

PROFIL GENOTIPIK *EXTRAIESTINAL PATHOGENIC ESCHERICHIA COLI* (EXPEC) PENYEBAB *BLOODSTREAM INFECTION* MENGGUNAKAN *WHOLE GENOME SEQUENCING*: LITERATUR REVIEW

Lany Stevina^{1*}, Conny Riana Tjampakasari², Rafika Indah Paramita³

Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia^{1,2,3}

Email: lany.stevina@ui.ac.id*

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa profil fenotipik dan genotipik pola kepekaan antibiotik pada *Escherichia coli* (*E.coli*) penyebab *Bloodstream infection* (BSI). Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review*. Pencarian literatur menggunakan data dari publikasi ilmiah mulai dari tahun 2020 hingga tahun 2024 dengan menggunakan beberapa pencarian database seperti ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>); PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>); dan Google Scholar (<https://www.scholar.google.com>). Berdasarkan kata kunci dan kriteria inklusi yang digunakan, total ditemukan 236 artikel. Setelah dilakukan penyaringan didapatkan empat artikel yang ditinjau dan ditelaah lebih lanjut berdasarkan kecocokan judul dan abstrak. Berdasarkan hasil review jurnal, penelitian menyimpulkan bahwa karakterisasi secara fenotipik dan genotipik tidak hanya akan meningkatkan ketepatan diagnostik bakteri penyebab BSI tetapi juga dapat memberikan pemahaman mendalam mengenai sifat biologis dan epidemiologi penyakit. Sehingga, tidak hanya mendukung pengambilan keputusan klinis yang lebih akurat melainkan juga memungkinkan upaya pencegahan serta pengendalian infeksi.

Kata Kunci: Fenotipik, Genotipik, *Escherichia coli*, *Bloodstream infection*.

Abstract

This research aims to analyze the phenotypic and genotypic profiles of antibiotic susceptibility patterns in Escherichia coli (E.coli) causing Bloodstream Infection (BSI). The research method utilized for this study is a literature review. Literature search was conducted using data from scientific publications spanning from 2020 to 2024, employing several databases including ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), and Google Scholar (<https://www.scholar.google.com>). Based on the predefined keywords and inclusion criteria, a total of 236 articles were identified, and four articles were subsequently selected for further review and analysis based on the alignment of their titles and abstracts with the research objectives. According to the findings derived from the journal review, the research concludes that both phenotypic and genotypic characterizations not only enhance the accuracy of diagnosing bacteria causing BSI but also provide a comprehensive understanding of the biological nature and epidemiology of the disease. Consequently, this not only supports more precise clinical decision-making but also facilitates efforts in infection prevention and control.

Keywords: Phenotypic, Genotypic, *Escherichia coli*, *Bloodstream Infection*.

Pendahuluan

Penanganan infeksi pada *Bloodstream Infection* (BSI) merupakan tantangan utama dalam bidang perawatan kesehatan, terutama karena tingkat resistensi bakteri terhadap

antibiotik semakin meningkat. Peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik mengakibatkan beberapa jenis antibiotik menjadi kurang efektif dalam mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri tersebut. Hal ini menyebabkan kesulitan dalam penanganan infeksi, khususnya pada kasus *Bloodstream Infection* (BSI) sehingga dapat memperpanjang durasi penyakit, meningkatkan risiko komplikasi, dan bahkan mengancam nyawa pasien (Collignon et al. 2021). *World Health Organization* (WHO) menetapkan *Antimicrobial Resistance* (AMR) sebagai salah satu dari sepuluh ancaman utama terhadap kesehatan masyarakat global yang dihadapi oleh umat manusia (Li et al. 2021). AMR didefinisikan sebagai kemampuan mikroorganisme untuk bertahan terhadap pengobatan antimikroba telah bertanggung jawab terhadap jutaan kematian setiap tahunnya. Bakteri Gram-negatif seperti *Escherichia coli* (*E.coli*) adalah salah satu jenis patogen Gram-negatif yang paling umum diidentifikasi sebagai penyebab BSI dengan tingkat resistensi yang tinggi terhadap beberapa jenis antibiotik. *E.coli* adalah bakteri yang secara alami ditemukan dalam saluran pencernaan manusia tetapi dapat menyebabkan infeksi serius jika masuk ke dalam aliran darah (Di Franco et al. 2021; Tabah et al. 2022).

