakteri dari tahun 2008-2012.

No	Bakteri	Tahun					Jumlah	Persen (%)
		2008	2009	2010	2011	2012		
1.	*Esherichia coli*	58	56	53	68	55	290	47.3
2.	*Klebsiella sp.*	50	83	55	72	63	323	52.7
	Jumlah						613	100

Tabel 2. Pola kepekaan bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* tahun 2008.

No.	Bakteri	*Escherichia coli*			*Klebsiella sp.*		
	Antibiotik	n	S	R	n	S	R
			%	%		%	%
1.	Cefuroxime	58	18,9	81,0	50	28	72
2.	Cefotaxime	58	24,1	75,8	50	26	74
3.	Ceftazidime	58	29,3	70,6	50	38	62
4.	Cefadroxil	58	5,1	94,8	50	4	96

Tabel 3. Pola kepekaan bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* tahun 2009.

No.	Bakteri	*Escherichia coli*			*Klebsiella sp.*		
	Antibiotik	n	S	R	n	S	R
			%	%		%	%
1.	Cefuroxime	56	25	75	83	26,5	73,4
2.	Cefotaxime	56	12,5	87,5	83	2,4	97,5
3.	Ceftazidime	56	5,3	94,6	83	6,0	93,9
4.	Cefadroxil	56	19,6	80,3	83	4,8	95,1

Tabel 4. Pola kepekaan bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* tahun 2010

No.	Bakteri	*Escherichia coli*			*Klebsiella sp.*		
	Antibiotik	n	S	R	n	S	R
			%	%		%	%
1.	Cefuroxime	53	15,0	84,9	55	20	80
2.	Cefotaxime	53	26,4	73,5	55	5,4	94,5
3.	Ceftazidime	53	30,1	69,8	55	12,7	87,2
4.	Cefadroxil	53	3,7	96,2	55	14,5	85,4

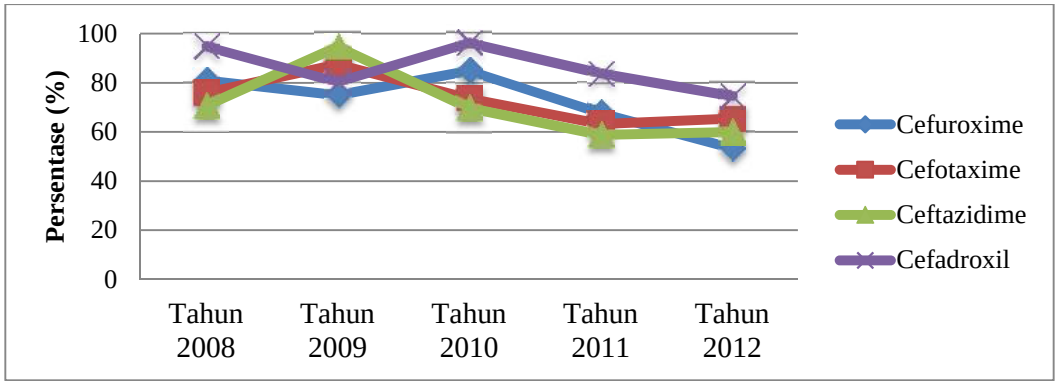
Tabel 5. Pola kepekaan bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* tahun 2011

No.	Bakteri	*Escherichia coli*			*Klebsiella sp.*		
	Antibiotik	n	S	R	n	S	R
			%	%		%	%
1.	Cefuroxime	68	32,3	67,6	72	23,6	85,2
2.	Cefotaxime	68	36,7	63,2	72	20,8	79,1
3.	Ceftazidime	68	41,1	58,8	72	12,5	87,5
4.	Cefadroxil	68	16,1	83,8	72	19,4	80,5

