

**DETEKSI GEN TEM (TEMONEIRA) DARI ISOLAT KLINIS *ESCHERICHIA COLI*  
PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASES* (ESBL) PASIEN  
PENDERITA INFEKSI SALURAN KEMIH**Ida Lestari<sup>1\*</sup>, Pestariati<sup>2</sup>, Sri Sulami Endah Astuti<sup>3</sup><sup>1-3</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya

Email Korespondensi: ida.lestari060978@gmail.com

Disubmit: 15 September 2022 Diterima: 20 Oktober 2022 Diterbitkan: 01 Januari 2023  
DOI: <https://doi.org/10.33024/mnj.v5i1.7832>**ABSTRACT**

Urinary tract infection (UTI) is a most common infectious disease. The prevalence of UTIs in Indonesia is estimated at 180.000 per year and can affect people of all ages. In East Java, the number of cases of Urinary Tract Infection reaches 3-4 cases per 100,000 population per year. The most dominant urinary tract infection is caused by *Escherichia coli* bacteria from the multidrug-resistant Gram-negative group, such as producing of Extended Spectrum Beta Lactamases (ESBL). Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) are Beta-Lactamase enzymes which ability can cause bacteria resistant to penicillin, cephalosporin generation 1, 2 and 3, and aztreonam (but not cefamycin and carbapenem). The causes of bacteria producing ESBL enzymes is the presence of ESBL gene. The one of ESBL gene groups which responsibility to producing ESBLs to hydrolyzing beta-lactamase antibiotics is temoneira enzyme (TEM). This study aim to determine the presence of TEM gene in *Escherichia coli* clinical isolates producing Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) from UTI patients urine in RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. This type of research is descriptive observational with cross sectional approach. The sample used in this study was the clinical isolate *Escherichia coli* ESBL, as many as thirty isolates from UTIs patient urine in RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. The detection of TEM gene used the PCR (Polymerase Chain Reaction) method. The result of the detection of TEM gene found were 3% (1/30) in RSPAL. Dr Ramelan Surabaya. The analysis of distribution of *Escherichia coli* ESBL bacteria in patient care room was obtained 54% (16/30) in ICU rooms, 43% (1/30) Non ICU, 3% (1/30) PICU rooms, and not found 0% in the NICU rooms, and outpatient clinic.

**Keywords:** Urinary Tract Infection (UTI), Antimicrobial Resistance, *Escherichia Coli* Clinical Isolate, ESBL, and TEM (Temoneira) Gen

**ABSTRAK**

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan penyakit infeksi yang sangat umum terjadi. Angka kejadian kasus ISK di Indonesia diperkirakan sebesar 180.000 kasus pertahun dan dapat menjangkit semua orang dari segala usia. Sedangkan untuk wilayah Jawa Timur jumlah kasus Infeksi Saluran Kemih mencapai 3-4 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Bakteri *Escherichia coli* dari golongan gram negatif *multidrugresiten*, seperti penghasil *Extended Spectrum Beta*

*Lactamases* (ESBL) yang paling dominan menyebabkan infeksi saluran kemih. *Extended Spectrum Beta- Lactamases* (ESBL) adalah enzim *Beta- Lactamase* yang kemampuannya dapat menyebabkan bakteri resisten terhadap penisilin, sefalosporin generasi 1, 2, dan 3, serta aztreonam (tetapi tidak terhadap sefamisin dan karbapenem). Penyebab bakteri menghasilkan enzim ESBL karena adanya gen yang mengkode ESBL. Kelompok gen ESBL yang bertanggungjawab menghasilkan ESBL dalam menghidrolisis antibiotik *beta-lactamase* salah satunya adalah enzim *temoneira* (TEM). Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui keberadaan gen TEM pada isolat klinis *Escherichia coli* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) dari urin pasien ISK di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Jenis penelitian ini yaitu observasional deskriptif dengan pendekatan *cross sectional*. Total sampel penelitian ini yaitu sebanyak tiga puluh isolat klinis *Escherichia coli* ESBL. Deteksi gen TEM menggunakan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Hasil deteksi gen TEM yang berhasil ditemukan sebesar 3% (1/30) di RSPAL. Dr. Ramelan Surabaya. Analisis penyebaran bakteri *Escherichia coli* ESBL di ruang perawatan didapatkan 54% (16/30) di ruang ICU, 43% (13/30) Non ICU, 3% (1/30) PICU serta tidak ditemukan 0% di ruang NICU, dan klinik rawat jalan. Kesimpulan pada penelitian ini adalah ditemukan Gen TEM pada isolat Klinis E.coli dari urine pasien ISK sebanyak satu isolat (3%) di ruang perawatan Non ICU.

