
 <p>UNIVERSITAS ABDURRAB</p>	<p>Klinikal Sains 12 (1) (2024)</p> <p>JURNAL ANALIS KESEHATAN</p> <p>KLINIKAL SAINS</p> <p>http://jurnal.univrab.ac.id/index.php/klinikal</p>	
<p>UJI RESISTENSI BAKTERI BASIL GRAM NEGATIF PADA SPUTUM PENDERITA PNEUMONIA TERHADAP ANTIBIOTIK LEVOFLOXACIN DAN CEFOTAXIM DI RSUP DR. SOERADJI TIRTONEGORO KLATEN</p> <p>Jatu Parmawati¹, Ardy Prian Nirwana²</p> <p>¹Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional ²Program Diploma III Teknologi Laboratorium Medis, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Jl. Raya Solo-Baki Kwarasan Grogol, Sukoharjo, Indonesia 57552 Telp (0271) 572 3399 Alamat e-mail: ardypriannirwana@stikesnas.ac.id</p>		
<p>Info Artikel</p> <hr/> <p><i>Sejarah Artikel:</i> Diterima Agustus 2023 Disetujui Mei 2024 Dipublikasikan Juni 2024</p> <hr/> <p><i>Keywords:</i></p> <p>pneumonia, sputum, levofloxacin, cefotaxime</p> <hr/>	<p>Abstrak</p> <hr/> <p>Pneumonia merupakan infeksi yang sering muncul pada semua usia. Pneumonia merupakan penyebab utama kematian diantara semua kelompok usia dengan 4 juta kematian (7% dari angka kematian total dunia) (CDC, 2015). WHO dalam laporannya tahun 2017 menyebutkan bahwa sebanyak lebih dari 808.00 anak dibawah usia 5 tahun meninggal karena pneumonia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hasil uji sensitivitas bakteri basil gram negatif pada sampel sputum pasien penderita pneumonia terhadap antibiotik Levofloxacin dan Cefotaxime di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. Jenis penelitian ini adalah deskriptif dengan teknik sampling purposive sampling. Populasi penelitian ini adalah seluruh sputum yang diperiksa kultur di Laboratorium Mikrobiologi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro. Didapatkan 26 sampel terdapat bakteri <i>Acinetobacter baumannii</i> sebanyak 32%, <i>Klebsiella pneumoniae</i> sebanyak 29%, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sebanyak 26%, <i>Enterobacter cloacae</i> sebanyak 10%, dan <i>Kluyvera ascorbata</i> sebanyak 3%. Uji resistensi antibiotik terhadap bakteri batang gram negative yang ditemukan 30 % bakteri resisten terhadap antibiotik levofloxacin dan 63% resisten terhadap antibiotik cefotaxime.</p> <p>Kata Kunci: pneumonia, sputum, levofloxacin, cefotaxime</p> <p>Abstract</p> <p><i>Pneumonia is a common infection at all ages. It is the leading cause of death among all age groups with 4 million deaths (7% of the world's total mortality) (CDC, 2015). WHO in its 2017 report stated that more than 808,00 children under the age of 5 died from pneumonia. The purpose of this study was to determine the results of the sensitivity test of gram-negative bacilli bacteria in sputum samples of patients with pneumonia against Levofloxacin and Cefotaxime antibiotics at Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten General Hospital. This type of research is descriptive with purposive sampling technique. The population of this study were all sputum samples that were examined for culture at the Microbiology Laboratory of dr Soeradji</i></p>	

	<p><i>Tirtonegoro Hospital. There were 26 samples with Acinetobacter baumannii as much as 32%, Klebsiella pneumoniae as much as 29%, Pseudomonas aeruginosa as much as 26%, Enterobacter cloacae as much as 10%, and Kluyvera ascorbata as much as 3%. Antibiotic resistance test against gram negative rod bacteria found 30% of bacteria resistant to levofloxacin antibiotics and 63% resistant to cefotaxime antibiotics.</i></p> <p>Keywords: pneumonia, sputum, levofloxacin, cefotaxime</p> <hr/> <p style="text-align: right;">© 2024 Universitas Abdurrab</p>
<p>✉ Alamat korespondensi: Jl. Raya Solo-Baki Kwarasan Grogol, Sukoharjo, Indonesia 57552 E-mail: ardypriannirwana@stikesnas.ac.id</p>	<p>ISSN 2338-4921</p>