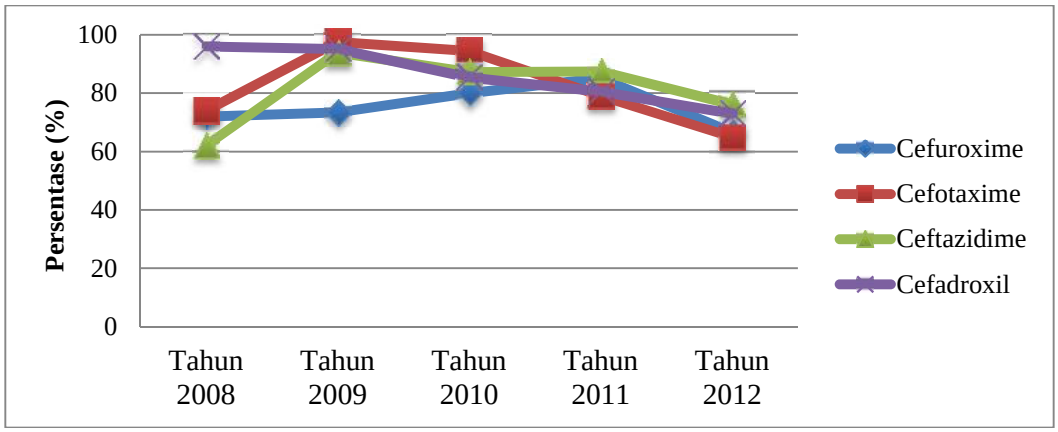
Tabel 6. Pola kepekaan bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* tahun 2012

No.	Bakteri	*Escherichia coli*			*Klebsiella sp.*		
	Antibiotik	n	S	R	n	S	R
			%	%		%	%
1.	Cefuroxime	55	35,5	53,3	63	33,3	66,6
2.	Cefotaxime	55	34,5	65,4	63	34,9	65,0
3.	Ceftazidime	55	40	60	63	23,8	76,1
4.	Cefadroxil	55	25,4	74,5	63	26,9	73.,0

Berikut ini adalah grafik perbandingan pola resisten bakteri *Escherischia Coli* terhadap antibiotik golongan sefalosporin.



Berikut ini adalah grafik perbandingan pola resisten bakteri *Klebsiella sp*. terhadap antibiotik golongan sefalosporin.



Pembahasan

Dari penelitian selama bulan April - Mei 2013 di Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung didapatkan prevalensi infeksi bakteri *Escherichia coli* sebesar (47,3%) sedangkan pada bakteri *Klebsiella sp.* sebesar (52,7 %).

Prevalensi infeksi bakteri *Klebsiella sp.* cukup tinggi dibandingkan dengan bakteri *Escherichiria coli*. Dari uji saring yang dilakukan terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* dengan menggunakan antibiotik sefalosporin didapatkan hasil kepekaan yang berbeda-beda karena isolat *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* yang diuji berasal dari pasien yang berbeda-beda juga.

Dari pengamatan yang dilakukan Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung didapatkan pola resistensi *Escherichia coli* terhadap antibiotik sefalosporin cenderung menurun dari tahun ke tahun. Pada antibiotik cefuroxime terjadi peningkatan tertinggi pada tahun 2010 sebesar (84,9%) namun cenderung menurun hingga tahun 2012. Pada antibiotik cefotaxime peningkatan terjadi pada tahun 2009 sebesar (87,5) namun cenderung menurun hingga tahun 2012. Pada antibiotik ceftazidime terjadi peningkatan tertinggi pada tahun 2009 sebesar (94,6%) namun kembali cenderung menurun sampai dengan tahun 2012. Pada antibiotik cefadroxil peningkatan tertinggi terjadi pada tahun 2010 sebesar (96,2%) namun cenderung menurun hingga tahun 2012.

Pada penelitian ini terjadi peningkatan resistensi yang signifikan pada Cefotaxime dan mengalami penurunan penurunan terhadap Ceftazidime jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan Samuel (2012) yang berhasil didapatkan dari Uji Keberadaan *Enzim Extended Spectrum β-Lactamase* (ESBL) pada *Escherichia coli* dari isolat Klinik Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung didapatkan tingkat resistensi terhadap Cefotaxime (26,3%) dan terhadap Ceftazidime (73,7%)(Samuel, 2012).

Hasil Penelitian ini lebih tinggi dari penelitian Maliku (2010) terhadap bakteri *Escherichia coli* yang berhasil diisolasi dari luka post operasi di bagian rawat inap bedah Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek, didapatkan tingkat resistensi terhadap Cefotaxime sebesar (0%) dan terhadap Ceftazidime (0%) (Maliku, 2010).

Sedangkan pola resistensi *Klebsiella sp.* yang didapat terhadap antibiotik golongan sefalosporin cukup tinggi. Pada antibiotik cefuroxime terjadi peningkatan resistensi dari tahun ke tahun dengan peningkatan tertinggi pada tahun 2011 sebesar (85,2%), namun terjadi penurunan pada tahun 2012 sebesar (66,6 %). Pada antibiotik cefotaxime terjadi peningkatan resistensi pada tahun

2009 sebesar (97,5%) namun terjadi penurunan dari tahun 2010-2012. Pada antibiotik ceftazidime terjadi peningkatan resistensi pada tahun 2009 sebesar (93,9%) namun terjadi penurunan dari tahun 2010-2012. Pada antibiotik cefadroxil terjadi penurunan tingkat resistensi dari tahun ke tahun.