**Kata Kunci:** Infeksi Saluran Kemih (ISK), Resistensi Antimikroba, Isolat Klinis *Escherichia coli*, ESBL, dengen TEM (*temoneira*)

## PENDAHULUAN

Penderita penyakit ISK di Indonesia menurut data Depkes RI tahun 2014 jumlahnya masih cukup tinggi, mencapai 90 - 100 kasus per 100.000 penduduk pertahunnya atau sekitar 180.000 kasus peratahun. Infeksi saluran kemih yang paling dominan disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* dari golongan gram negatif *multidrugresiten*, seperti penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamases* (ESBL) (Syaikacitta et al., 2021). Resistensi antimikroba terjadi ketika mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan parasit mengalami perubahan sehingga obat-obatan yang digunakan untuk menyembuhkan infeksi yang ditimbulkan mikroorganisme menjadi tidak efektif (KEMENKES, 2016). *Extended Spectrum Beta- Lactamases* (ESBL) adalah enzim *Beta- Lactamase* yang kemampuannya dapat menyebabkan

bakteri resisten terhadap beberapa antibiotik penisilin, sefalosporin generasi 1,2, dan 3, serta aztreonam (tetapi tidak terhadap sefamisin dan karbapenem) (Biuatifasari, 2018).

Penyebaran bakteri Gram negatif penghasil ESBL di Rumah sakit menjadi tantangan yang besar untuk menekan peningkatan penyebaran bakteri yang multiresisten. Penelitian terhadap keberadaan Gen ESBL di Indonesia masih sangat terbatas, sehingga berdasarkan data dan hasil penelitian terdahulu penulis berkeinginan melakukan penelitian Deteksi gen TEM pada isolat klinis *Escherichia coli* penghasil *Extended Spectrum Beta- Lactamases* (ESBL) dari Urine pasien ISK di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah gen TEM dapat terdeteksi pada isolat klinis

*Escherichia coli* sebagai penghasil ESBL dari urine pasien ISK di RSPAL Dr. Ramelan?

#### KAJIAN PUSTAKA

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan mikroba dalam praktek medis, dan dapat menjangkit semua orang dari segala usia. Infeksi saluran kemih sering disebabkan oleh bakteri akibat keteterisasi urin, atau penggunaan instrument medis lainnya. Beberapa bakteri yang dapat menyebabkan infeksi adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Enterococcus faecalis*, *Erterobacteriaceae*, *Candida sp*, dan *Staphylococcus saprophyticus*. Pemeriksaan fenotipik untuk deteksi ESBL hanya digunakan untuk mengkonfirmasi strain bakteri tersebut termasuk penghasil ESBL, namun tidak dapat mendeteksi subtipe ESBL. Untuk mendeteksi subtipe ESBL dapat dilakukan dengan teknik molekular salah satunya dengan teknik PCR (*Polymerase Chain Reactions*) (Wibisono et al., 2021).

#### METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional deskriptif dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengidentifikasi gen TEM dari isolat klinik *Escherichia coli* pada pasien infeksi saluran kemih di RSPAL. Dr. Ramelan Surabaya. Sampel yang digunakan adalah pasien ISK yang terinfeksi bakteri *Escherichia coli* ESBL yang diambil urinnya sebagai bahan pemeriksaan. Pengambilan sampel secara *Purposive Sampling* yaitu sampel sesuai dengan kriteria inklusi (Sampel urine pasien ISK yang positif terinfeksi bakteri *Escherichia coli* penghasil ESBL yang diuji secara fenotip dengan

dua metode yaitu DDTS dan alat otomatis (*Vitex 2 Compact*) dan eksklusi (Isolat klinis bakteri *Escherichia coli* yang peka terhadap antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga, Isolat *E.coli* diuji kepekaan antibiotik dengan satu metode, Isolat *E.coli* terkontaminasi bakteri lain non-ESBL). Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian 30 Isolat klinis *Escherichia coli* positif ESBL.

