

PERBANDINGAN DAN PENYEBARAN *ESCHERICHIA COLI* DAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PENGHASIL *EXTENDED SPECTRUM BETA-LAKTAMASE* PADA ISOLAT URINE PASIEN PRIA DENGAN KATETER DAN TANPA KATETER

Satrya Husada, Sunaryo Hardjowijoto, Kuntaman, Widodo JP, Widjoseno Gardjito

ABSTRACT

Objective: To compare and study distribution of *escherichia coli* and ESBL-producing *klebsiella pneumoniae* in patients with and without indwelling catheters. **Material and methods:** Sample in this study was 194 patients in the Department of Urology, Dr Soetomo Hospital Surabaya fulfilling the inclusion criteria, randomly allocated into two groups. Ninety-seven patients had indwelling catheters and 97 were without catheters. The bacteria studied were *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* which acquired resistance due to ESBL. Urine specimens were taken from all subjects and culture results were recorded. **Results:** A higher incidence of *escherichia coli* growth was higher in patients with catheters compared to the control group, (51,2% vs 48,8%). Percentage of ESBL negative *klebsiella pneumoniae* was lower in catheterized patients compared to patients without catheters (38,9% vs 61,1%). Proportion of patients with ESBL positive *klebsiella pneumoniae* was higher compared to patients without catheters (72,2% vs 27,8%). Percentage of ESBL negative cultures was lower compared to control (38,9% vs 61,1%), while percentage of ESBL positive bacteria were found in patients with catheters compared to patients without catheters (72,2% vs 27,8%). Frequency of *escherichia coli* was higher compared to *klebsiella pneumoniae* (34,9% vs 27,3%). **Conclusion:** There was no significant difference in incidence of infection by *escherichia coli* and ESBL-producing *klebsiella pneumoniae* between patients with and without catheters. Incidence of urinary tract infection by *escherichia coli* and ESBL producing *klebsiella pneumoniae* was higher among patients with catheters in the Urology Department. There is clonal transmission of *escherichia coli* and ESBL-producing *klebsiella pneumoniae* between urologic patients.

Keywords: *Escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, ESBL

Correspondence: Satrya Husada, c/o: Departemen/SMF Urologi, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo Surabaya. Jl. Prof. Dr. Moestopo 6 - 8 Surabaya 60286.

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi bakterial yang paling banyak terjadi di masyarakat. Di Amerika Serikat, diperkirakan setiap tahunnya terdapat 7 sampai dengan 8 juta kunjungan pasien ke dokter, dan lebih dari 2 juta konsultasi kunjungan karena sistitis, satu juta kunjungan ke unit gawat darurat, dan lebih dari 100 ribu dirawat di rumah sakit. Lebih dari sepertiga infeksi nosokomial berupa ISK memiliki dampak meningkatkan lama rawat inap di rumah sakit, memperberat penyakit, dan meningkatkan biaya perawatan.¹

Penyebab ISK yang paling sering adalah kuman gram negatif golongan *Escherichia coli* (*E. Coli*) sebanyak 85%

di masyarakat, dan infeksi nosokomial sebanyak 50%. Kuman gram negatif lain penyebab ISK adalah golongan *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*) dan *Proteus*.^{2,3}

Predisposisi yang paling sering terjadinya ISK di rumah sakit (nosokomial) maupun di masyarakat adalah pemakaian kateter. Sekitar 10% sampai 15% dari pasien rawat inap di rumah sakit menggunakan kateter. Kejadian ISK pada pasien dengan kateter berhubungan dengan lama pemakaian kateter.²

Insiden bakteriuria pada pasien yang memakai kateter bervariasi antara 3 - 10% per hari. Kateter pada umumnya merupakan sarana yang sederhana untuk mengatasi retensi atau inkontinensia urine, namun demikian, pemakaian

kateter dapat mengundang bakteri dari luar masuk ke dalam buli-buli, sehingga memberikan kesempatan bakteri berkembang biak di dalam buli-buli.^{4,6}

Kemampuan bakteri dari lingkungan luar (meatus uretra eksternum, fossa navicularis) bermigrasi ke dalam buli-buli melalui permukaan beberapa jenis kateter, diteliti pada pasien yang memakai kateter untuk jangka waktu lama. Dibuktikan bahwa *Proteus mirabilis* dapat bermigrasi melalui permukaan kateter dan bahkan membawa serta *K. Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* dan *species* bakteri lainnya.^{4,7}