Hasil penelitiaan pada *Klebsiella sp.* ini lebih tinggi dari penelitian Saragih (2012) yang berhasil didapatkan dari Uji Keberadaan *Enzim Extended Spectrum β-Lactamase* (ESBL) pada *Klebsiella sp.* dari isolat Klinik Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung terhadap Cefotaxime sebesar (69,2%) dan terhadap Ceftazidime sebesar (53,3%)(Saragih, 2012). Begitu juga hasil dari penelitian Maliku (2010) terhadap bakteri *Klebsiella sp.* yang berhasil diisolasi dari luka post operasi di bagian rawat inap bedah Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek, didapatkan tingkat resistensi terhadap Cefotaxime sebesar (38,5 %) dan terhadap Ceftazidime (30,8 %) jumlah ini lebih rendah dari hasil penelitian kali ini (maliku, 2010).

Perubahan dalam resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik dapat disebabkan oleh beberapa hal, seperti: 1)penggunaan antibiotik yang terlalu sering, tidak rasional, tidak adekuat, dan tidak didahului oleh uji sensitivitas, 2)terapi antibiotik yang lama, akan memudahkan timbulnya kolonisasi bakteri yang resisten antibiotik akibat mekanisme selective pressure, 3)perawatan inap yang cukup lama juga dapat mempengaruhi peningkatan resistensi karena resiko untuk terinfeksi strain bakteri resisten makin tinggi (Adisasmito & Tumbelaka, 2006).

Sedangkan penurunan persentase resistensi dapat diakibatkan oleh keberhasilan pengendalian infeksi dan pembatasan penggunaan antibiotik (Harbarth SJ dkk, 2007 ; Fraser VJ dkk, 2006).

Prevalensi bakteri *E. coli* di Bandar Lampung selama tahun 2008-2012 sebesar (47,3%) menunjukkan suatu angka kejadian yang cukup tinggi. Hasil penelitian ini lebih tinggi dari penelitian Olowe dan Aboderin (2010), di sebuah rumah sakit tersier di Nigeria didapatkan prevalensi bakteri *E. coli* sebesar (4,5%), sedangkan di Enugu Prevalensinya sebesar (11,4%) (Iroha dkk, 2009). Hasil yang didapatkan juga jauh lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian dari

Winarto (2005 dari RSUP Dr Kariadi semarang 2004-2005 didapatkan prevalensi bakteri *E. coli* sebesar (8,5%).

Prevalensi bakteri *Klebsiella sp.* di Bandar Lampung selama tahun 2008-2012 sebesar (52,7%) menunjukkan suatu angka kejadian yang cukup tinggi. Hasil yang didapatkan cukup tinggi dengan penelitian yang dilakukan Chandra (2004) di Jakarta didapatkan prevalensi bakteri *Klebsiella pneumonia* sebesar (33,03%). Sedangkan Studi yang dilakukan di RS Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2005 dilaporkan prevalensi *Klebsiella pneumonia* yang lebih rendah sebesar (27,4%) (Severin dkk, 2010). Hasil yang didapat tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Thailand oleh Jitsurong dan Yodsawat (2006) didapatkan prevalensi bakteri *Klebsiella pneumonia* sebesar (44,4%) dan hasil yang didapat lebih rendah dari hasil penelitian yang dilakukan Chaikittisuk dan Munsrichoom (2007) didapatkan prevalensi bakteri *Klebsiella pneumonia* sebesar (64%).

Intensive Care Unit (ICU) merupakan salah satu sumber penularan bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella sp.* Hal ini dikarenakan pasien memiliki faktor resiko yang tinggi saat berada di ICU, adapun faktor resiko pasien terinfeksi bakteri adalah : (1)Keparahan penyakit, (2)Lama rawat inap di Rumah Sakit, (3)Peralatan medis yang infasive (kateter urine, endothraceal tube, intravenous line, (4)Antibiotik (Babini dan Livermore, 2000).