Variabel penelitian ini adalah gen TEM dari isolat bakteri *Escheria coli* yang positif ESBL. metode pengumpulan data primer dengan instrumen uji laboratorium sehingga diperoleh data persentase distribusi gen TEM pada isolat klinis bakteri *Escherichia coli* penghasil ESBL dari urine pasien ISK. Metode pengujian dilakukan menggunakan PCR dengan amplifikasi gen TEM. Prinsip PCR adalah suatu teknik yang melibatkan beberapa tahap yang berulang (siklus) dan pada setiap siklus terjadi duplikasi jumlah target DNA untai ganda. Untai ganda DNA templat (*unamplified DNA*) dipisahkan dengan denaturasi termal dan kemudian didinginkan hingga mencapai suatu suhu tertentu untuk memberi waktu pada primer menempel (*anneal primers*) pada daerah tertentu dari target DNA. *Polimerase* DNA digunakan untuk memperpanjang primer (*extend primers*) dengan adanya dNTPs (dATP, dCTP, dGTP dan dTTP) dan buffer yang sesuai. Umumnya keadaan ini dilakukan antara 20 - 40 siklus. Target DNA yang diinginkan (*short "target" product*) akan meningkat secara eksponensial setelah siklus keempat dan DNA non-target (*long product*) akan meningkat secara linier.

Prosedur peeriksaan PCR dimulai Ekstraksi DNA *Escherichia coli*, Uji Kemurnian DNA Bakteri,

Amplifikasi DNA Bakteri menggunakan PCR, Amplifikasi gen TEM menggunakan PCR, Analisis produk PCR. Analisa data yang digunakan dalam penelitian adalah dengan menentukan persentase dari hasil pemeriksaan gen TEM (+) di masing-masing ruang perawatan pasien. Untuk mengetahui gambaran ESBL (+) pada pasien ISK di RSPAL. Dr. Ramelan Surabaya.

#### HASIL

Penelitian ini telah dilakukan di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya selama bulan November 2021 - April 2022. Sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian berasal dari urine pasien ISK

(Infeksi Saluran Kemih) yang positif terinfeksi bakteri *Escherichia coli* yang resisten terhadap antibiotik golongan beta laktam berdasarkan hasil identifikasi dan uji kepekaan antibiotic. Hasil penelitian dari 30 sampel urine pasien ISK yang positif terinfeksi *Escherichia coli* ESBL dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibanding dengan kasus pada laki-laki. Berdasarkan kelompok usia didapatkan hasil paling tinggi pada kelompok usia > 60 tahun sedangkan pada kelompok bayi bayi (0 - 1 tahun) tidak ditemukan adanya ISK yang positif *Escherichia coli* ESBL. Pada anak-anak dan remaja hanya ditemukan kasus dengan jumlah presentase 10%.

**Tabel 1 Data Usia dan Jenis Kelamin Pasien ISK positif *Escherichia coli* ESBL**

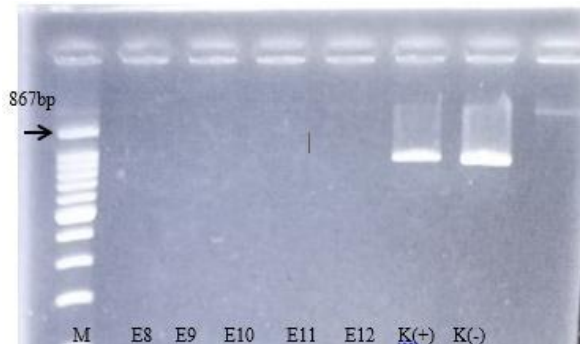
Usia / Jenis Kelamin	Laki - Laki (n)	Perempuan (n)	Total	Persentas e (%)
Bayi (0 - 1 tahun)	0	0	0	0%
Anak - Anak (2 - 10 tahun)	0	1	1	3%
Remaja (11 - 19 tahun)	1	1	2	7%
Dewasa (20 - 60 tahun)	4	9	13	43%
Lansia (>60 tahun)	6	8	14	47%
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>19</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Infeksi banyak terjadi pada pasien yang menjalani rawat inap karena terjadinya infeksi nosokomial. Ekstraksi DNA dilakukan

pada tiga puluh isolat klinis *Escherichia coli* penghasil ESBL dari urine pasien ISK (Infeksi Saluran Kemih). Hasil deteksi gen

TEM menggunakan metode PCR (*polymerase chain reaction*) didapatkan sebanyak satu isolat

(3%) positif terdapat gen tipe TEM, dan dua puluh sembilan isolat (97%) negatif tidak terdapat gen TEM.



