

E-JURNAL MEDIKA UDAYANA



DOAJ Indexed (Since 15 Sep 2015)

2015-09-16

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

[Home](#) / [Archives](#) / Vol 6 No 2 (2017): E-jurnal medika udayana

Published: 2017-03-01

Articles

TINGGINYA KADAR LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) DAN TRIGLISERIDA PADA KEJADIAN DIABETIC FOOT ULCER (DFU) DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH PERIODE JANUARI-DESEMBER 2014

Ni Kadek Nita Utami, A.A. Ngurah Subawa, I.W.P. Sutirta Yasa

 PDF

PROFIL BAYI PREMATUR DENGAN SKRINING RETINOPATHY OF PREMATURITY DI DIVISI PEDIATRI OFTALMOLOGI POLIKLINIK MATA RSUP SANGLAH PERIODE 1 JANUARI-31 DESEMBER 2015

Ni Putu Dharmi Lestari, I Wayan Eka Sutyan, Anak Agung Mas Putrawati Triningrat

 PDF

Prevalensi Kelompok Gen blaCTX-M-1 pada Klebsiella pneumoniae di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

Ni Putu Eka Umarista Apriliani, Komang Januartha Putra Pinatih

 PDF

PREVALENSI HIPERTENSI PADA MAHASISWA SEMESTER VI PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER DI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

Gede Dilajaya Robin, I Dewa Ayu Inten Dwi Primayanti, I Made Krisna Dinata

 PDF

Prevalensi Kelompok Gen *bla*_{CTX-M-1} pada *Klebsiella pneumoniae* di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

Ni Putu Eka Umarista Apriliani,¹⁾ Komang Januartha Putra Pinatih²⁾

1) Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

2) Bagian Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ekaumarista@gmail.com

ABSTRAK

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri yang menimbulkan dampak besar di bidang kesehatan terutama akibat kecenderungan bakteri ini untuk mengalami resistensi antibiotik. Ekspresi gen resisten, yaitu kelompok gen *bla*_{CTX-M-1}, merupakan salah satu mekanisme resistensi antibiotik yang dimiliki *Klebsiella pneumoniae*. Kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} berfungsi mengkode enzim yang dapat mengakibatkan terjadinya resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap beberapa jenis antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} pada *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik beta-laktam di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 isolat *Klebsiella pneumoniae* yang memenuhi kriteria inklusi. Prosedur dalam penelitian ini terdiri dari subkultur bakteri, isolasi DNA, PCR, serta elektroforesis gel agarosa. Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa sebanyak 20 sampel (83,33%) positif untuk kelompok gen *bla*_{CTX-M-1}, sedangkan sebanyak 4 sampel (16,67%) adalah negatif. Dapat disimpulkan bahwa prevalensi kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} pada *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik beta-laktam di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar adalah 83,33%. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai prevalensi dari kelompok gen *bla*_{CTX-M} lain beserta variannya sehingga dapat diketahui persebaran gen *bla*_{CTX-M} di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

Kata kunci: Kelompok gen *bla*_{CTX-M-1}, *Klebsiella pneumoniae*, resistensi antibiotik.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is a bacteria that has major impact on health, especially due to its tendency to develop antibiotic resistance. Expression of resistant gene, ie *bla*_{CTX-M-1} gene group, is one of the mechanisms of antibiotic resistance on *Klebsiella pneumoniae*. The function of *bla*_{CTX-M-1} gene group is to code enzyme which can cause antibiotic resistance on *Klebsiella pneumoniae*. The purpose of this study is to determine the prevalence of the *bla*_{CTX-M-1} gene group on *Klebsiella pneumoniae* that are resistant to beta-lactam antibiotics at Sanglah General Hospital. The samples used in this study were 24 isolates of *Klebsiella pneumoniae* that met the inclusion criteria. The procedures in this study consisted of subculture of bacteria, DNA isolation, PCR, and agarose gel electrophoresis. From this study, it was found that 20 samples (83.33%) were positive for *bla*_{CTX-M-1} gene group, while 4 samples (16.67%) were negative. It can be concluded that the prevalence of *bla*_{CTX-M-1} gene group on *Klebsiella pneumoniae* that are resistant to beta-lactam antibiotics at Sanglah General Hospital is 83.33%. Further research is needed to determine the prevalence of other *bla*_{CTX-M} gene group and its variants in Sanglah General Hospital.

Keywords: *bla*_{CTX-M-1} gene group, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance.