Salah satu langkah penting dalam penanganan AMR adalah pengujian kerentanan antimikroba (*Antibiotic Susceptibility Testing* / AST). AST merupakan metode pengujian laboratorium yang digunakan untuk menentukan kepekaan suatu mikroorganisme terhadap antibiotik tertentu. Namun, pengujian kerentanan antimikroba secara tradisional memerlukan tenaga yang terlatih, biaya yang tinggi, dan waktu yang cukup lama (EUCAST 2022; Gajic et al. 2022). Hal ini berkontribusi pada penggunaan antibiotik yang tidak tepat, penggunaan berlebih antibiotik spektrum luas, atau penundaan pengobatan infeksi. Untuk mengatasi tantangan ini maka pengembangan metode deteksi antimikroba yang lebih cepat, akurat, dan biaya yang efektif menjadi sangat penting. Beberapa inovasi telah dilakukan, termasuk penggunaan teknologi molekuler seperti *Whole Genome Sequencing* (WGS) yang memungkinkan identifikasi cepat dan presisi dari mikroorganisme serta potensinya terhadap antibiotik tertentu. Dengan demikian, pengembangan dan implementasi teknologi yang inovatif dapat berkontribusi pada pengendalian AMR dan meningkatkan pengobatan infeksi bakteri secara global.

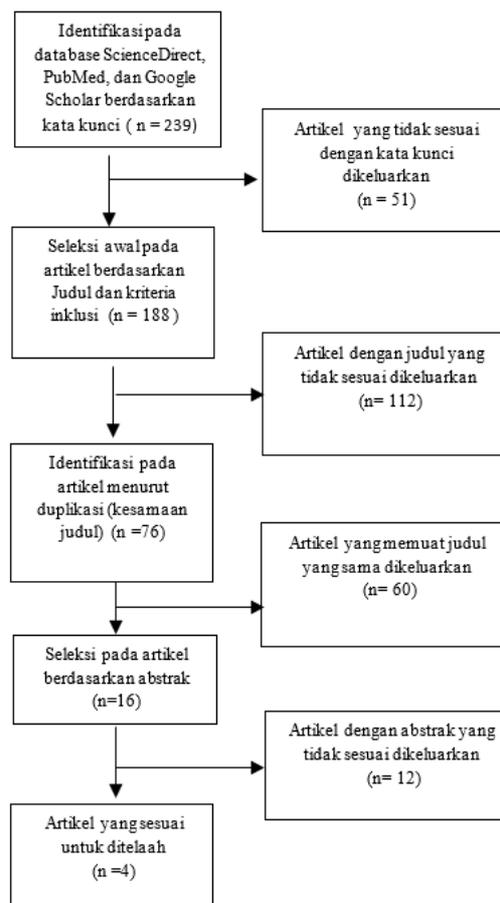
Whole Genome Sequencing (WGS) adalah teknologi mutakhir dalam bidang mikrobiologi yang memungkinkan untuk memetakan dan menganalisis keseluruhan genom mikroorganisme secara rinci. WGS dapat mengidentifikasi spesies mikroba dengan tingkat resolusi tertinggi karena menganalisis seluruh genom organisme tersebut. Selain itu, WGS juga memberikan wawasan mendalam tentang kemungkinan resistensi antimikroba dan potensi virulensi dari suatu isolat mikrobiologis selama proses diagnostik. Ini sangat berguna dalam memahami karakteristik genetik yang mendasari sifat patogenik mikroba tertentu serta membantu dalam pengembangan strategi diagnosis dan pengobatan yang lebih tepat (Avershina, Khezri, and Ahmad 2023; Purushothaman, Meola, and Egli 2022).