**Gambar 1** Hasil Elektroforesis PCR gen TEM bakteri *Escherichia coli* ESBL, M (Marker), Sampel E8 - E12, K- (Kontrol negatif), K+ (Kontrol positif 867 bp)

Hasil penelitian didapatkan bakteri *Escherichia coli* ESBL terdapat di beberapa ruang perawatan di RSPAL. Dr. Ramelan Surabaya. Meliputi ruang rawat inap Non ICU (*Intensive Care Unit*), PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*),

NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*), dan ruang ICU (*Intensive Care Unit*). Sampel positif *Escherichia coli* ESBL paling banyak didapatkan berasal dari ruang ICU RSPAL Dr. Ramelan Surabaya.

**Tabel 2** Persentase Penyebaran Bakteri *Escherichia coli* ESBL di Ruang Perawatan

Ruang Perawatan	Jumlah (n)	Persentase (%)
ICU ( <i>Intensive Care Unit</i> )	16	54%
NON ICU	13	43%
NICU ( <i>Neonatal Intensive Care Unit</i> )	-	0%
PICU ( <i>Pediatric Intensive Care Unit</i> )	1	3%
Rawat Jalan	-	0%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

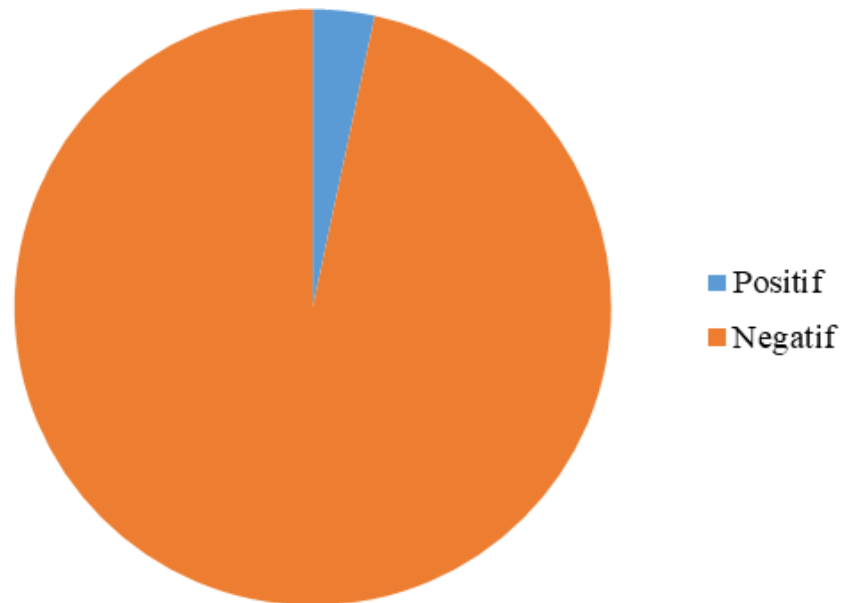
Sampel urine positif terinfeksi bakteri *Escherichia coli* ESBL paling banyak berasal dari ruang ICU (*Intensive Care Unit*) dengan persentase 54%. Pada rawat jalan dan ruang NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) tidak ditemukan adanya infeksi.

adanya bentukan *band* (garis pita), dan kolom E8 - E12 adalah

Hasil elektroforesis didapatkan secara berurutan kolom M yaitu marker DNA 1000 bp sebagai garis penanda, kolom K(-) adalah kontrol negatif dimana tidak ada bentukan *band*, kolom K (+) adalah kontrol positif gen TEM dengan besaran amplicon 867 bp terlihat kolom sampel yang diuji. Dari tiga puluh sampel didapatkan hasil pada

gel agarose bakteri *Escherichia coli* ESBL yang positif membawa gen TEM sebanyak satu isolat (3%) yaitu pada kolom E12. Sisanya sebanyak dua puluh sembilan sampel negatif atau tidak terdeteksi adanya gen TEM.