Sejak dimulainya era antibiotika 50 tahun yang lalu, penemuan penisilin menjadi andalan untuk pengobatan penyakit infeksi termasuk juga ISK. Akan tetapi beberapa tahun kemudian, *Staphylococcus aureus* menjadi resisten terhadap penisilin karena menghasilkan penisilinase, kemudian dihasilkan antibiotika penisilin spektrum luas dan golongan betalaktam sefalosporin generasi pertama, tetapi 20 tahun kemudian, keduanya menjadi resisten yang diakibatkan oleh betalaktamase yang diproduksi oleh bakteri batang gram negatif, seperti *E. Coli* dan *K. Pneumoniae*.^{8,9}

Sebagai akibat makin banyaknya penggunaan antibiotika golongan betalaktam, pada tahun 1983 di Jerman berhasil diisolasi enzim *Extended Spectrum Beta-lactamase* (ESBL), yang dihasilkan kuman *K. Pneumoniae*. Sejak saat itu jenis ESBL meningkat dengan pesat.¹⁰

ESBL menyebabkan bakteri sampai menjadi kebal terhadap antibiotika golongan beta-laktam. Antibiotika ini memiliki rentang spektrum yang lebar, relatif aman karena efek samping yang rendah. Oleh karena itu, golongan tersebut merupakan antibiotika andalan, dan paling banyak digunakan untuk mengatasi berbagai jenis infeksi.¹¹

Bakteri resisten penghasil ESBL terbanyak adalah *Klebsiella spp* dan *E. Coli*. Oleh karena ESBL diperantarai plasmid, maka kekebalan dapat ditransfer ke *strain* lain antara beberapa *species*, sementara itu bakteri penghasil ESBL dapat pula menimbulkan resistensi silang ke golongan antibiotika jenis lain, seperti golongan fluorokuinolon.^{5,12}

Angka kejadian bakteri penghasil ESBL sangat bervariasi dari negara ke negara, dari tempat ke tempat. Di Amerika Serikat, kejadian bakteri penghasil ESBL bervariasi antara 0 sampai 25% tergantung institusinya, demikian pula di Eropa, kecuali di negeri Belanda, angka ini kurang dari 1%.¹³ Di Perancis, 40% *K. Pneumoniae* penghasil ESBL resisten terhadap seftasidim.¹⁴ Di Jepang

kejadian ESBL yang diproduksi oleh *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* masih rendah (masing-masing 0,1% dan 0,3%). Di negara Asia lainnya kejadian ESBL yang diproduksi oleh *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* bervariasi, Korea sebesar 4,8%, Taiwan sebesar 8,5%, dan Hongkong sebesar 12%.^{9,15}

Di Indonesia, kejadian ESBL pada *Enterobacteriaceae* masih belum secara luas diketahui, namun demikian diperkirakan terjadi peningkatan. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dideteksi terjadinya penyebaran klonal *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL yang berasal dari specimen klinis pada bulan Januari 2005 - April 2005, setelah diteliti lebih lanjut dengan teknik *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) genotype analisis, dibuktikan terjadinya penyebaran kedua bakteri tersebut dengan klon yang identik, ke berbagai bangsal di SMF Ilmu Bedah, Ilmu Kesehatan Anak, Ilmu Penyakit Dalam, dan Ilmu Obstetri dan Penyakit Kandungan.¹⁶

TUJUAN PENELITIAN

Membandingkan dan menelaah penyebaran bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL pada pasien dengan kateter dan tanpa kateter.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien yang dirawat di Bagian Urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien urologi pria dengan Foley kateter yang diperiksa kultur urine, pasien urologi pria tanpa kateter yang diperiksa kultur urine, pasien dengan kultur urine positif dan negatif ESBL. Didapatkan 194 orang pasien yang kemudian dibagi dalam dua kelompok secara random, yaitu 97 orang dipasang kateter dan 97 orang tidak dipasang kateter.