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan infeksi yang sering muncul pada semua usia. Pneumonia merupakan penyebab utama kematian diantara semua kelompok usia dengan 4 juta kematian (7% dari angka kematian total dunia) (CDC, 2015). WHO dalam laporannya tahun 2017 menyebutkan bahwa sebanyak lebih dari 808.00 anak di bawah usia 5 tahun meninggal karena pneumonia. Penyakit ini juga menyebabkan banyak kematian pada orang dewasa dengan rentang usia lebih dari 65 tahun dan orang dengan masalah kesehatan yang sudah ada sebelumnya.

Pneumonia adalah salah satu penyakit infeksi yang mengenai saluran pernafasan bawah dengan tanda dan gejala seperti batuk hingga sesak nafas. Hal ini diakibatkan adanya agen infeksius seperti virus, bakteri, *mycoplasma* (fungi), dan aspirasi sunstansi asing yang berupa eksudat (cairan) dan konsolidasi (bercak berawan) pada paru-paru (Khasanah, 2017). Bakteri penyebab pneumonia dibagi menjadi organisme gram positif atau negatif seperti: *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Haemophilus influenza*. Pneumonia yang disebabkan oleh jamur jarang terjadi, tetapi hal ini mungkin terjadi pada individu dengan masalah sistem imun yang disebabkan AIDS, obat-obatan immunosupresif atau masalah kesehatan lain (Regunath *et al.*, 2022).

Pengobatan utama pneumonia yang disebabkan oleh infeksi bakteri adalah menggunakan antibiotik. Tingginya penggunaan antibiotik untuk penyakit infeksi meningkatkan risiko penggunaan antibiotik secara tidak tepat yang dapat mengakibatkan tujuan terapi tidak tercapai. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-63 % antibiotik digunakan secara tidak tepat. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat meningkatkan risiko resistensi yang berujung pada morbiditas bahkan mortalitas pasien dan meningkatnya biaya perawatan kesehatan serta

perpanjangan masa sakit di komunitas sehingga risiko penularan semakin besar. Kematian akibat resistensi diperkirakan mencapai sekitar 700.000 jiwa (Kemenkes RI, 2018).

Berdasarkan penelitian Ilmi *et al* (2020) sebanyak 62,71 % pasien pneumonia menggunakan antibiotik Levofloxacin. Levofloxacin merupakan salah satu antibiotik yang digunakan pada pasien pneumonia yang mempunyai aktivitas spektrum lebih luas terhadap bakteri gram positif dan negatif. Menurut Felson *et al* (2015), levofloxacin merupakan terapi empiris pneumonia rawat inap *Community-Acquired Pneumonia* (CAP).

Selain levofloxacin, antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga sering digunakan pada kasus pneumonia karena memiliki efek bakterisid yang kuat (Zhanel *et al.*, 2014). Cefotaxim merupakan salah satu antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga. Penggunaannya termasuk aman untuk kesehatan manusia dan efektif untuk membunuh bakteri yang sering di temukan disekitar rumah sakit. Golongan ini sangat efektif terhadap bakteri basil gram negatif penyebab infeksi pneumonia, gangguan saluran pencernaan dan gangguan saluran kemih.

Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten merupakan rumah sakit tipe A pendidikan, juga sebagai tempat rujukan pasien dari beberapa rumah sakit yang berada di wilayah Klaten dan sekitarnya. Berdasarkan data pemeriksaan laboratorium Mikrobiologi di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro bulan September 2022 hingga November 2022, menunjukkan bahwa dari 240 sampel sputum, dengan diagnosa pneumonia, didapatkan bakteri penyebabnya adalah *Klebsiella pneumonia* (52), *Acinetobacter baumannii* (30), *Staphylococcus aureus* (21), *Pseudomonas aeruginosa* (22). Penemuan hasil diagnosis bakteri penyebab infeksi pada sampel sputum serta semakin meningkatnya temuan resistensi antibiotik oleh bakteri, maka penting adanya dilakukan pemeriksaan sensitivitas bakteri terutama bakteri basil gram negatif terhadap antibiotik levofloxacin dan cefotaxime sebagai langkah awal untuk melihat persebaran angka resistensi dan mencegah supaya bisa ditekan dikemudian hari

