



Pola Resistansi Antibiotik Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung

(Antibiotic Resistance Pattern of Bacteria Causing Urinary Tract Infection in Ibrahim Adjie Health Center, Bandung City)

Tina Rostinawati^{1*}, Barolym Tri Pamungkas¹, Moelyono Moektiwardojo¹ & Anas Subarnas²

¹Departemen Biologi, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang km21, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang km21, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat

ABSTRACT: The bacteria that cause urinary tract infections (UTIs) have developed resistance to various antibiotics. Data about the pattern of bacterial resistance need to be updated to ensure proper antibiotic administration. The research aimed to identify and perform the pattern of bacterial resistance from UTI patients at the Ibrahim Adjie Health Center, Bandung City. The urine samples of 9 suspected UTI patients were determined for the number of bacterial colonies. It turned out 3 samples whose number of bacterial colonies fulfil the UTI criteria i.e above 10^5 cfu/ml. The isolates were subsequently determined for Gram bacteria, isolation of bacterial chromosome DNA, amplification of 16S rRNA gene, DNA sequencing, and antibiotic resistance tests against penicillin, penicillin + β -lactamase inhibitor, cephalosporin (generation 1,2,3,4), fluoroquinolone, aminoglycoside and carbapenem. Three isolates (P1, P2, P3) were genetically identified as *Escherichia coli*. P1 was resistant to penicillin, penicillin + β -lactamase inhibitor, cephalosporin generation 1 and fluoroquinolone. P2 was just resistant to penicillin. P3 was resistant to penicillin, penicillin + β -lactamase inhibitor, cephalosporin (generation 1,2,3,4) and fluoroquinolone. These *E. coli* had developed resistance to penicillin, penicillin + β -lactamase inhibitor, cephalosporin (generation 1,2,3,4) and fluoroquinolone. Aminoglycoside and carbapenem still have activity against these *E. coli*.

Keywords: bacteria; UTI; isolation; identification; resistency.

ABSTRAK: Bakteri penyebab Infeksi saluran kemih (ISK) telah mengalami resistansi terhadap berbagai antibiotik. Pola resistansi bakteri tersebut perlu diperbaharui datanya untuk memastikan pemberian antibiotik yang tepat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi dan melihat pola resistansi bakteri penyebab ISK di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung. Koloni bakteri yang berasal dari urin 9 pasien *suspect* ISK ditumbuhkan dan hanya sampel yang berasal dari 3 pasien memenuhi persyaratan terindikasi ISK karena adanya jumlah koloni di atas 10^5 cfu/ml. Selanjutnya dilakukan penentuan Gram bakteri, isolasi DNA total kromosom bakteri, amplifikasi gen pengkode 16S rRNA, sekuensing (penentuan urutan nukleotida) dan uji resistansi terhadap antibiotik golongan penisilin, penisilin+inhibitor β -laktamase, sefalosporin (generasi 1,2,3,4), fluorokuinolon, aminoglikosida dan karbapenem. Hasil penelitian menunjukkan tiga isolat (P1,P2,P3) yang teridentifikasi secara genetik *Escherichia coli*. Isolat P1 resisten terhadap penisilin, penisilin+inhibitor β -laktamase, sefalosporin generasi 1 dan fluorokuinolon. isolat P2 resisten terhadap penisilin. Isolat P3 resisten terhadap penisilin, penisilin+inhibitor β -laktamase, sefalosporin (generasi 1,2,3,4) dan fluorokuinolon. *E. coli* penyebab ISK telah mengalami resistansi terhadap antibiotik penisilin, penisilin+inhibitor β -laktamase, sefalosporin (generasi 1,2,3,4) dan fluorokuinolon. Aminoglikosida dan karbapenem masih memiliki aktivitas terhadap ketiga isolat *E. coli* resisten.

Kata kunci: bakteri; ISK; isolasi; identifikasi; resistansi.

Pendahuluan

Secara global, infeksi saluran kemih masih menjadi masalah kesehatan yang penting dan banyak dijumpai di berbagai unit pelayanan kesehatan dasar hingga subspesialistik [1]. Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan penyakit infeksi kedua tersering setelah infeksi saluran pernafasan yaitu sebanyak 8,1 juta kasus per tahun.

Jumlah pasien ISK perempuan dua kali lipat lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki yaitu 1,2% berbanding 0,6% [2].