Hasil analisis data dari tiga puluh sampel urine pasien infeksi saluran kemih (ISK) yang terinfeksi *Escherichia coli* penghasil penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) positif gen TEM di RSPAL Dr. Ramelan didapatkan



Persentase keberadaan gen TEM :

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{Isolat positif gen TEM}}{\text{Jumlah seluruh sampel}} \times 100\% \\ &= \frac{1 \text{ isolat positif gen TEM}}{30 \text{ sampel}} \times 100\% \\ &= 33\% \text{ positif gen TEM} \end{aligned}$$

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keberadaan gen TEM pada isolat klinis *Escherichia coli* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) dari urin pasien ISK di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak tiga puluh sampel pasien ISK positif ESBL. Deskripsi umum pasien berdasarkan jenis kelamin didapatkan sebanyak Sembilan belas pasien (63%) berjenis kelamin perempuan, dan sebelas pasien (37%) berjenis kelamin laki - laki. Hal ini

menunjukkan bahwa pasien ISK didominasi oleh perempuan. Studi internasional di Swedia juga menunjukkan 1 dari 5 wanita mengalami ISK di beberapa kondisi, dan merupakan kasus infeksi yang sangat umum terjadi di dunia (Brusch, 2020). Faktor kebersihan diri baik kebersihan pada organ vital maupun kebersihan diri juga akan mempermudah terjadinya infeksi saluran kemih. Penyebab ditemukannya bakteri patogen saluran kemih berasal dari rektum dan vagina sehingga ketika kebersihan diri yang baik akan menyebabkan bakteri patogen tidak

dapat menetap dan berkolonisasi pada saluran kemih (Tarina & Kusuma, 2017).

Penelitian ini mengambil sampel dari semua kelompok kategori usia. Karakteristik usia pasien didapatkan hasil usia bayi (0 - 1 tahun) sebanyak 0 pasien (0%), anak-anak (2 - 10 tahun) sebanyak 1 pasien (3%), remaja (11 - 19 tahun) sebanyak 2 pasien (7%), dewasa (20 - 60 tahun) sebanyak 13 pasien (43%), dan paling banyak didominasi kelompok lansia (>60 tahun) sebanyak 14 pasien (47%). Penelitian lain menunjukkan insiden ISK menurun selama usia paruh baya tetapi meningkat pada orang dewasa yang lebih tua. Lebih dari 10% wanita yang berusia lebih dari 65 tahun dilaporkan mengalami ISK (Rowe & Juthani, 2013). Beberapa faktor risiko yang terkait dengan ISK pada wanita *pascamenopause* atau Lansia mirip dengan wanita aktif yang lebih muda. Faktor resiko meliputi fungsi kekebalan, paparan patogen nosokomial, dan peningkatan jumlah komorbiditas (penyakit penyerta), menempatkan orang tua (Lansia) di posisi utama risiko ISK (Rowe & Juthani, 2013).

Penyebaran bakteri *Escherichia coli* ESBL di ruang perawatan di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya didapatkan dari ruang ICU sebanyak 16 isolat (54%), ruang perawatan inap Non ICU sebanyak 13 isolat (43%), ruang PICU sebanyak 1 isolat (3%), ruang NICU dan rawat jalan tidak ditemukan sampel urine yang positif bakteri *Escherichia coli* ESBL (0%). Hal ini disebabkan adanya infeksi nosokomial yang terjadi di ruang perawatan. Penelitian lain menunjukkan ada 16 faktor risiko diantaranya durasi rawat inap pasien di ruang ICU yang cenderung

lebih lama ( $\geq 10$  hari), trauma, diabetes mellitus, terapi immunosupresif, intubasi endotrakeal, trakeotomi, penggunaan urin kateter, kateter sentral dan ventilator sebagai faktor risiko kolonisasi bakteri (Wang et al., 2019).

Deteksi gen TEM menggunakan metode PCR (*polymerase chain reaction*) dari total tiga puluh isolat klinis didapatkan satu isolat (3%) positif terdapat gen tipe TEM dan dua puluh sembilan isolat (97%) negatif tidak terdapat gen TEM. Sebuah studi terbaru menunjukkan dari 3.363 isolat klinis bakteri Gram negatif yang diambil di seluruh Amerika Serikat, sebanyak 20 isolat atau hanya 0,6% yang terdeteksi gen ESBL tipe TEM, dan 16 diantaranya termasuk isolat *Escherichia coli* (Kabali et al., 2021). Selain itu, ditemukannya beberapa varian TEM yang lebih baru memiliki perubahan asam amino. Misalnya, TEM-184 (substitusi asam amino pada Q6K, E104K, I127V, R164S dan M182T) menjadikan lebih resisten terhadap antibiotik *aztreonam*, dibandingkan *ceftazidime* atau *cefotaxime*. Teknik yang bisa digunakan untuk mengidentifikasi varian baru dengan pemeriksaan WGS (*whole genome sequence*) (Falgenhauer et al., 2019).