Bakteri yang diteliti dalam penelitian ini adalah *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* yang menjadi resisten akibat peran ESBL. Semua hasil kultur urine diperiksa dan dicatat. Data yang diperoleh ditabulasi secara statistik, untuk membandingkan hubungan pemakaian kateter dan tanpa kateter dengan terjadinya ESBL.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, sebagian besar pasien yang berusia muda tidak mendapatkan pemasangan kateter kecuali pada satu orang pasien karena menderita batu ureter kanan, sedangkan pasien yang mendapatkan pemasangan kateter lebih banyak yang berusia tua, yaitu usia 61-70 tahun.

Sebagian besar pasien yang mendapat pemasangan kateter menderita BPH (85,6%), sedangkan pada kelompok yang tidak dipasang kateter mempunyai diagnosis yang bervariasi, dua kategori terbanyak adalah BPH (26,8%) dan ginjal (27,8%).

Pada kelompok yang dipasang kateter maupun tidak dilakukan kultur urine. Didapatkan hasil steril atau tidak ada pertumbuhan kuman dan biakan kuman yang terisolasi gram negatif, yang terdiri dari *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, sedangkan kuman gram positif adalah *Staphylococcus aureus*.

Pada tabel 1, angka kejadian infeksi *E. Coli* pada pasien yang dipasang kateter adalah 22,7%, *K. Pneumoniae* 5,2%, *Pseudomonas aeruginosa* 14,4%, *Proteus vulgaris* 4,1%, *Enterobacter aerogenes* 3,1%, *Staphylococcus aureus* 10,3% dan yang Steril 40,2%. Angka kejadian *E. Coli* pada pasien yang tidak dipasang kateter adalah 21,6%, *K. Pneumoniae* sebesar 6,2%, *Pseudomonas aeruginosa* 9,3 %, *Proteus vulgaris* 3,1%, *Enterobacter aerogenes* 3,1%, *Staphylococcus aureus* 8,2% dan yang Steril 48,5%. Hal ini berarti bahwa persentase kejadian *E. Coli* lebih tinggi pada pasien kateter, sedangkan *K. Pneumoniae* lebih tinggi pada pasien tidak kateter.

Analisis kemudian dilakukan pada 54 pasien dengan rincian, 43 pasien yang positif *E. Coli* dan 11 pasien yang positif *K. Pneumoniae*.

Persentase kejadian *E. Coli* pada pasien yang dipasang kateter (tabel 2), lebih tinggi dibandingkan yang tidak dipasang kateter, yaitu dengan perbandingan 51,2% dibandingkan 48,8%, sedangkan persentase kejadian *K. Pneumoniae* pada pasien yang dipasang kateter, lebih rendah dibandingkan yang tidak dipasang kateter, yaitu dengan perbandingan 45,5% dibandingkan 54,5%.

Meskipun pada tabel 2 menunjukkan adanya perbedaan persentase kejadian *E. Coli* dan *K. Pneumoniae*, namun berdasarkan hasil perhitungan *Chi Square*, nilai *continuity correction* sebesar 0,000, dengan tingkat signifikansi 1,000 ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae*, pada pasien yang dipasang kateter maupun tidak.

Pada tabel 3, persentase ESBL negatif pada pasien yang dipasang kateter, lebih rendah dibandingkan yang

tidak dipasang kateter, yaitu dengan perbandingan 38,9% dibandingkan 61,1%, sedangkan persentase ESBL positif pada pasien yang dipasang kateter lebih tinggi dibandingkan yang tidak dipasang kateter, yaitu dengan perbandingan 72,2% dibandingkan 27,8%.

Berdasarkan pengujian *Chi Square*, diperoleh nilai *Continuity correction* sebesar 4,083, dengan tingkat signifikansi 0,043 ($p < 0,05$). Oleh karena nilai signifikansi ini lebih kecil dari 0,05, maka ada perbedaan ESBL pada pasien yang dipasang kateter maupun yang tidak dipasang kateter.

Pada tabel 4, persentase penyebaran bakteri *E. Coli* dibandingkan *K. Pneumoniae* lebih tinggi pada *E. Coli* yaitu dengan perbandingan 34,9% untuk *E. Coli* dengan 27,3% pada *K. Pneumoniae*.

Meskipun pada tabel 4 menunjukkan adanya perbedaan persentase kejadian *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* namun berdasarkan hasil perhitungan *Chi Square* menunjukkan nilai *continuity correction* sebesar 0,014 dengan tingkat signifikansi 0,733 ($p > 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan penyebaran bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae*.