METODE

Desain penelitian ini adalah deskriptif untuk mengemukakan jenis bakteri dari hasil identifikasi dan tingkat resistensi antibiotik levofloxacin dan cefotaxime sampel sputum pada pasien pneumoniae di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. Metode pengujian yang digunakan dalam penelitian adalah *Automated Test (ID/AST-S test BD Phoenix M50)* dengan sebelumnya membiakkan serta menginokulasi sampel sputum pada media plate, dilanjutkan dengan pengecatan gram, dan uji oksidase.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah adalah alat pelindung diri, object glass, NaCl 0.9 %, larutan cat gram, ohse bulat, rak pengecatan, mikroskop, emersi oil, Bunsen,

media BAP (*Blood Agar Plate*), media MC (*MacConkey*), vortex, kertas oksidase, pinset, BD Phoenix ID Broth, indicator AST-S, instrument BD Phoenix M50.

Prosedur Kerja

Uji Pendahuluan Identifikasi Bakteri

Sampel sputum diinokulasikan pada media BAP dan MC menggunakan ohse bulat secara goresan dengan aseptis, selanjutnya media BAP dan MC diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah inkubasi selesai, koloni yang tumbuh pada media BAP dan MC dicat menggunakan pengecatan Gram dan diuji Oksidase.

1. Pewarnaan Gram

Lakukan pembuatan suspensi/preparat bakteri secara aseptis di atas object glass yang sudah disterilkan menggunakan alcohol 70%. Preparat bakteri yang telah kering difiksasi menggunakan api bunsen. Preparat digenangi dengan larutan kristal violet selama 1 menit. Sisa cat dibuang tanpa dicuci, kemudian preparat digenangi dengan larutan iodin/mordant selama 1 menit. Lakukan peroses pelunturan preparat menggunakan alcohol acetone selama 30 detik. Setelah luntur, preparat digenangi dengan larutan safranin selama 30 detik. Amati preparate menggunakan mikroskop, hasil berwarna ungu jika bakteri bersifat Gram positif atau berwarna merah jika bakteri bersifat Gram negatif (Ainutajriani et al., 2023).

2. Uji Oksidase

Sterilkan pinset dengan api Bunsen. Ambil kertas oksidase dengan menggunakan pinset kemudian tempelkan pada koloni murni dan terpisah yang terdapat pada media BAP atau MC. Lihat perubahan warna yang terjadi pada kertas oksidase dalam waktu 5 detik. Hasil positif jika terbentuk warna biru pada kertas atau negatif jika warna biru tidak terbentuk (Thermo Fisher Scientific Inc, 2023).

Uji Penentuan Spesies dan Sensitivitas Bakteri (*Automated Test*)

Koloni bakteri yang sudah diketahui sifat Gram dan hasil uji Oksidasenya, dilakukan pemeriksaan kultur dan uji resistensi menggunakan alat BD Phoenix™ ID/AST. Buka paket panel, kemudian inokulasikan dalam waktu 2 jam, tempatkan pada rak yang tersedia. Siapkan Phoenix™ ID Broth, inokulasi panel dengan ID Broth dalam waktu kurang dari 60 menit. Siapkan ID Broth, tambahkan isolate bakteri pada ID Broth, vortex. Sesuaikan 0.50-0.60 Mc Farland untuk *inoculum standart* atau 0.20-0.30 Mc Farland untuk inokulum rendah (koloni bakteri sedikit). Tambahkan 1 tetes AST-S indicator ke dalam AST broth campur dengan cara membolak-balikkan tabung sebanyak 4 kali. Masukkan panel ke dalam instrument BD Phoenix dalam waktu kurang