Penelitian gen ESBL sebelumnya pernah dilakukan di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya, dari 30 sampel urine pasien yang diperiksa ditemukan 90% (27/30) gen CTX-M, 40% (12/30) gen SHV, dan 33,33% (10/30) gen TEM. Hal ini menunjukkan gen ESBL lebih didominasi tipe CTX-M daripada TEM maupun SHV, dikarenakan gen CTX-M lebih aktif dalam menghidrolisis antibiotik sefotaksim dan seftriakson, dibandingkan seftazidim (Prasetya, 2018). Sejalan

dengan penelitian yang dilakukan di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya sendiri juga berhasil mendeteksi keberadaan gen TEM dari urin pasien ISK meskipun jarang ditemukan yaitu sebanyak 3,33% (1/30).

Faktor lingkungan luar (infeksi komunitas) merupakan penyebab pasien terinfeksi bakteri *Escherichia coli* ESBL tipe TEM yang membawa dan menyebarkan di rumah sakit (infeksi nosokomial). Sumber penularan bisa berasal dari produk hewan seperti olahan daging yang terkontaminasi bakteri resisten antibiotik. Pemakaian obat keras dan antibiotik yang tidak rasional juga menjadi faktor pemicu resistensi bakteri di komunitas masyarakat. Data proporsi masyarakat Indonesia yang menyimpan obat keras sebanyak 35,7% dan antibiotika sebanyak 27,8%. Adanya swamedikasi (pengobatan mandiri tanpa konsultasi medis) menunjukkan penggunaan obat yang tidak rasional dan antibiotik dapat dibeli di apotik tanpa resep dari dokter (Wibisono et al., 2021)

#### KESIMPULAN

1. Identifikasi bakteri *Escherichia coli* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) pada urine pasien ISK (Infeksi Saluran Kemih) di RSPAL. Dr. Ramelan Surabaya berhasil ditemukan keberadaan gen TEM.
2. Deteksi gen TEM dari tiga puluh isolat klinis *Escherichia coli* penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) didapatkan sebanyak satu isolat (3%) positif membawa gen TEM, dan dua puluh sembilan (97%) negatif gen TEM.
3. Penyebaran bakteri *Escherichia coli* ESBL di ruang perawatan

RSPAL Dr. Ramelan Surabaya yaitu, di ruang ICU sebanyak enam belas isolat (54%), ruang rawat inap Non ICU sebanyak tiga belas isolat (43%), ruang PICU sebanyak satu isolat (3%), ruang NICU dan rawat jalan tidak ditemukan sampel urine yang positif bakteri *Escherichia coli* ESBL (0%).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Al-Gallas, N., Belghouthi, K., Barratt, N. A., Ghedira, K., Hotzel, H., Tomaso, H., El-Adawy, H., Neubauer, H., Laouini, D., Zarrouk, S., Abbassi, M. S., & Aissa, R. Ben. (2021). Identification And Characterization Of Multidrug-Resistant Esbl-Producing Salmonella Enterica Serovars Kentucky And Typhimurium Isolated In Tunisia Ctx-M-61/Tem-34, A Novel Cefotaxime- Hydrolysing B-Lactamase Of Salmonella. *Journal Of Applied Microbiology*, March, 1-11.  
<https://doi.org/10.1111/Jam.15211>.
- Bezabih, Y. M., Sabiiti, W., Alamneh, E., Bezabih, A., Peterson, G. M., Bezabhe, W. M., & Roujeinikova, A. (2021). The Global Prevalence And Trend Of Human Intestinal Carriage Of Esbl-Producing *Escherichia coli* In The Community. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(1), 22-29.  
<https://doi.org/10.1093/Jac/Dkaa39>.
- Biutifasari, V. (2018). *Extended Spectrum Beta- Lactamase ( Esbl )*. 1(1), 1-11.
- Brusch, J. L. (2020). *Urinary Tract*