Mekanisme lain penyebab resistensi terhadap sefalosporin selain dipengaruhi oleh pembentukan enzim ESBL antara lain: (1) penetrasi kurang pada bakteri; (2) pengurangan afinitas target obat dengan substitusi asam amino yang terjadi pada kuman Gram positif dan Gram negatif; (3) penurunan permeabilitas obat misalnya mengurangi pembentukan porin yang terdapat pada kuman Gram negatif; (4) kurangnya PBPs terhadap obat spesifik; (5) gagalnya aktivasi enzim autolitik dalam dinding sel (Katzung, 2004 dan Winarto, 2009).

Peningkatan resistensi antibiotik dapat diatasi dengan De-eskalasi penggunaan antibiotik yaitu penggunaan antibiotik spektrum luas untuk terapi inisial dilanjutkan dengan penggunaan antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit. Selain itu, penggunaan kombinasi antibiotik dari kelas yang berbeda serta antibiotic cycling juga merupakan upaya pencegahan munculnya resistensi.

Daftar Pustaka

Adisasmito AW & Tumbelaka AR. 2006. Penggunaan antibiotik khusunya pada infeksi bakteri gram negatif di ICU anak RSAB Harapan Kita. *Sari Pediatri*, 8(2): 127-134. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Babini GS, Livermore DM .2000. *Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother*; 45: 183-9.

Fraser VJ, Kollef MH. 2006. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*, 123 : 298-314.

Farmer III, J. J., Boatwright, K.D., Micheal Janda, J. 2007. Enterobacteriaceae; Introduction and Identification, p. 649-669. *In* P.R. Murray, Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Pfaller, M.A., Yolken, R.H., (ed.), *manual of clinical microbiology*, 9th ed, vol. 1. ASM Press, Washington, D.C.

Harbarth SJ, Pittlet D. 2007. The intensive care unit: part a. HAI epidemiology, surveillance, engineering and administrative infection control practices, and impact. In: Jarvir WR (editor). *Bennet and brachman's hospital infection*: 375-393. Ed. 5th. Philadelphia: lippincot Williams and Wilkins.

Jawetz, E.; Melnick J.; Aldenberg E. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*. Jakarta : EGC, pp: 357-359.

Karowsky J A. *et. al*. 2010. *Multidrug resistant urinary tract isolates of Escherichia coli : prevalence and patient demographics in the United states in 2009*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 45(5) : 1402-06.

Maliku,Palupi. 2010. *Pola Resistensi Isolat Bakteri Pada Luka Post Operasi di Bagian Rawat Inap Bedah RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.* (Skripsi). Universitas Lampung. 66 hlm.

Mycek, 2006. *Farmakologi Ulasan bergambar*, : 304-329. Jakarta : Widya Medika.

Nelwan RHH. 2002. *Pemakaian antimikroba secara rasional di klinik*. Dalam: Noer S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta : Balai Penerbit FKUI,: 537-540

Naber KG, Carson C. 2004. *Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections.*; 64 (12): 1359-73.

Samuel, Erich J. 2012. *Uji Keberadaan Enzim Extended Spectrum β-Lactamase (ESBL) pada Escherichia coli Dari Isolat Klinik Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung*.(Skripsi). Universitas Lampung. 48 Hlm.

Saragih, Iwan. 2012. *Uji Keberadaan Enzim Extended Spectrum β-Lactamase (ESBL) pada Klebsiella sp. Dari Isolat Klinik Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek dan Laboratorium Kesehatan Daerah Bandar Lampung*.(Skripsi). Universitas Lampung. 38 hlm.

Smyth EG, O'Connell N .2004. *Complicated urinary tract infection. Drugs & Therapy Perspectives*; 11(1): 63-6.

Saepudin, Pajariu .2007. *Perbedaan penggunaan antibiotika pada pengobatan pasien infeksi saluran kemih yang menjalani rawat inap di salah satu RSUD di Yogyakarta*: Media Medika Indonesia. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 260 – 67.

Tumbarello M .2010. *Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and ClinicalOutcome*; (http://aac.asm.org/cgi/reprint/50/2/498. diakses tanggal 28 November 2011).

Olowe, O.A., Aboderin, B.W. 2010. Detection of Extended Spectrum-Lactamase producing strains of (*Escherichia coli*) and (*Klebsiella sp.*) in a Tertiary health Centre in Ogun State. *Int j of trop Med*., 5(3): 62-64.

Willey, J., Sherwood, L., Woolverton, C. 2008. *Prescott, Harley, & Klein's Microbiology*, 7 ed. McGraw-Hill, New York, New York.