Persentase kejadian ESBL positif dan negatif pada kuman *E. Coli* (tabel 5), pada kelompok pasien kateter adalah berimbang dengan persentase 50% : 50%. Pada kelompok pasien kateter, pada kuman *K. Pneumoniae*, kejadian ESBL negatif lebih banyak dibandingkan positif dengan persentase 60% : 40%.

Persentase kejadian ESBL negatif lebih banyak dibandingkan ESBL positif pada kuman *E. Coli*, pada kelompok pasien non kateter adalah dengan persentase 81% : 19%. Pada kelompok pasien non kateter, pada kuman *K. Pneumoniae*, kejadian ESBL negatif lebih banyak dibandingkan positif dengan persentase 83,3% : 16,7%.

Meskipun pada tabel 5 menunjukkan adanya perbedaan penyebaran ESBL pada *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* pada pasien kateter dan non kateter, namun berdasarkan hasil perhitungan *Chi Square* menunjukkan nilai *continuity correction* sebesar 0,000, dengan tingkat signifikansi 1,000 ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan penyebaran ESBL pada bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* pada pasien kateter dan non kateter.

Tabel 1. Tabulasi silang jenis mikroba pada kelompok yang dipasang kateter dan tidak

Mikroba	Tidak Kateter	Kateter	Total
<i>Escherichia coli</i>	21 (21.6%)	22 (22.7%)	43 (22.2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (6.2%)	5 (5.2%)	11 (5.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (9.3%)	14 (14.4%)	23 (11.9%)
<i>Proteus vulgaris</i>	3 (3.1%)	4 (4.1%)	7 (3.6%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (3.1%)	3 (3.1%)	6 (3.1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (8.2%)	10 (10.3%)	18 (9.3%)
Steril	47 (48.5%)	39 (40.2%)	86 (44.3%)
Total	97 (100.0%)	97 (100.0%)	194 (100.0%)

Tabel 2. Tabulasi silang mikroba pada kelompok yang dipasang kateter dan tidak

	Mikroba		Total
	<i>E. Coli</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	
Tidak kateter	21 (48.8%)	6 (54.5%)	27 (50.0%)
Kateter	22 (51.2%)	5 (45.5%)	27 (50.0%)
Total	43 (100.0%)	11 (100.0%)	54 (100.0%)

Tabel 3. Tabulasi silang ESBL pada kelompok yang dipasang kateter dan tidak

	ESBL		Total
	Negatif	Positif	
Tidak kateter	22 (61.1%)	5 (27.8%)	27 (50%)
Kateter	14 (38.9%)	13 (72.2%)	27 (50%)
Total	38 (100.0%)	16 (100.0%)	54 (100.0%)

Tabel 4. Hubungan penyebaran bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL

Mikroba	ESBL		Total
	Negatif	Positif	
<i>E. Coli</i>	28 (65.1%)	15 (34.9%)	43 (100.0%)
<i>K. Pneumoniae</i>	8 (72.7%)	3 (27.3%)	11 (100.0%)
Total	38 (70.4%)	16 (29.6%)	54 (100.0%)

Tabel 5. Hubungan penyebaran bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL pada pasien kateter dan non kateter

	Mikroba	ESBL		Total
		Negatif	Positif	
Tidak Kateter	<i>E. Coli</i>	17 (81.0%)	4 (19.0%)	21 (100.0%)
	<i>K. Pneumoniae</i>	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (100.0%)
	Total	22 (81.5%)	5 (18.5%)	27 (100.0%)
Kateter	<i>E. Coli</i>	11 (50.0%)	11 (50.0%)	22 (100.0%)
	<i>K. Pneumoniae</i>	3 (60.0%)	2 (40.0%)	5 (100.0%)
	Total	14 (51.9%)	13 (48.1%)	27 (100.0%)

Tabel 6. Sensitifitas *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* terhadap beberapa Antibiotik