Penerapan WGS pada dasarnya akan memungkinkan deteksi semua gen yang terlibat dalam AMR yang akan membantu pembuatan basis data komprehensif dari semua faktor resistensi spesies tertentu dan membuat deteksi AMR *in silico* menjadi mungkin. Studi terbaru menunjukkan tingkat kesesuaian tinggi antara profil resistensi yang diperoleh menggunakan WGS dan yang diperoleh menggunakan pengujian kerentanan fenotipik menunjukkan bahwa data yang diperoleh dari urutan genom dapat berkorelasi baik dengan resistensi fenotipik dalam beberapa kasus (Neidhöfer et al. 2023; Ren et al. 2022). Mengingat turnaround time metode WGS, adanya mekanisme resistensi yang

tidak diketahui, dan biaya yang tinggi dibandingkan dengan teknik tradisional sehingga penggunaan WGS untuk AST belum menjadi bagian dari praktek rutin dalam mikrobiologi klinis (Forde et al. 2023a, 2023b). Dengan menggabungkan kedua pendekatan ini maka kita dapat memiliki pemahaman yang lebih mendalam tentang resistensi antibiotik dan karakteristik dari suatu patogen terutama pada *E.coli* sebagai penyebab BSI.

Metode Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan metode *literature review*. Studi ini mencakup literatur dari publikasi ilmiah mulai dari tahun 2020 hingga tahun 2024 dengan menggunakan beberapa pencarian database seperti ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>); PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>); dan Google Scholar (<https://scholar.google.com>). Penelusuran referensi untuk artikel ini dilakukan secara sistematis dengan menggunakan kata kunci "*bloodstream infection*" DAN "*Escherichia coli*" DAN "resistensi antibiotik ATAU resistensi antimikroba ATAU kerentanan antibiotik" DAN "Fenotipik" DAN "Genotipik". Berdasarkan kata kunci yang digunakan ditemukan total 239 artikel yang dinilai berdasarkan kecocokan judul dan abstrak.



Gambar 1. Flowchart Literature Review

Artikel-artikel tersebut kemudian disaring menggunakan alat pencari basis data (*database screener*) berdasarkan jurnal yang terindeks dan diterbitkan antara tahun 2020-2024, duplikasi, relevansi judul laporan, abstrak, dan teks lengkap artikel. Dalam proses penyaringan artikel, kami memastikan bahwa artikel-artikel yang dipilih harus menyebutkan kata kunci *Escherichia coli* dan *bloodstream infection* dalam judulnya. Selain itu, abstrak dan seluruh artikel yang dipilih harus membahas karakterisasi fenotipik dan/atau genotipik resistensi *E.coli* terhadap antimikroba. Populasi sasaran yang diminati dalam artikel-artikel yang ditinjau termasuk pasien dengan *bloodstream infection* yang disebabkan oleh *E.coli*. Tidak ada batasan pada negara mana yang melakukan penelitian. Sebagai hasilnya, empat artikel digunakan dalam artikel ini. Selain itu, terdapat beberapa hasil berupa buku dan artikel terkait untuk melengkapi deskripsi yang relevan sesuai dengan kriteria inklusif dan sesuai dengan tujuan penulisan.

Hasil dan Pembahasan

Artikel ini menyajikan hasil studi berupa analisis profil *E.coli* penyebab *bloodstream infection* menggunakan WGS berdasarkan beberapa literatur yang dipilih secara sistematis dari penelitian yang dilakukan di Asia, Eropa, dan Afrika, yang seluruhnya menggunakan desain studi *in vitro*. Dua studi menggunakan sampel klinis manusia dari Perancis dan Swedia sebagai representasi dari penelitian di Eropa. Di sisi lain, studi yang melibatkan sampel klinis manusia dari Afrika dilakukan di Maroko. Sementara itu, untuk populasi Asia, penelitian dilakukan di Indonesia.