- Infection (Uti) And Cystitis (Bladder Infection) In Females.* 1-33.
- Budi, S., & Sciences, M. (2020). *Proceeding 1 St Setiabudi - Cihams 2020 Deteksi Escherichia Coli Dengan Metode Polimerase Chain Reaction (Pcr).*
- Falgenhauer, L., Imirzalioglu, C., Oppong, K., Akenten, C. W., Hogan, B., Krumkamp, R., Poppert, S., Levermann, V., Schwengers, O., Sarpong, N., Owusu-Dabo, E., May, J., & Eibach, D. (2019). Detection And Characterization Of Esbl-Producing Escherichia Coli From Humans And Poultry In Ghana. *Frontiers In Microbiology, 10* (Jan), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03358>
- Kabali, E., Pandey, G. S., Munyeme, M., Kapila, P., Mukubesa, A. N., Ndebe, J., Muma, J. B., Mubita, C., Muleya, W., Muonga, E. M., Mitoma, S., Hang'ombe, B. M., Wiratsudakul, A., Ngan, M. T., Elhanafy, E., El Daous, H., Huyen, N. T., Yamazaki, W., Okabayashi, T., Sekiguchi, S. (2021). Identification Of Escherichia Coli And Related Enterobacteriaceae And Examination Of Their Phenotypic Antimicrobial Resistance Patterns: A Pilot Study At A Wildlife-Livestock Interface In Lusaka, Zambia. *Antibiotics, 10*(3), 1-17. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030238>
- Karami, N., Lindblom, A., Yazdanshenas, S., Lindén, V., & Åhrén, C. (2020). *Journal Of Global Antimicrobial Resistance Recurrence Of Urinary Tract Infections With Extended-Spectrum B - Lactamase- Producing Escherichia Coli Caused By Homologous Strains Among Which Clone St131-O25b Is Dominant.* 22,126-132. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.01.024>
- Kristianingtyas, L., Effendi, M. H., Tyasningsih, W., & Kurniawan, F. (2020). Genetic Identification Of Blactx- M Gene And Blatem Gene On Extended Spectrum Beta Lactamase (Esbl) Producing Escherichia Coli From Dogs. *Indian Veterinary Journal, 97*(1), 17-21.
- Kuntaman, K., Santoso, S., Wahjono, H., Mertaniasih, N. M., Lestari, E. S., Farida, H., Hapsari, R., Firmanti, S. C., Noorhamdani As, Santosaningsih, D., Purwono, P. B., & Kusumaningrum, D. (2011). The Sensitivity Pattern Of Extended Spectrum Beta Lactamase-Producing Bacteria Against Six Antibiotics That routinely Used In Clinical Setting. *J Indon Med Assoc, 61*:482-6, 5.
- Mathers, A. J., Peirano, G., & Pitout, J. D. D. (2015). The Role Of Epidemic Resistance Plasmids And International High- Risk Clones In The Spread Of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews, 28*(3), 565-591. <https://doi.org/10.1128/Cmr.00116-14>
- Mcdanel, J., Schweizer, M., Crabb, V., Nelson, R., Samore, M., Khader, K., Blevins, A. E., Diekema, D., Chiang, H. Y., Nair, R., & Perencevich, E. (2017). Incidence Of Extended-Spectrum B-Lactamase (Esbl)- Producing Escherichia Coli And Klebsiella