PENDAHULUAN

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri gram negatif yang menimbulkan dampak besar di bidang

kesehatan. Dalam laporan surveilans global mengenai resistensi antimikrobal yang dilakukan oleh *World Health Organization*, *Klebsiella*

pneumoniae termasuk salah satu dari sembilan bakteri yang menjadi perhatian dalam resistensi terhadap antibiotik.¹ Setiap bakteri memiliki mekanisme yang berbeda dalam menimbulkan resistensi terhadap antibiotik. Transfer gen resisten antibiotik, terutama melalui plasmid, merupakan salah satu mekanisme yang penting dalam penyebaran resistensi antibiotik pada bakteri. Salah satu enzim yang dimediasi oleh plasmid adalah kelompok enzim CTX-M 1.² Kelompok enzim CTX-M 1 menyebabkan resistensi terhadap antibiotik melalui mekanisme hidrolisis terhadap komponen tertentu antibiotik, khususnya pada antibiotik golongan beta-laktam.³ Kelompok enzim CTX-M 1 dikode oleh kelompok gen *bla*_{CTX-M-1}. Identifikasi terhadap prevalensi gen penyebab resistensi masih jarang dilakukan di Indonesia. Padahal dengan melakukan identifikasi terhadap gen tersebut dapat diketahui pola penyebaran gen dan potensi suatu bakteri untuk mengalami resistensi terhadap antibiotik dari golongan tertentu. Sehingga, identifikasi terhadap prevalensi kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} penting untuk dilakukan mengingat peran kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} yang besar dalam menimbulkan strain *Klebsiella pneumoniae* yang resisten. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} pada *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik beta-laktam di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan selama enam bulan di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Sampel yang digunakan adalah 24 stok isolat *Klebsiella pneumoniae* yang memenuhi

kriteria inklusi. Prosedur dalam penelitian ini terdiri dari subkultur bakteri, isolasi DNA, PCR, serta elektroforesis gel agarosa. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan statistik deskriptif yang disajikan dalam bentuk tabel, gambar, dan narasi.

1. Subkultur *Klebsiella pneumoniae*

Sebanyak 1 ose atau 100 µl sampel diambil dari stok gliserol *Klebsiella pneumoniae* yang disimpan pada suhu -80°C kemudian ditanamkan dengan metode gores (*streak plate*) pada cawan petri dengan media agar Mac Conkey (Oxoid) dan diinkubasi dengan suhu 37°C selama 18-24 jam.

2. Isolasi DNA *Klebsiella pneumoniae*

Pada proses subkultur, koloni bakteri yang tumbuh homogen sehingga tidak dilakukan tahap reidentifikasi dan langsung dilanjutkan dengan tahap isolasi DNA. Isolasi DNA dilakukan dengan teknik *boiling*. Sampel yang sudah disubkultur diambil sebanyak 1 ose dari media agar Mac Conkey (Oxoid) dan dimasukkan ke dalam tube 1,5 ml yang berisi TE sebanyak 200 µl kemudian dihomogenkan. Setelah itu dilakukan *boiling* pada suhu berkisar antara 95-100°C selama 10 menit. Setelah dilakukan *boiling*, sampel dimasukkan ke es hingga dingin. Selanjutnya sampel disentrifugasi 8000 rpm selama 1 menit. Kemudian supernatan sebanyak 50 µl diambil dan dipindahkan ke tabung.

3. PCR

Setelah dilakukan isolasi DNA, maka akan didapatkan DNA *Klebsiella pneumoniae*. Langkah selanjutnya adalah melakukan PCR pada DNA *Klebsiella pneumoniae*. Reaksi amplifikasi menggunakan campuran reaksi dengan volume total 10 µL yang mengandung 5µL *Go Taq Green Master Mix 2x* (Promega); 0,3

µl primer *forward*; 0,3 µl primer *reverse*; 3,6 µl *Nuclease Free Water* (Promega); dan 0,8 µL DNA target. Reaksi amplifikasi dilakukan dengan *thermal cycler* (Biometra). Primer yang digunakan adalah berdasarkan penelitian sebelumnya dengan sekuens untuk primer *forward* yaitu 5'-GCGTGATACCACTTCACCTC-3' dan primer *reverse* yaitu 5'-TGAAGTAAGTGACCAGAATC-3'. Ukuran produk PCR adalah 260 bp.⁴ Program PCR yang digunakan sudah melalui proses optimasi. Program PCR yang digunakan yaitu tahap denaturasi awal selama 2 menit pada suhu 95°C dilanjutkan dengan 35 siklus denaturasi selama 1 menit pada suhu 95°C, annealing selama 1 menit pada suhu 52°C, dan ekstensi selama 1 menit pada suhu 72°C, dengan tahap ekstensi akhir selama 5 menit pada suhu 72°C.