Infeksi saluran kemih disebabkan karena adanya mikroorganisme pada saluran kemih, termasuk kandung kemih, prostat, ginjal dan saluran

Article history

Received: 12 Okt2020
Accepted: 04 Des 2020
Published: 30 April 2021

Access this article



*Corresponding Author: Tina Rostinawati

Departemen Biologi, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang km21, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat, 45363 | Email: t.rostinawati@unpad.ac.id

pengumpulan. Sebagian besar ISK disebabkan oleh bakteri, meskipun kadang-kadang jamur dan virus dapat merupakan agen etiologi ISK [3]. Infeksi saluran kemih didefinisikan sebagai kondisi dimana saluran kemih terinfeksi oleh patogen yang menyebabkan peradangan atau inflamasi [4]. Kunci diagnosa ISK biasanya didasarkan pada gejala dan pemeriksaan adanya mikroorganisme dalam urin. Kriteria umum untuk diagnosis ISK dengan adanya bakteri lebih dari 100.000cfu/mL [5]. Bakteri yang paling banyak menginfeksi saluran kemih antara lain *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* dan *Staphylococcus saprophyticus* [3].

E. coli adalah patogen dominan di dalam ISK disertai patogen berikutnya adalah *E. faecalis*, *K. pneumoniae* dan *P. mirabilis*. Amoksisilin dan sefuroksim sudah berkurang aktivitasnya terhadap *E. coli*. Sedangkan siprofloksasin sangat aktif melawan patogen ISK tersebut [6]. Pasien ISK di suatu rumah sakit di India Selatan menunjukkan resistansi yang meningkat terhadap siprofloksasin [7]. Di Bangladesh data resistansi antibiotik amoksisilin, kotrimoksazol dan asam nalidiksat juga telah terjadi terhadap *E. coli* dan *Klebsiella spp.* Namun imipenem masih aktif terhadap bakteri tersebut [8]. Di Indonesia, *E. coli* juga merupakan bakteri penyebab ISK terbanyak [9-11]. Sedangkan pada suatu rumah sakit di Banda Aceh bakteri penyebab ISK yang terbanyak adalah *Pseudomonas aeruginosa* [12]. Bakteri penyebab ISK pada beberapa rumah sakit di Indonesia juga telah menunjukkan resistansi terhadap antibiotik kotrimoksazol, seftriakson, ampisilin, sefiksim tetapi masih sensitif terhadap amikasin, imipenem, gentamisin, cefiksim, sefalosporin dan kuinolon [13-16].

Pola bakteri penyebab ISK dan sensitivitas bakteri terhadap antimikroba akan berperan dalam keberhasilan pengobatan ISK. Beberapa strain bakteri *E. coli* telah menghasilkan *enzim extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL)

[17]. Hal ini dapat membuat bakteri resistansi terhadap antibiotik tertentu, sehingga bakteri terus berkembang biak dan menyebar. Berdasarkan hal tersebut, pola bakteri dan sensitivitasnya terhadap antimikroba penting untuk disampaikan hasilnya secara berkala kepada rumah sakit melalui program PPRA (Program Pengendalian Resistansi Antibiotik). Pola resistansi bakteri mengalami perubahan ditempat dan waktu yang berbeda sehingga perlu dilakukan analisis pola dan sensitivitas bakteri terhadap antimikroba yang selalu diperbarui [18].