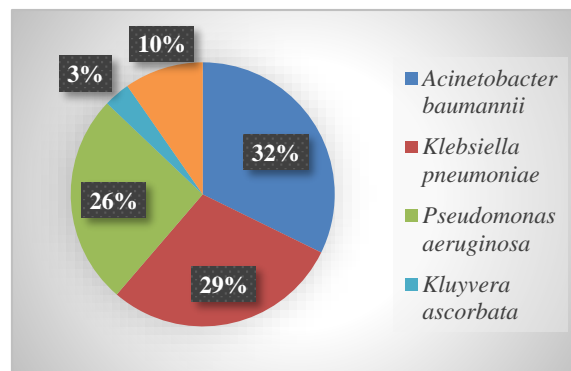
dari 30 menit. Klik panel LOG IN, klik icon SPECIMEN REGISTRATION kemudian lengkapi kolom data yang muncul pada RAPID LOG IN (Becton et al., 2019).

ANALISIS DATA

Hasil Idenifikasi spesies bakteri dan MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) akan ditampilkan untuk semua agen antimikroba hingga spesies bakteri, dan *Interpretitive Categorical Results* (SIR) akan ditampilkan untuk kombinasi organisme/agen antimikroba yang sesuai. Data hasil pengujian dianalisis dan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel, diagram dan dinarasikan,

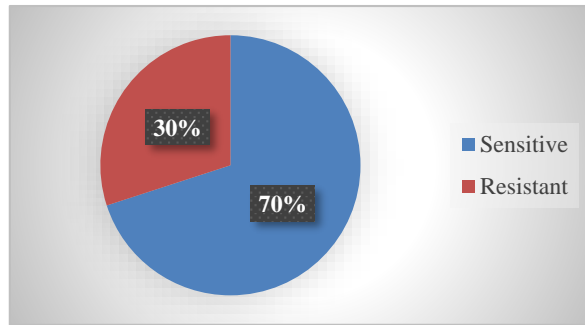
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini didapatkan total 26 sampel sputum dengan hasil kultur terdapat bakteri basil gram negatif. Koloni bakteri basil yang tumbuh pada media MC, kemudian dilakukan identifikasi spesies bakteri dan dilakukan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik levofloxacin dan cefotaxime. Berdasarkan hasil identifikasi bakteri terhadap koloni yang tumbuh pada media MC dari sampel sputum pasien pneumonia dilakukan pembuatan diagram dan prosentase pada gambar 4.1



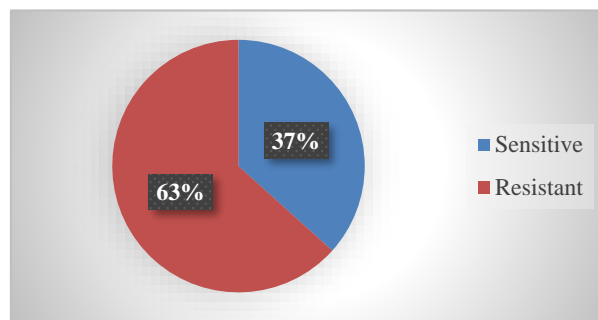
Gambar 4.1 Diagram prosentase hasil identifikasi bakteri pada sampel sputum pasien pneumonia (Data Primer 2023)

Berdasarkan gambar 4.1 menunjukkan bahwa bakteri *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada sampel sputum, yakni sebanyak 32%. Berdasarkan dari hasil uji resistensi terhadap antibiotik dilakukan pembuatan diagram prosentase untuk Levofloxacin pada gambar 4.2 dan Cefotaxime pada gambar 4.3



Gambar 4.2 Diagram prosentase hasil uji resistensi antibiotik levofloxacin pada bakteri yang ditemukan pada sampel sputum pasien pneumonia (Data Primer 2023)

Berdasarkan gambar 4.2 didapatkan prosentase kepekaan resistensi bakteri batang gram negatif terhadap antibiotik levofloxacin sebanyak 30%.