4. Elektroforesis Gel Agarosa

Agarosa sebanyak 0,525 mg ditambah 35 ml buffer TBE 1 kali dihomogenkan dengan *microwave* pada suhu 560°C selama 2 menit. Setelah cair, didiamkan hingga mencapai suhu 50°C lalu ditambahkan *Gel Red Nucleic Acid* (Biotium) kemudian dituangkan ke cetakan gel dengan sisiran dan dibiarkan selama 30 menit hingga membeku. Selanjutnya, sisiran dicabut dan gel agarosa siap digunakan. Produk PCR sebanyak 2 µl serta 100 bp DNA *ladder* (Geneaid) sebanyak 1,5 µl dituangkan ke sumuran gel agarosa kemudian dilakukan *runing* 50 volt selama 60 menit. Setelah itu dilakukan pengamatan di bawah UV (Gel Doc).

HASIL

Penelitian ini menggunakan 24 stok isolat *Klebsiella pneumoniae* yang

diperoleh dari spesimen klinis di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Dari 24 sampel tersebut sebanyak 9 sampel (37,5%) diisolasi dari sputum, 7 sampel (29,16%) diisolasi dari urin, 5 sampel (20,83%) diisolasi dari darah, 1 sampel (4,17%) diisolasi dari jaringan, 1 sampel (4,17%) diisolasi dari *endotracheal tube*, dan 1 sampel (4,17%) diisolasi dari transudat (Tabel 1).

Berdasarkan hasil uji kepekaan terhadap antibiotik, semua isolat resisten terhadap seftaksim (total=24, n=24, 100%), selain itu juga ditemukan resistensi terhadap antibiotik lainnya yaitu seftazidim (total=24, n=22, 91,67%), ampicilin-sulbaktam (total=20, n=17, 85%), kloramfenikol (total=20, n=10, 50%), siprofloksasin (total=20, n=9, 45%), gentamisin (total=20, n=13, 65%), tetrasiklin (total=20, n=16, 80%), trimetoprim-sulfametoksazol (total=11, n=8, 72,72%), piperasilin-tazobaktam (total=12, n=2, 16,67%), dan amoksisilin-klavulanat (total=19, n=5, 26,32%).

Polymerase chain reaction (PCR) dilakukan pada semua sampel. Posisi primer berada dari basa 540 hingga 799, sehingga ukuran produk PCR adalah 260 bp. Berdasarkan hasil PCR ditemukan bahwa sebanyak 20 sampel (83,33%) positif memiliki kelompok gen *bla_{CTX-M-1}*. Hasil positif tersebut disimpulkan berdasarkan ditemukannya pita berukuran 260 bp saat melakukan elektroforesis produk PCR (Gambar 1). Sedangkan sebanyak 4 sampel (16,67%) adalah negatif. Dari 20 sampel yang positif, sebanyak 8 sampel (40%) berasal dari sputum, 7 sampel (35%) berasal dari urin, 2 sampel (10%) berasal dari darah, 1 sampel (5%) berasal dari jaringan, 1 sampel (5%) berasal dari *endotracheal tube*, dan 1

Tabel 1. Data Sampel

Nomor Sampel	Waktu Isolasi	Spesimen	Resisten terhadap	Kelompok Gen <i>bla</i> CTX-M-1
1	Maret 2010	Sputum	CTX, TE, SXT	Negatif
2	Maret 2010	Transudat	CTX, CAZ	Positif
3	April 2010	Urin	CTX, CAZ	Positif
4	April 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, TE, SXT, AMC	Positif
5	April 2010	ETT	CTX, CAZ	Positif
6	April 2010	Darah	CTX, CAZ	Positif
7	Juli 2010	Urin	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, TE, SXT	Positif
8	Juli 2010	Darah	CTX, CAZ, GN, TE, AMC	Negatif
9	Juli 2010	Darah	CTX, CAZ, SAM, GN, AMC	Negatif
10	Juli 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, TE, SXT	Positif
11	Juli 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, SXT	Positif
12	Agustus 2010	Jaringan	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, TE, SXT	Positif
13	Agustus 2010	Darah	CTX, CAZ, SAM, C, GN, TE, SXT	Positif
14	Agustus 2010	Urin	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, T	Positif
15	Agustus 2010	Urin	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, TE	Positif
16	Agustus 2010	Darah	CTX, CAZ, GN	Negatif
17	Agustus 2010	Urin	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, TE, AMC	Positif
18	Agustus 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, TE, SXT, TZP	Positif
19	September 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, TE	Positif
20	September 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, GN, TE	Positif
21	September 2010	Sputum	CTX	Positif
22	September 2010	Urin	CTX, CAZ, SAM, C, CIP, GN, TE, TZP, AMC	Positif
23	September 2010	Sputum	CTX, CAZ, SAM, GN, TE	Positif
24	September 2010	Urin	CTX, CAZ, SAM, TE	Positif