- Infections In The United States: A Systematic Literature Review. *Infection Control And Hospital Epidemiology*, 38(10), 1209-1215.  
<https://doi.org/10.1017/ice.2017.156>
- Medina, M., & Castillo-Pino, E. (2019). *An Introduction To The Epidemiology And Burden Of Urinary Tract Infections*. 3-7. <https://doi.org/10.1177/>
- Naelasari, D. N. (2017). *Pola Distribusi Gen Esbl (Extended Spectrum B Lactamase) Pada Bakteri Flora Usus Dari Pasien Rsud Dr. Soetomo Dan Puskesmas Di Surabaya*. 1-8.
- Naelasari, D. N., Koendhori, E. B., Dewanti, L., Sarassari, R., & Kuntaman, K. (2018). The Prevalence Of Extended Spectrum Beta-Lactamase (Esbl) Producing Gut Bacterial Flora Among Patients In Dr. Soetomo Hospital And Primary Health Centre In Surabaya. *Folia Medica Indonesiana*, 54(4), 256.  
<https://doi.org/10.20473/Fmi.v54i4.10708>
- Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Clinical Update Extended-Spectrum Beta-Lactamases: A Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657-686.  
<https://doi.org/10.1128/Cmr.18.4.657>
- Prasetya, Y. A. (2018). Deteksi Gen Shv Pada Isolat Klinik Escherichia Coli Penghasil Extended Spectrum Beta-Lactamases (Esbls) Dengan Metode Polymerase Chain Reaction (Pcr) Dari Urin Pasien Di Rsud Dr. Soetomo Surabaya. *Al-Kauniah: Jurnal Biologi*, 11(2), 91-98.  
<https://doi.org/10.15408/Kauniah.V11i2.5779>
- Prasetya, Y. A., Winarsih, I. Y., Pratiwi, K. A., Hartono, M. C., & Rochimah, D. N. (2019). Deteksi Fenotipik Escherichia Coli Penghasil Extended Spectrum Beta-Lactamases (Esbls) Pada Sampel Makanan Di Krian Sidoarjo. *Life Science*, 8(1), 95-105.  
<https://doi.org/10.15294/Lifesci.V8i1.29995>
- Rahayu, W. P., Nurjanah, S., & Komalasari, E. (2018). Escherichia Coli: Patogenitas, Analisis, Dan Kajian Risiko. *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 53(9), 5.
- Rajendran, R., Sherry, L., Deshpande, A., Johnson, E. M., Hanson, M. F., Williams, C., Munro, C. A., Jones, B. L., & Ramage, G. (2016). A Prospective Surveillance Study Of Candidaemia: Epidemiology, Risk Factors, Antifungal Treatment And Outcome In Hospitalized Patients. *Frontiers In Microbiology*, 7(Jun), 1-8.  
<https://doi.org/10.3389/Fmicb.2016.009>
- Rowe, T. A., & Juthani, M. (2013). Urinary Tract Infection In Older Adults In Long-Term Care Facilities. *Cmaj*, 188(12), 899.  
<https://doi.org/10.1503/Cmaj.15>
- Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiecik, A., Frej-Madrzak, M., Ksiazczyk, M., Bugla-Ploskonska, G., & Choroszy-Krol, I. (2019). Virulence Factors, Prevalence And Potential Transmission Of Extraintestinal Pathogenic Escherichia Coli Isolated From Different Sources: Recent Reports. *Gut Pathogens*,

- 11(1), 1-16.  
<https://doi.org/10.1186/S13>
- Setiono, Muh Bayu, & Amiruddin, D. (2017). Deteksi Gen Ctx-M Pada Extended Spectrum Beta Lactamase (Esbl) Enterobacteriaceae Pada Siswa Sekolah Dasar Di Kota Makassar, Sulawesi Selatan. *Occupational Medicine*, 53(4), 130.
- Sewify, M., Nair, S., Warsame, S., Murad, M., Alhubail, A., Behbehani, K., Al-Refaei, F., & Tiss, A. (2016). *Prevalence Of Urinary Tract Infection And Antimicrobial Susceptibility Among Diabetic Patients With Controlled And Uncontrolled Glycemia In Kuwait. 2016.*
- Syaikacitta, A., Diyantoro, Sundari, A. S., & Indriati, D. W. (2021). The Bacterial Profile And Antibiotic Resistance Among Patients With Urinary Tract Infection In Surabaya, Indonesia. *Malaysian Journal Of Medicine And Health Sciences*, 16, 14-18.
- Tarina, N. T. I., & Kusuma, S. A. F. (2017). Deteksi Bakteri Klebsiella Pneumonia. *Jurnal Farmaka*, 15(2), 119-126.
- Wang, L., Zhou, K. H., Chen, W., Yu, Y., & Feng, S. F. (2019). Epidemiology And Risk Factors For Nosocomial Infection In The Respiratory Intensive Care Unit Of A Teaching Hospital In China: A Prospective Surveillance During 2013 And 2015. *Bmc Infectious Diseases*, 19(1), 1-9.  
<https://doi.org/10.1186/S12879-019-3772-2>
- Wibisono, F. J., Sumiarto, B., Untari, T., Effendi, M. H., Permatasari, D. A., & Witaningrum, A. M. (2021). Molecular Identification Of Ctx Gene Of Extended Spectrum Betalactamases (Esbl) Producing Escherichia Coli On Layer Chicken In Blitar, Indonesia. *Journal Of Animal And Plant Sciences*, 31(4), 954-959.  
<https://doi.org/10.36899/Japs.2021.4.0289>