Gambar 4.3 Diagram prosentase hasil uji resistensi antibiotik cefotaxime pada bakteri yang ditemukan pada sampel sputum pasien pneumonia (Data Primer 2023)

Berdasarkan gambar 4.3 didapatkan prosentase kepekaan resistensi bakteri batang gram negatif terhadap antibiotik cefotaxime sebanyak 63%. Penggunaan antibiotik yang tinggi untuk penyakit infeksi meningkatkan risiko penggunaan antibiotik secara tidak tepat sehingga dapat mengakibatkan tujuan terapi tidak tercapai. Beberapa penelitian menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pengetahuan tentang bakteri penyebab infeksi dan tingkat sensitivitasnya terhadap antibiotik merupakan faktor penting dalam penentu keberhasilan terapi empiris (Grief dan Loza, 2018).

Adanya peningkatan kejadian infeksi akibat bakteri *Acinetobacter baumannii* juga disertai terhadap kejadian resistensi terhadap antibiotik, peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi bakteri ini. Bakteri ini dianggap sebagai organisme penyebab resistensi berbagai jenis obat karena meningkatnya kegagalan sebagian besar terapi utama. Kemampuan untuk mendapatkan perlawanan terhadap mekanisme obat karena unsur genetic yang membawa penentu resistensi obat atau mutasi bakteri yang mempengaruhi ekspresi dari porin atau bisa juga dengan mekanisme *efflux pump* yang dapat mengurangi aktifitas dari agen antimikroba terkait (Smith *et al*, 2013).

Acinetobacter baumannii mampu mengalami resistensi terhadap antibiotik levofloxacin karena adanya perubahan target atau fungsi seluler akibat mutase. Perubahan pada pengikatan membrane dan perubahan target bakteri diakibatkan oleh adanya mutas titik pada enzim topoisomerase gyrA dan parC yang memberikan resistensi terhadap antibiotik. Sehingga akhirnya tekanan selektif yang diberikan oleh penggunaan antibiotic berspektrum luas dan transmisi strain diantara pasien dapat menjadi penyebab munculnya resistensi (Harmanjit *et al*, 2013).

Pada penelitian ini ditemukan isolate bakteri *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 9 isolat. Hasil uji menunjukkan 2 isolat *Klebsiella pneumoniae* bakteri resisten terhadap Levofloxacin dan dan 1 isolat resisten cefotaxime, sedangkan 7 isolat lainnya masih dalam katgori sensitif terhadap 2 antibiotik tersebut.

Klebsiella pneumoniae merupakan basil gram negatif yang tidak memiliki flagel, bersifat fakultatif anaerob, dan merupakan salah satu bakteri penyebab infeksi nosokomial. Sebanyak 45,18% dari hasil pemeriksaan mikrobiologi di beberapa pusat paru di Indonesia dengan bahan sputum didapatkan bakteri *Klebsiella pneumoniae* sebagai penyebab penyakit infeksi (Juariah & Adillah, 2018). Kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat meningkat dengan cara mekanisme *Selection pressure*, yaitu jika bakteri resisten tersebut membelah sel dengan cepat secara duplikasi biasanya berdurasi 20-30 menit, maka pasien yang terkena infeksi tersebut dapat dipenuhi oleh bakteri resisten dalam waktu 1-2 hari. Atau melalu cara penyebaran plasmid oleh bakteri resisten ke bakteri non-reisten. Penyebaran dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu pasien ke pasien yang lain. Jika pasien terinfeksi oleh bakteri resisten maka upaya penanganan infeksi bakteri dengan antibiotik akan semakin sulit (Kemenkes, 2018).

Pseudomonas aeruginosa merupakan salah satu bakteri gram negative yang paling sering ditemui dari pasien yang dirawat di ruang *Intensive Care Unit (ICU)*. Tingginya frekuensi infeksi di ruang ICU dikarenakan adanya penurunan imunitas pasien akibat penyakitnya serta penggunaan alat-alat *invasive* seperti kateter, pipa *nasogastric*, dan ventilator (Ravi *et al.*, 2013).