Singkatan: ETT, *endotracheal tube*; CTX, *cefotaxime*; CAZ, *ceftazidime*; SAM, *ampicilin-sulbactam*; C, *chloramphenicol*; CIP, *ciprofloxacin*; GN, *gentamicin*; TE, *tetracycline*; SXT, *trimethoprim-sulfamethoxazole*; TZP, *piperacilin-tazobactam*; AMC, *amoxicilin-clavulanate*.



Gambar 1. Hasil Elektroforesis Gel Agarosa Produk PCR
Kolom 1 menunjukkan 100 bp DNA ladder. **Kolom 2** menunjukkan kontrol negatif. **Kolom 3 hingga 7** menunjukkan sampel.

sampel (5%) berasal dari transudat (Tabel 1). Sampel yang positif memiliki sensitivitas yang bervariasi terhadap antibiotik yang diujikan.

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, prevalensi kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} yang ditemukan pada *Klebsiella pneumoniae* cukup tinggi yaitu mencapai 83,33%. Prevalensi yang tinggi juga ditemukan pada penelitian yang telah dilakukan di RSUP Sanglah sebelumnya. Dalam penelitian yang dilakukan terhadap 97 sampel *Klebsiella pneumoniae* ditemukan bahwa prevalensi gen *bla*_{CTX-M} adalah 77,3%. Namun, dalam penelitian tersebut belum diketahui kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} yang memiliki prevalensi paling tinggi. Penelitian lainnya yang dilakukan di dua rumah sakit serta tiga puskesmas di Surabaya dan Semarang juga menemukan prevalensi salah satu varian kelompok gen *bla*_{CTX-M-1}, yaitu gen *bla*_{CTX-M-15}, merupakan gen beta laktamase dengan prevalensi tertinggi pada *Enterobacteriaceae* dibandingkan gen beta laktamase lainnya.^{5,6}

Saat ini, gen *bla*_{CTX-M} merupakan gen beta laktamase dengan prevalensi cukup tinggi di beberapa wilayah Asia, khususnya Asia Tenggara. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan di Malaysia, Kamboja, dan Vietnam. Varian kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} merupakan gen *bla*_{CTX-M} yang

dominan ditemukan pada penelitian-penelitian tersebut.⁷⁻⁹ Namun, hal berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan di Taiwan, Cina, dan Korea Selatan. Pada penelitian tersebut, gen *bla*_{CTX-M} merupakan gen beta laktamase dengan prevalensi cukup tinggi, tetapi varian yang dominan adalah varian dari kelompok gen *bla*_{CTX-M-9}. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan penyebaran gen dari genom *Kluyvera spp.* ke elemen genetik *Enterobacteriaceae*.¹⁰

Tingginya prevalensi kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} pada *Klebsiella pneumoniae* dapat mengakibatkan meningkatnya jumlah *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik. Terlebih lagi, gen ini terdapat di plasmid yang merupakan komponen bakteri yang dapat ditransfer antar bakteri. Sehingga dengan tingginya prevalensi gen ini maka berpotensi menimbulkan kemampuan resisten bakteri lainnya terhadap antibiotik, terutama sefotaksim.

Selain resistensi terhadap sefotaksim, sampel dengan kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} positif juga ditemukan memiliki resistensi yang tinggi terhadap seftazidim, ampicilin-sulbaktam, kloramfenikol, gentamisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, dan amoksisilin-klavulanat. Walaupun kelompok gen *bla*_{CTX-M-1} tidak memiliki peran sepenuhnya dalam menyebabkan resistensi terhadap semua jenis

antibiotik tersebut, namun plasmid yang membawa kelompok gen *bla_{CTX-M-1}* dapat juga membawa gen resisten lain. Gen resisten tersebut dapat menyebabkan resistensi terhadap antibiotik lainnya, termasuk aminoglikosida, kloramfenikol, sulfonamid, trimetoprim, dan tetrasiklin.¹¹