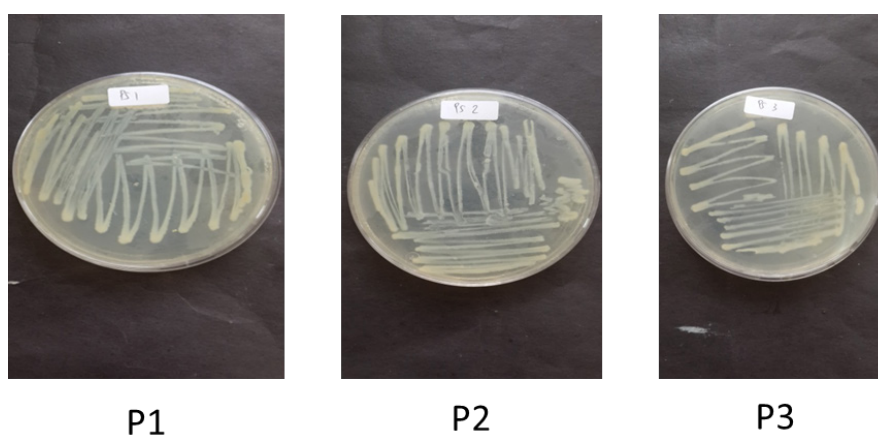
Metode Penelitian

Isolat Bakteri

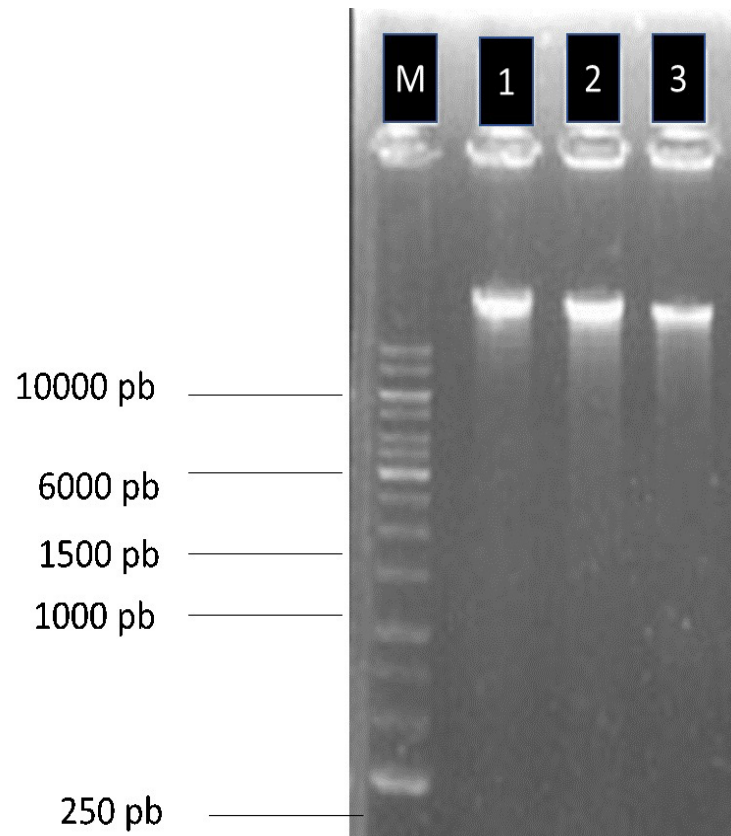
Bakteri uji yang akan digunakan adalah bakteri yang diambil dari spesimen urin pasien ISK yang dirawat di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung. Dengan kriteria inklusi pasien: usia 17 – 55 tahun, laki – laki dan perempuan, pasien ISK yang berobat di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung, pasien yang tidak menderita infeksi bakteri lainnya. Sedangkan kriteria eksklusi pasien: pasien yang tidak terdiagnosa menderita ISK, pasien yang tidak patuh mengikuti pengobatan ISK dan pasien yang susah diambil spesimen urinnya. Penelitian ini telah disetujui etikanya dari komisi etik Universitas Padjadajaran dengan Nomor : 51/UN6.KEP/EC2018.

Pengumpulan Sampel Bakteri

Sampel bakteri diambil dari spesimen urin pasien ISK dengan cara dikumpulkan dalam pot plastik, diambil sebanyak 10 mL kemudian dimasukkan ke dalam media *Mueller Hilton Broth* (MHB) (Merck®, USA) yang telah disterilkan dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 18-24 jam.



Gambar 1. Isolat klinis tunggal bakteri ISK. P1=pasien 1, P2=pasien2, P3=pasien 3



Gambar 2. Hasil visualisasi isolasi DNA total. M=Marker DNA (pb=pasangan basa, 1=isolat P1, 2=isolat P2, 3=isolat P3)

Isolasi Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih

Bakteri ditanam pada media *Muller Hilton Agar* (MHA) (Merck®, USA) dengan metode cawan gores. Media MHA steril dituangkan ke dalam cawan petri sebanyak 20 mL dan dibiarkan hingga padat. 1 mL sampel urin ditambahkan 9 mL air suling steril. Kemudian 1 ose suspensi bakteri diambil dan digoreskan pada media MHA yang telah padat. Media MHA tersebut diinkubasi pada suhu 37 °C selama 18-24 jam. Selanjutnya dilakukan pemisahan koloni untuk ditumbuhkan pada media MHA yang baru. MHA dan MHB merupakan media yang dapat menghasilkan hasil yang *reproducible* dan mengandung inhibitor *sulfonamide*, *trimethoprim* dan *tetracycline* yang rendah.