Mekanisme paling umum yang berkontribusi terhadap resistensi levofloxacin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* adalah melibatkan mutasi pada daerah penentu penentu resistensi kuinolon (QRDR), seperti gyrA dan gyrB pada DNA gyrase serta parC dan parE pada topoisomerase IV, bersama dengan ekspresi berlebih dari pompa eflux resistensi-nodulasi-divisi (yaitu, MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, dan MexXY-OprM). Analisis epidemiologi menunjukkan bahwa resistensi tingkat tinggi terhadap levofloxacin membutuhkan mutasi QRDR pada setidaknya dua gen, dan ekspresi berlebih dari pompa eflux MexEF-OprN merupakan mekanisme utama yang dengannya *Pseudomonas aeruginosa* dapat memperoleh tingkat resistensi terhadap antibiotik yang lebih tinggi (Bruchmann *et al.*, 2013).

Enterobacter cloacae adalah bakteri patogen nosocomial yang timbul dari Unit Perawatan Intensif, terutama pada pasien yang menggunakan ventilator. *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) merupakan infeksi pada parenkim paru yang merupakan komplikasi dari pemasangan ventilasi mekanik, seperti ventilator selama lebih dari 48 jam. Pada penelitian ini didapatkan bakteri *Enterobacter cloacae* sebanyak 10%, dengan hasil uji resistensi 100% sensitif terhadap antibiotik levofloxacin, dan 67% sensitif terhadap antibiotik cefotaxime.

Kluyvera ascorbata adalah bakteri batang, gram negative, berflagel, dan hasil tes oksidase negatif. Bakteri ini bisa ditemukan di air tanah, saluran pembuangan pada rumah sakit, juga pada sampel manusia seperti sputum, urine, faeces, serta darah. Awalnya bakteri *Kluyvera* sp. dianggap sebagai bakteri non patogen yang terdapat pada saluran pernafasan, sistem pencernaan dan saluran kemih, namun dalam 30 tahun terakhir, bakteri ini justru dianggap sebagai penyebab penyakit yang parah secara klinis (Oncel *et al.*, 2015).

Bakteri *Kluyvera* sp. memiliki mekanisme resistensi antibiotik bawaan, yakni CTX-M type β -lactamase. CTX-M termasuk dalam *extended spectrum β -lactamase* (ESBL), dengan mekanisme resistensi antimikroba dikelompokkan menjadi 5 sub-grup berdasarkan urutan sequence asam amino, yakni CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, and CTX-M-25. *Kluyvera ascorbata* memiliki gen penyandi CTX-M-1 dan CTX-M-2. Penyandian gen CTX-M pada *Kluyvera ascorbata* menunjukkan kemampuan potensial bakteri ini untuk menghasilkan enzim *beta-laktamase* yang dapat menonaktifkan sefalosporin generasi ketiga. Ini penting dalam konteks resistensi antibiotik karena enzim beta-laktamase CTX-M mampu mendegradasi antibiotik dan memungkinkan bakteri untuk tetap bertahan bahkan ketika terpapar antibiotik sefalosporin (Mutoh *et al.*, 2019).

Banyak prinsip-prinsip umum yang harus diperhatikan seperti diagnosa infeksi, kemungkinan bakteri penyebab infeksi, pemilihan antibiotika yang sesuai berdasarkan spektrum antibakteri, ada tidaknya kontra indikasi pada pasien, penentuan dosis obat, cara pemberian, lama pemberian perlu dipertimbangkan dengan cermat saat pemberian antibiotik. Selain itu edukasi pasien juga merupakan hal utama yang perlu dilakukan. Banyak penelitian menunjukkan peningkatan peresapan antibiotik dengan baik setelah diberikan edukasi atau training kepada kelompok besar maupun kecil (Pollegioni *et al.*, 2013).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diketahui bahwa:

1. Jenis bakteri basil gram negatif yang ditemukan pada sampel sputum penderita pneumonia di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten pada bulan Maret 2023 adalah bakteri *Acinetobacter baumannii* sebanyak 32%, *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 29%,

Jatu Parmawati, Ardy Prian Nirwana/ Jurnal Analis Kesehatan Klinikal Sains 12 (1) (2024)

Pseudomonas aeruginosa sebanyak 26%, *Enterobacter cloacae* sebanyak 10%, dan *Kluyvera ascorbata* sebanyak 3%