Antibiotik	<i>E. Coli</i>		<i>K. Pneumoniae</i>	
	Sensitifitas		Sensitifitas	
Amikacin	37/43	86.0%	10/11	90.9%
Amoxycillin	7/43	16.3%	1/11	9.1%
Amoxycillin-Clavulanic Acid	24/43	55.8%	6/11	54.5%
Ceftazidin	29/43	67.4%	7/11	63.6%
Cefotaxim	24/43	55.8%	7/11	63.6%
Cefoperazone-Sulbactam	41/43	95.3%	7/11	63.6%
Cefepime	37/43	86.0%	8/11	72.7%
Ciprofloxacin	14/43	32.6%	4/11	36.4%
Fosfomycin	41/43	95.3%	11/11	100.0%
Meropenem	43/43	100.0%	11/11	100.0%

Antibiotik yang mempunyai sensitifitas yang baik pada *E. Coli* maupun *K. Pneumoniae* adalah Meropenem, yaitu sebesar 100%. Urutan berikutnya adalah Fosfomycin yang mempunyai sensitifitas pada *E. Coli* sebesar 95,3% dan pada *K. Pneumoniae* sebesar 100%. Antibiotik yang mempunyai sensitifitas paling rendah adalah Amoxycilin, pada *E. Coli* sebesar 16,3% dan pada *K. Pneumoniae* sebesar 9,1%. Urutan terendah kedua adalah Ciprofloxacin dengan sensitifitas pada *E. Coli* sebesar 32,6% dan *K. Pneumoniae* sebesar 36,4%.

PEMBAHASAN

Pemakaian kateter saat ini meningkat tajam. Di seluruh dunia kurang lebih 96 juta kateter terjual. Kateter paling banyak menyebabkan ISK. Menurut Sabbuba (2002), permukaan kateter merupakan sarana bagi bakteri bermigrasi dan memproduksi ESBL yang mengakibatkan bakteri tersebut resisten terhadap antibiotika.⁷

Diagnosis ISK pada penelitian ini ditegakkan dengan pemeriksaan kultur urine. Apabila kultur urine memperlihatkan bakteri $> 10^5$ CFU/ml sebagai kriteria bakteriuria pada pasien tanpa kateter. Diagnosis ISK yang disebabkan oleh penggunaan kateter bila dalam kultur urine memperlihatkan bakteri $10^2 - 10^3$ CFU/ml.¹⁷

Hasil Tabulasi silang jenis mikroba pada tabel 1, menunjukkan bahwa penyebaran kuman pada pasien kateter dan tanpa kateter, sama banyaknya.

Kejadian kuman *E. Coli* lebih banyak dibandingkan *K. Pneumoniae*, 43 (79,6%) dibanding 11 (20%), dan *E. Coli* penyebab ESBL juga lebih tinggi. Di beberapa negara Asia, seperti Korea Selatan, Taiwan, Jepang dan Cina, kuman *E. coli* lebih sering menyebabkan ISK dibanding *K. Pneumoniae*.^{9,15} Berbeda pada penelitian Colodner (2004), di Israel dan negara Eropa Timur, kejadian *K. Pneumoniae* lebih banyak daripada *E. Coli*.⁵

Dari penelitian ini, didapatkan pasien dengan kateter memiliki risiko lebih besar terhadap bakteri *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL, dibanding pasien dengan tanpa kateter ($p < 0,05$). Studi oleh Bin Yu (2002) dari Cina dan Mendelson (2004) dari Israel, menunjukkan bahwa kateter dapat menyebabkan kuman membentuk ESBL yang resisten terhadap antibiotika.^{18,19}

Pada pemeriksaan sensitifitas terhadap antibiotika dalam penelitian ini, menunjukkan bahwa kuman penghasil ESBL resisten terhadap golongan amoksisilin untuk *E. Coli* 83,7%, dan 90,9% untuk *K. Pneumoniae*. Untuk siprofloksasin tingkat resistensi kuman masing-masing 67,4% dan 63,7%. Pada sefotaxim tingkat resistensi *E. Coli* sebesar 44,2% dan untuk *K. Pneumoniae* 36,6%. Untuk kuman ini masih sensitif terhadap Fosfomycin 95,3% dan 100% serta Meropenem untuk keduanya 100%. Menurut Jones (2003) pada laporannya dari SENTRY antimicrobial surveillance program 1997-2000 di Amerika Serikat, menunjukkan bahwa amoksisilin sudah resisten dan untuk mengobati *E. Coli* dan *Klebsiella* penghasil ESBL dapat digunakan Fosfomycin dan Meropenem.²⁰

Dengan diperiksanya *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL dengan tehnik RAPD, didapatkan penyebaran klonal pada pasien yang dirawat di bangsal bedah urologi. Hal ini sesuai dengan penelitian Riset Unggulan Terpadu Internasional, bahwa didapatkan penyebaran dengan teknik *pulse field gel electrophoresis* (PFGE) *genotype analysis*.¹⁶

SIMPULAN

Tidak ada perbedaan penyebab kejadian infeksi oleh kuman *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* pada pasien dengan kateter dan tanpa kateter.