Pewarnaan Gram Bakteri

Identifikasi bakteri dilakukan dengan melihat morfologi koloni bakteri dan pewarnaan gram. Pewarnaan gram dilakukan untuk mengetahui bakteri tersebut bakteri negatif atau positif [19].

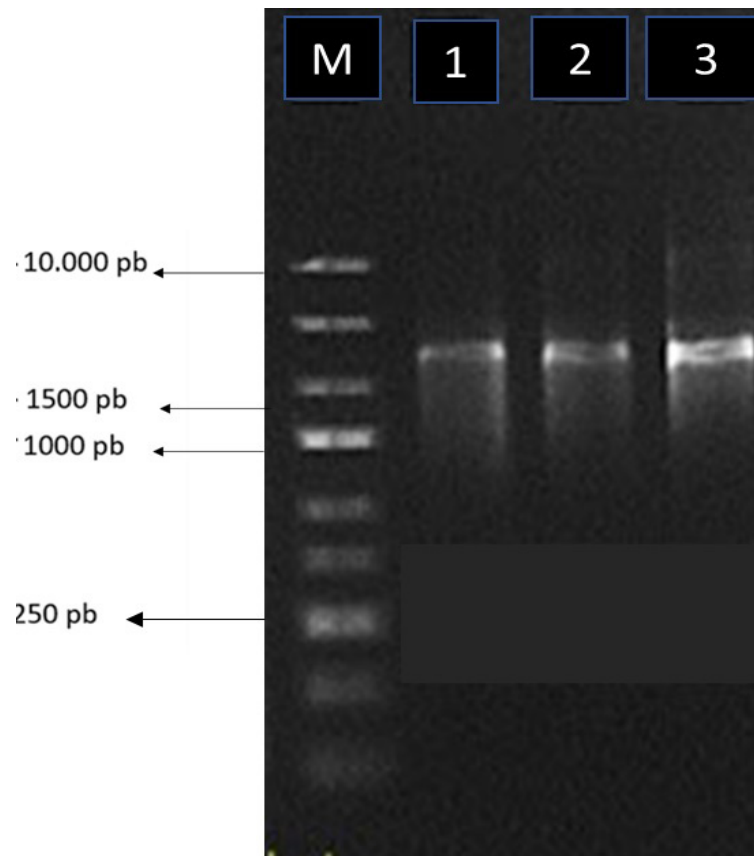
Isolasi DNA Total Isolat Bakteri

Isolasi DNA total dilakukan dengan mengikuti protokol isolasi GeneJET™ Genomic DNA Purification

Kit® (Thermo Fisher Scientific, USA). DNA sampel selanjutnya disimpan pada suhu -20 °C [20].

Amplifikasi Gen 16S rRNA

Amplifikasi gen 16S rRNA dilakukan dengan metode PCR (T100™ Thermal Cycler from Bio-Rad, USA). Primer yang digunakan dalam amplifikasi gen 16S rRNA adalah primer 1492 R (5' GGTTACSTTGTTACGAC 3') (Macrogen, South Korea) dan primer 27 F (5' AGAGTTTGTGATCTGGCTCAG 3') (Macrogen, South Korea). Komponen PCR 50 µL yang digunakan terdiri dari 2 µL primer 1492R µM; 2 µL primer 27F 15 µM; 1 µL dNTP 10 µM; 6 µL dapar PCR 10x (mengandung 20 mM MgCl₂); 0,4 µL Taq polimerase 5u/µL; 2 µL DNA sampel dan 36,6 µL air bebas nuklease. Semua komponen dimasukkan ke dalam tabung eppendroff 200 µL dan dihomogenkan. Tabung dimasukkan ke dalam *thermocycler*, suhu dan waktu amplifikasi diatur dengan tahap denaturasi awal 94 °C selama 1 menit, penempelan (*annealing*) 55 °C selama 1 menit, pemanjangan (*extension*) fragmen DNA 72 °C selama 1 menit, reaksi dilakukan sebanyak 32 siklus. Pemanjangan fragmen diakhiri post PCR 72 °C selama 10 menit [21].



Gambar 3. Visualisasi DNA hasil amplifikasi gen pengkode 16S rRNA, M = Marker (pb=pasangan basa, 1=isolat P1, 2=isolat P2, 3=isolat P3)

Elektroforesis DNA Bakteri

Elektroforesis DNA bakteri dilakukan menggunakan agarosa 1%. Elektroforesis dilakukan pada 100 V selama 40 menit dan pita DNA yang terbentuk diamati dengan mini trans-iluminator UV [22].