Dalam penelitian ini ditemukan bahwa terdapat isolat *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap sefotaksim namun negatif untuk kelompok gen *bla_{CTX-M-1}* sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme resistensi isolat tersebut. Diduga isolat tersebut memiliki kelas lain dari gen *bla_{CTX-M}*. Mekanisme resistensi lainnya yang mungkin dimiliki isolat tersebut adalah hiperproduksi enzim Amp-C. Enzim ini dapat menyebabkan resistensi terhadap penisilin, sefalotin, sefazolin, dan sefoksitin. Hiperproduksi dari enzim ini dapat pula menyebabkan resistensi terhadap sefotaksim, seftazidim, dan seftriakson. Mekanisme yang juga diduga dapat menyebabkan resistensi terhadap sefotaksim yaitu adanya defisiensi porin OmpK35 dan OmpK36. Hal ini dapat terjadi karena porin tersebut merupakan tempat molekul hidrofilik, termasuk antibiotik golongan beta-laktam, untuk masuk ke dalam sel *Klebsiella pneumoniae*.^{12,13}

Prevalensi kelompok gen *bla_{CTX-M-1}* pada *Klebsiella pneumoniae* yang ditemukan dalam penelitian ini cukup tinggi. Namun, dalam penelitian ini sampel yang digunakan masih dalam jumlah terbatas. Penelitian ini juga belum menggunakan kontrol positif sebagai acuan dalam proses PCR. Sehingga ke depannya diperlukan penelitian lebih lanjut dengan meningkatkan besar sampel serta dengan menyempurnakan metode penelitian sehingga hasil yang diperoleh

lebih representatif. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk mengetahui prevalensi dari kelompok gen *bla_{CTX-M}* lain beserta variannya sehingga dapat diketahui persebaran gen *bla_{CTX-M}* di RSUP Sanglah. Hal tersebut diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan petugas kesehatan terhadap potensi resistensi antibiotik khususnya pada *Klebsiella pneumoniae*.

SIMPULAN

Adapun simpulan berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan yaitu prevalensi kelompok gen *bla_{CTX-M-1}* pada *Klebsiella pneumoniae* di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar adalah 83,33%.

PERNYATAAN TERIMAKASIH

Penelitian ini dibiayai oleh DIPA PNBPN Unud sesuai Surat Perjanjian No. 2024/UN14.2/PNL.01.03.00/2016. Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Ida Bagus Nyoman Putra Dwija, S.Si., M.Biotech. atas masukannya. Serta kepada seluruh staf Laboratorium Mikrobiologi Klinik FK Unud atas bantuannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Villa L, Fernandez AG, Fortini D, Carattoli A. Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65: 2518-29.
3. Canton R, Alba JMG, Galan JG. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Frontier in Microbiology*. 2012;3(110):1-19.
4. Iraz M, Duzgun AO, Sandall C, Doymaz MZ, Akkoyunlu Y, Saral

- A, dkk. Distribution of β -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. *Annals of Laboratory Medicine*. 2015;35:595-601.
5. Fatmawati NND, Tarini NMA, Budayanti NNS, Yuliandari P. Molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens at a tertiary-referral hospital in Denpasar, Bali, Indonesia. *Advance Science Letter*. 2015;21:219-21.
 6. Severin JA, Lestari ES, Kloezen W, Toom NL, Mertaniasih NM, Kuntaman K, dkk. Faecal carriage of extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae among humans in Java, Indonesia, in 2001–2002. *Tropical Medicine and International Health*. 2012;17(4):455-61.
 7. Al-Marzooq F, Yusof MYM, Tay ST. Molecular analysis of antibiotic resistance determinants and plasmids in malaysian isolates of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*. *PlosOne*. 2015;10(7): 1-21.
 8. Biedenbach DJ, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hackel M, Phuong DM, Nga TTT, dkk. Antimicrobial susceptibility and extended-spectrum beta-lactamase rates in aerobic gram-negative bacteria causing intra-abdominal infections in Vietnam: report from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART 2009–2011). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;79(4): 463-7.
 9. Vlieghe ER, Huang TD, Phe T, Bogaerts P, Berhin C, DeSmet B, dkk. Prevalence and distribution of beta-lactamase coding genes in third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from bloodstream infections in Cambodia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. 2015; 34: 1223-9.
 10. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62:1-9.
 11. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 2004;48(1):1-14.
 12. Jacoby GA. AmpC Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009; 22(1):161-82.
 13. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen, TL, dkk. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins ompk35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(4): 1485-93.