Angka kejadian *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL pada pasien pemakai kateter lebih tinggi daripada pasien pria tanpa kateter di bagian urologi.

Adanya penyebaran klonal *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* penghasil ESBL dari pasien satu ke pasien urologi lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Blondeau MJ. Current issues in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2004; 64: 611 - 28.
2. Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. *Campbell's Urology* 8th; 2002. p. 515 - 602.
3. Dromigny JA, Nabeth P, Behr AJ, Claude Gross JD. Risk factors for antibiotics-resistant *escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 56: 236 - 9.
4. Stickler DJ, Morris NS, Williams TJ. An assessment of the ability of silver-releasing device to prevent bacterial contamination of urethral catheter drainage systems. *British Journal of Urology* 1996; 78: 579 - 88.
5. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, and Guy N. In risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Europe Journal Clinic Microbiology Infectious Disease* 2004; 23: 163 - 7.
6. Huang WC, Wann SR, Lin SL, Kunin CM, Kung MK. Catheter associated urinary tract infections in intensive care units can be reduced by prompting physicians to remove unnecessary catheters. *Infections Control and Hospital Epidemiology* 2004; 25 (11): 974 - 8.
7. Sabbuba N, Hughes G, and Stickler DJ. The migration of *proteus mirabilis* and other urinary tract pathogens over foley catheters, *BJU International* 2002; 89: 55 - 60.
8. Medeiros A. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generation of β -lactam antibiotics, *Clini. Infect* 1997; Dis 24: S19 - S45.
9. Nordman P, Poirel L, Kubina M, Casetta A, Naas T. Biochemical genetic characterization and distribution of OXA-22, a Chromosomal and inducible class β -lactamase from *ralstonia* (*Pseudomonas*) *pickettii*, *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; 44: 2201 - 4.
10. Shah A, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of gram-negatif bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. *Research in Microbiology* 2004; 155: 409 - 21.

11. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Review* 1996; 8: 557 - 84.
12. Giamarellou H. Multidrug resistance in gram-negative bacteria that produce extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 1 - 16.
13. Stobberingh E, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Goessens WHF, Visser MR, Buiting AGM, et al. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases in Dutch hospital. *infection*. 1999; 27: 348 - 54.
14. Branger C, Lesimple A, Briuneu B, Berry P, Lambert Z. Long-term investigation of the clonal dissemination of *klebsiella pneumoniae* isolated producing extended spectrum β -lactamases in University Hospital. *J. Med. Microbiol* 1998; 47: 201 - 9.
15. Tsang DNC, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum β -lactamases and their prevalens among *escherichia coli* and *klebsiella* species in Hongkong. *APMIS* 2000; 108: 23 - 40.
16. Kuntaman, Mertaniasih NM, van den Broek PJ and Verbrugh HA. Genetic analysis of multiresisten bacteria from Indonesia. Indonesia International Joint Research Grant Program; Final Progress Report; 2005. p. 35.
17. Maki GD, Tambyah AP. Engineering out the risk of infections with urinary catheters. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7 (2): 1 - 6.
18. Bin Du, Yun Long, Hongzhong Liu, Dechang Chen. *Extended-spectrum beta-laktamase*-producing *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* blooadstream infection: risk factors and clinical outcome, *intensive Care MED*. 2002; 28: 1718 - 23.
19. Mendelson G, Hait V, Israel J Ben, Gronich D. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamse-producing *escherechia coli* and *klebsiella pneumonia* in an Israeli long term care facility; 2004. [Ncidod/hip/surveill/nnis.htm](http://ncidod/hip/surveill/nnis.htm).
20. Jones RN, Biedenbach DJ, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum β -lactamas (Carbapenem and Cefepime) againts *Enterobacter* spp. ESBL-producing *klebsiella* spp. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (USA 1997-2000). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 21: 1 - 7.