Sekuensing Fragmen 16S rRNA Satu Arah

Sekuensing DNA dilakukan di MacroGen Korea Selatan. Pembacaan analisis sekuensing fragmen DNA dilakukan dengan bantuan *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) urutan nukleotida yang kemudian dicocokkan dengan data base yang tersedia pada situs <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>.

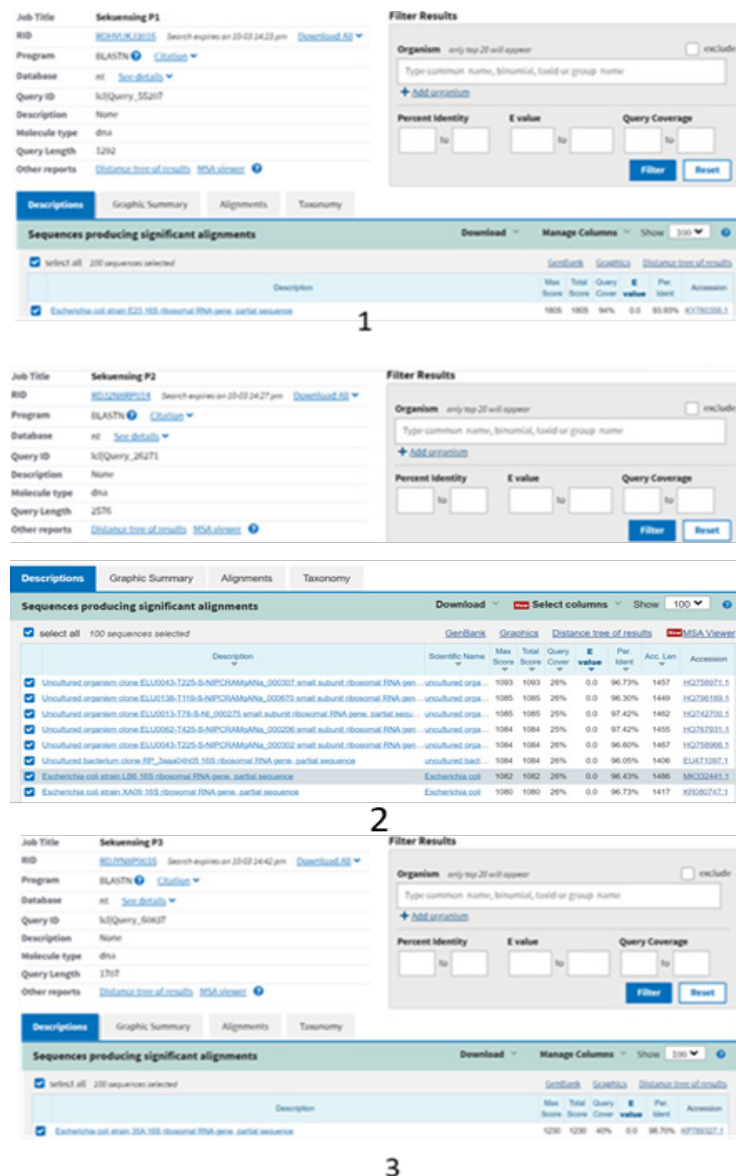
Uji Resistansi Antibiotik terhadap Isolat Bakteri

Sampel bakteri dari pasien diuji resistansi terhadap beberapa antibiotik ISK. Media MHA cair (suhu 40-50 °C) ditambahkan ke dalam cawan petri yang telah berisi suspensi bakteri dengan konsentrasi 10^5 CFU/mL, lalu campuran tersebut disebar di atas media dan didiamkan. Setelah sedikit membeku, *paper disk* yang telah berisi

antibiotik sebanyak 10 µL dengan masing – masing konsentrasinya ditempelkan pada media agar. Cawan ditutup dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 18-24 jam. Zona inkubasi (zona bening) yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong. Bakteri dari sampel urin ISK diuji resistansinya terhadap beberapa antibiotik yaitu ampisilin (10 µg), amoksisilin–asam klavulanat (20/10 µg), ampisilin – sulbaktam (10/10 µg), piperasilin – tazobaktam (100/10 µg), tikarsilin–asam klavulanat (75/10 µg), sefazolin (30 µg), sepalotin (30 µg), sefuroksim (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefepim (30 µg), amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), tobramisin (10 µg), asam nalidiksat (30 µg), ciprofloksasin (5 µg), levofloksasin (5 µg), ofloksasin (5 µg), imipenem (10 µg), dan meropenem (10 µg) [23].