2. Bakteri basil gram negatif pada sampel sputum penderita pneumonia di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten pada bulan Maret 2023 resisten terhadap antibiotik levofloxacin sebanyak 30% dan cefotaxime sebanyak 63%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada pimpinan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten dan seluruh staff Laboratorium Mikrobiologi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten yang telah memberikan saya kesempatan untuk melakukan penelitian dari awal hingga selesai, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta, semua pihak yang telah memberikan saran, masukan dan membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ainutajriani., Artanti, D., Juniawan, M.F., Widiyastuti, R., Ade, T., Saputro & Budiman, W. (2023). Analisis Mikrobiologi Pada Jajanan Pedagang Kaki Lima Di Sepanjang Jalan Sutorejo Surabaya. *Jurnal Analis Kesehatan Klinikal Sains* 11 (2): 128-140
- Becton, Dickinson and Company. (2019). BD Phoenix M50 Automated Microbiology System User's Manual. Sparks, MD 21152 USA
- Bruchmann, S., Dötsch, A., Nouri, B., Chaberny, I. F., & Häussler, S. (2013). Quantitative contributions of target alteration and decreased drug accumulation to *Pseudomonas aeruginosa* fluoroquinolone resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(3), 1361-1368.
- Grief, S. N., & Loza, J. K. (2018). Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 45(3), 485-503.
- Ilmi, T., Yulia, R., & Herawati, F. (2020). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Umum Daerah Tulungagung. *Jurnal Inovasi Farmasi Indonesia*, 1(2), 102-112.
- Juariah, S & Adillah, M R. (2018). Uji Daya Hambat *Klebsiella pneumonia* Menggunakan Ekstrak Kulit Nanas (*Ananas comosus* L. Merr). *Jurnal Analis Kesehatan Klinikal Sains* 6 (2): 48-53
- Kemendes, R. I. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. *Kementrian Kesehatan RI*, 203.
- Khasanah, F.N. (2017). Asuhan Keperawatan Pada An.V Dengan Pneumonia Di Ruang Kanthil Rumah Sakit Umum Daerah Banyumas. (*Skripsi*. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto)
- Martin-Loeches, I., Torres, A., Rinaudo, M., Terraneo, S., de Rosa, F., Ramirez, P., ... & Ferrer, M. (2015).

Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection*, 70(3), 213-222.

Martin-Loeches, I., Torres, A., Rinaudo, M., Terraneo, S., de Rosa, F., Ramirez, P., ... & Ferrer, M. (2015). Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection*, 70(3), 213-222.

Mutoh, Y., Kobe, T., Hirano, T., Ichihara, T., Takenaka, H., Niinomi, T., & Kuroiwa, M. (2019). The first case of third-generation cephalosporins resistant *Kluyvera ascorbata* biliary tract infection in Japan: a case report and review of the literature. *IDCases*, 15, e00498.

Öncel, E. K., Özsürekci, Y., Akyön, Y., Gür, D., Cengiz, A. B., & Kara, A. (2015). *Kluyvera ascorbata* infections in children: a case series. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 50(2), 123.

Pollegioni, L., Rosini, E., & Molla, G. (2013). Cephalosporin C acylase: dream and (/or) reality. *Applied microbiology and biotechnology*, 97, 2341-2355.

Ravi, K. P., Durairajan, S., Parivar, S., Venkataraman, R., Ramasubramanian, V., & Ramakrishnan, N. (2013). Epidemiology of intensive care unit infections and impact of infectious disease consultants in managing resistant infections. *American Journal of Infectious Diseases*, 9(2), 30.

Smith, C. A., Antunes, N. T., Stewart, N. K., Toth, M., Kumarasiri, M., Chang, M., ... & Vakulenko, S. B. (2013). Structural basis for carbapenemase activity of the OXA-23 β -lactamase from *Acinetobacter baumannii*. *Chemistry & biology*, 20(9), 1107-1115

Thermo Fisher Scientific Inc. (2023). *Microbact™ Oxidase Strips Manual Kit*. Oxoid Ltd Wade Road Basingstoke. Hampshire, RG24 8PW UK: Australia

Zhanel, G. G., Chung, P., Adam, H., Zelenitsky, S., Denisuik, A., Schweizer, F., & Karlowsky, J. A. (2014). Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*, 74, 31-51.