Hasil dan Diskusi

Sampel bakteri diambil dari urin 9 pasien yang telah terdiagnosa ISK di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung atas dasar surat rekomendasi izin penelitian Nomor : 070/15642-Dinkes dan pasien telah setuju untuk



Gambar 4. Cuplikan data hasil BLAST sekuens isolat bakteri. 1=isolat P1, 2=isolat P2, 3=isolat P3

ikut serta dalam penelitian dengan mengisi lembar *informed consent*. Setelah diamati hanya 3 pasien saja yang memenuhi kriteria umum untuk terdiagnosis ISK dengan adanya lebih dari 100.000 CFU/mL urin [5]. Isolat hasil pemisahan dapat dilihat pada Gambar 1.

Hasil pewarnaan isolat bakteri penyebab ISK pada P1, P2 dan P3 teridentifikasi bakteri Gram negatif yaitu menunjukkan hasil berwarna merah setelah dilakukan pewarnaan Gram [20]. Ketiga isolat bakteri tersebut teridentifikasi sebagai *E. coli* setelah dilakukan isolasi DNA total (Gambar 2), amplifikasi gen 16s rRNA (Gambar 3) dan sekuensing. Hasil isolasi DNA total (kromosom) isolat bakteri menunjukkan ukuran lebih besar dari 10.000 pb. *E. coli* memiliki ukuran kromosom 4.6 mpb (Gambar 2)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Ukuran amplifikasi gen 16S rRNA dari ketiga isolat menunjukkan ukuran ± 1.500 pb (Gambar 3). Dengan menggunakan pasangan primer 27F dan 1492R didapatkan ukuran DNA ± 1.500 pb [21]. Urutan DNA yang diperoleh kemudian dicocokkan dengan database yang terdapat pada situs <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov> dengan bantuan (BLAST). Hasil blast sekuensing dari ketiga isolat menunjukkan homologi 93%, 96% dan 98% terhadap *E. coli* untuk isolat P1, P2 dan P3 (Gambar 4).

Isolat *E. coli* P1 menunjukkan resistansi terhadap antibiotik β-laktam golongan penisilin, penisilin+inhibitor β-laktamase, seflosporin generasi 1 dan florokuinolon (Tabel 1). Isolat *E. coli* P2 hanya resistansi terhadap

Tabel 1. Hasil uji resistansi antibiotik pada isolat P1, P2 dan P3

Antibiotika	P1	P2	P3
Ampisilin	R	R	R
Amoksisilin-asam klavulanat	S	I	I
Ampisilin-sulbaktam	R	I	R
Piperasilin-tazobaktam	S	S	I
Tikarsilin-asam klavulanat	I	I	R
Sefazolin	R	I	R
Sefalotin	R	I	R
Sefuroksim	S	S	R
Sefotaksim	S	S	R
Seftazidim	S	S	R
Sefepim	S	S	R
Amikasin	S	S	S
Gentamisin	S	S	S
Tobramisin	S	S	S
Asam nalidiksat	R	S	R
Siprofloksasin	I	I	R
Levofloksasin	S	S	R
Ofloksasin	S	S	R
Imipenem	S	S	S
Meropenem	S	S	S

Keterangan : R = Resisten, I = Intermediet, S = Sensitif

antibiotik β -laktam golongan penisilin (Tabel 1). Sedangkan isolat *E. coli* P3 telah resistansi terhadap antibiotik β -laktam golongan penisilin, penisilin+inhibitor β -laktamase, sefalosporin generasi 1, 2, 3, 4, dan florokuinolon (Tabel 1). Ketiga isolat ini masih sensitif terhadap antibiotik β -laktam golongan karbapenem dan aminoglikosida.

ESBL merupakan enzim yang menyebabkan bakteri tahan terhadap antibiotik golongan β -laktam, sefalosporin dan monobaktam. Ketiga isolat memiliki resistansi terhadap antibiotik penisilin yang keberadaan gen pengkode ESBL perlu diidentifikasi. Berdasarkan studi literatur maka tipe enzim yang resistansi terhadap jenis antibiotik ini adalah ESBL tipe TEM [24]. Hampir 90% *E. coli* yang resistansi terhadap ampisilin memproduksi enzim TEM [25]. Untuk isolat P1 dan P3 memiliki karakter yang juga tahan terhadap inhibitor β -laktamase. Berdasarkan studi literatur enzim yang bertanggungjawab untuk karakter ini adalah IRT (*inhibitor-resistant TEM β -lactamase*). IRT ini ditemukan terutama di isolat klinis *E. coli* dan juga strain *K. pneumoniae*,

Klebsiella oxytoca, *P. mirabilis*, and *Citrobacter freundii* [26]. Untuk suatu isolat yang memiliki resistansi terhadap sefalotin, seftazidim dan sefotaksim seperti isolate P1 dan P3 jika merujuk terhadap penelitian sebelumnya isolat yang demikian memiliki enzim OXA, SHV, dan CTX-M yang bertanggungjawab untuk karakter resistansi tersebut [24]. Isolat P1 dan P3 juga menunjukkan resistansi terhadap antibiotik fluoroquinolon. Berdasarkan studi terhadap isolat *E. coli* ISK gen yang bertanggungjawab terhadap resistansi terhadap fluorokuinolon adalah *gyrA* dan *parC* [27].

Pola resistansi *E. coli* ISK seperti pada penelitian ini juga terdapat pada suatu studi di Amerika Serikat yang menyatakan bakteri penyebab ISK 15,7% adalah *E. coli*. Bakteri-bakteri penyebab ISK 24 % telah resistansi terhadap levofloksasin dan sulfametoksazol-ko-trimetropim dan juga sebagian menunjukkan telah resistansi terhadap karbapenem [27]. Begitu juga yang terjadi di pusat kesehatan Denver Health Colorado, kasus resistansi *E. coli* ISK terhadap fluorokuinolon juga

meningkat sejak mulai digiatkannya penggunaan antibiotik tersebut pada tahun 1999 ketika ko-trimoksazol telah mengalami resistansi [29]. Suatu studi yang mempelajari kejadian resistansi siprofloksasin selama 2004-2014 dari publikasi menyimpulkan telah terjadi peningkatan resistansi terhadap antibiotik golongan fluoroquinolon tersebut selama 10 tahun [30].

Di Indonesia, ISK paling banyak disebabkan oleh *E. coli* [9,10,31]. Di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta *E. coli* penyebab ISK masih sensitif terhadap imipenem dan sudah mengalami resistansi terhadap siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksisilin dan sefiksim [30]. Sedangkan *E. coli* yang diisolasi dari pasien ISK di RSUD Arifin Achamd Pekanbaru sudah resisten terhadap ampicilin, sefalotin, sefotaksim, seftriakson, sefaleksim dan tetrasiklin [11].

Kesimpulan

Isolat bakteri pasien ISK di Puskesmas Ibrahim Adjie Kota Bandung merupakan bakteri *E. coli*. Bakteri tersebut tersebut telah memiliki pola resistansi meluas terhadap ampicilin, ampicilin+inhibitor β -laktam, sefalosporin golongan 1,2,3,4 dan fluorokuinolon. Namun karbapenem dan aminoglikosida masih memiliki aktivitas terhadap bakteri tersebut.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Universitas Padjadjaran yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Internal UNPAD Nomor:1373e/UN6.O/LT/2019.

Referensi

- [1]. Kusnan A. Faktor Risiko Kejadian Infeksi Saluran Kemih pada Ibu Hamil di Laboratorium Prodia. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2014;1(1): 2355-312.
- [2]. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Mobility, and Economic Costs. *Dis Mon Journal*. 2003;(49):53-70. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01054-9).
- [3]. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews. Microbiology*. 2015;13(5):269–284. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>. Epub 2015 Apr 8.
- [4]. Raju CB, Tiwari SC. Urinary tract infection – A suitable approach. *Lecture notes. J Ind Academy of clinical Med*. 2004;2(4): 331-334.
- [5]. Port, CM and Muffin G. 2009. *Pathophysiology :Concepts of Altered Health States* 8th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [6]. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect*. 2003;46(2):94-100. doi: <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1091>.

- [7]. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *Indian J Med Res*. 2012;136(5):842–849. PMID: 23287133; PMCID: PMC3573607.
- [8]. Rahman F, Chowdhury S, Rahman M, Ahmed D, Hossain, A. Antimicrobial Resistance Pattern of Gram-negative Bacteria Causing Urinary Tract Infection. *S J Pharm Scies*. 2009;2(1):44-50.
- [9]. Sumolang SAC, Porotu'o J, Soeliongan S. Pola Bakteri Pada Penderita Infeksi Saluran Kemih Di BLU RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*. 2013;1(1): 597-601. DOI: <https://doi.org/10.35790/ebm.1.1.2013.4605>
- [10]. Widianingsih M, de Jesus AM. Isolasi *Escherichia coli* Dari Urine Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Rumah Sakit Bhayangkara Kediri. *Journal of Bilogy. Al-Kauniyah*.2018;11(2):99-108. DOI: <https://doi.org/10.15408/kauniyah.v11i2.5899>.
- [11]. Yacob T, Endriani R, Hamidy MY. Resistensi Antibakteri pada Pasien Infeksi Saluran Kemih (ISK) dengan Katerisasi urin di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *Jurnal Ilmu Kedokteran Universitas Riau* 2017. DOI: <https://doi.org/10.26891/JIK.v5i2.2011.94-100>.
- [12]. Haris S, Sarindah A, Yusni, Raihan. Kejadian Infeksi Saluran Kemih di Ruang Rawat Inap Anak RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Sari Pediatri*. 2012;14:(4). DOI: <http://dx.doi.org/10.14238/sp14.4.2012.235-40>
- [13]. Septadina IS, Lestari HI, Rizka. Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih pada Anak Terhadap Antimikroba. *MKS*. 2015;47(2). DOI: <https://doi.org/10.36706/mks.v47i2.2748>
- [14]. Arivo D, Dwiningtyas AW. Pola Kepekaan *Escherichia coli* Penyebab Infeksi Saluran Kemih Terhadap Antibiotik. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 2019;2(1). DOI: <https://doi.org/10.33024/jfm.v2i1.1540>
- [15]. Nua AR, fatimawti, Bodhi W. Uji Kepekaan Bakteri Yang Diisolasi Dan Diidentifikasi Dari Urin Penderita Infeksi Saluran Kemih (ISK) Di RSUD Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Terhadap Aantibiotik Cefixime, Ciprofloxacin Dan Cotrimoksazole. *Pharmacon*. 2016;5(4). DOI: <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/8845>
- [16]. Triono AA, Purwoko AE. Efektifitas Antibiotik Golongan Sefalosporin dan Kuinolon terhadap Infeksi Saluran Kemih. *Mutiara Medika*. 2012;12(1):6-11. DOI: <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v12i1.994>.
- [17]. Biutifasar V. Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL). *Oceana Biomedicina Journal*. 2018;1(1):1-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.30649/obj.v1i1.3>
- [18]. Rahardjo P, Susalit, E. Infeksi Saluran Kemih, dalam Ilmu Penyakit Dalam, Edisi IV. Jakarta: FKUI, 2006.
- [19]. Harley JP, Prescott LM. *Laboratory Exercises in Microbiology* 5th Edition. The McGraw-Hill Companies; 2002.
- [20]. (GeneJETTM Genomic DNA Purification Kit®). <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/>
- [21]. Weisburg WG, Barns SM, Pelletier DA, Lane DJ. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. *J Bacteriol*. 1991;73(2):697-703. doi: <https://doi.org/10.1128/jb.173.2.697-703.1991>.
- [22]. Sambrook J, Russell D. *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
- [23]. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement (CLSI document M100-S19). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- [24]. Bradford PA. Extended-Spectrum Betalactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology and Detection of This Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;(14)4:933-951. doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
- [25]. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(4):57-84. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.8.4.557-584.1995>.

- [26]. Carter MW, Oakton KJ, Warner M, Livermore DM. Detection of extended-spectrum β -lactamases in klebsiellae with the Oxoid combination disk method. *J Clin Microbiol.* 2000;38:4228–4232.
- [27]. Komp Lindgren P, Karlsson A, Hughes D. (2003). Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3222–3232. doi: 10.1128/aac.47.10.3222-3232.2003.
- [28]. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Mendes R. The burden of antimicrobial resistance among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in the United States in 2017. *Plos One.* 2019;14(12): e0220265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220265>.
- [29]. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart RM, Rome M, MacKenzie TD, Rozwadowski J, Mehler PS, Price CS. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med.* 2008;121(10):876-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.04.039>
- [30]. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. (2015). Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 2015;15:545. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1282-4>
- [31]. Prabowo FI, Habib I. Identifikasi Pola Kepekaan dan Jenis Bakteri pada Pasien Infeksi Saluran Kemih di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Mutiara Medika.* 2012;12(2);93-101. DOI: <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v12i2.1009>.



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)