Escherichia coli (*E. coli*) merupakan salah satu bakteri yang paling banyak diteliti dalam sistem pencernaan manusia. Meskipun beberapa strain bersifat komensal dalam mikrobiota usus namun *E. coli* memiliki potensi untuk menyebabkan berbagai jenis infeksi yang tidak hanya pada sistem pencernaan saja tetapi juga pada aliran darah. *E. coli* yang mampu menyebabkan infeksi di luar sistem pencernaan dikenal sebagai *Escherichia coli* patogen ekstra intestinal (ExPEC). ExPEC memiliki kemampuan untuk memulai infeksi sistemik dengan cara menyebabkan sepsis atau bakteremia dan berpotensi mengancam jiwa jika tidak diobati dengan cepat dan tepat. Salah satu tantangan besar dalam pengobatan infeksi *E. coli* adalah peningkatan tingkat resistensi antimikroba (AMR). Resistensi antimikroba membuat pengobatan menjadi lebih sulit. Kondisi ini menciptakan risiko tinggi bagi pasien karena infeksi yang menjadi sulit diobati dapat meningkatkan risiko komplikasi dan kematian. Oleh karena itu, Pemahaman yang mendalam tentang prevalensi *antimicrobial resistance* (AMR) dan tren patogen penyebab *Bloodstream Infections* (BSI), seperti *Escherichia coli*, sangat penting karena dapat membantu dalam pengembangan strategi pengobatan yang efektif dan pencegahan penyebaran infeksi yang lebih baik.(Patil et al. 2023)

Tabel 1. Pola resistensi antibiotik *Escherichia coli* dari isolat klinis di beberapa negara

Negara	Indonesia	Prancis	Swedia	Maroko
Penulis dan tahun publikasi	(Nelwan et al. 2020)	(de Lastours et al. 2020)	(Holmbom et al. 2022)	(Gramundi et al. 2023)
Jenis Spesimen	Isolat klinis manusia	Isolat klinis manusia	Isolat klinis manusia	Isolat klinis manusia
Jumlah subjek	22 isolat	545 isolat	3.786 isolat	1.632 isolat
Metode fenotipik untuk	NA	MALDI-TOF	Disc Diffusion	Disc Diffusion

Mendeteksi <i>E.coli</i>				
Metode genotipik untuk Mendeteksi <i>E.coli</i>	Sequencing dilakukan dengan menggunakan platform Illumina MiSeq	Sequencing dilakukan dengan menggunakan platform Illumina NextSeq	Sequencing dilakukan dengan menggunakan platform Illumina MiSeq	Metode sequencing Sanger dan disequencing pada sequencer Illumina-MiSeq
Hasil	Gen ESBL terdapat pada 17 isolat <i>E. coli</i> . Gen AMR lainnya juga mengkodekan resistensi terhadap aminoglikosida, kuinolon, kloramfenikol, makrolida, dan trimetoprim.	Sebanyak 98 isolat dari total 545 isolat yang diteliti (18%) resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga (3GC-R), termasuk 86 diantaranya penghasil ESBL. Meskipun prevalensi produsen ESBL tinggi, resistensi antibiotik tidak berdampak pada kematian pasien.	Gen tipe ST dan Gen ESBL yang paling umum adalah ST131 (55%), dan blaCTX-M-15 (47%)	Isolat-isolat pada penelitian ini resisten terhadap sefotaksim (91%) dan/atau ceftazidim (28%). Tidak ada resistensi terhadap karbapenem yang terdeteksi.
Gen resistensi antimikroba	bla _{CTX-M} , bla _{SHV} , bla _{DHA-1} , bla _{CMY} , bla _{TEM} , bla _{OX4} , <i>mdf(A)</i> , <i>mph(A)</i> , <i>ere(B)</i> , <i>erm(B)</i> , <i>Inu(F)</i> , <i>dfrA</i> , <i>catB3</i> , <i>catA</i> , <i>aadA</i> , <i>aph(6)-Id</i> , <i>aac(3)-Iid</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>aadA</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aph(6)-Id</i> , <i>Aac(6'')-Iai</i> , <i>aac(3)-Iia</i> , <i>aadA2</i>	NA	bla _{CTX-M} , bla _{SHV} , bla _{DHA-1} , bla _{CMY}	bla _{CTX-M} , bla _{CMY}

Berdasarkan beberapa penelitian tersebut, diketahui bahwa pendekatan yang dapat digunakan untuk menentukan mekanisme resistensi antimikroba (AMR) melibatkan penggunaan dua metode utama yaitu metode fenotipik dan metode genotipik. Metode fenotipik merupakan metode yang berfokus pada karakteristik atau fenotipe bakteri yang dapat diamati atau diuji di laboratorium (Alqasim et al. 2020; Vanstokstraeten et al. 2023). Beberapa jenis tes fenotipik yang umum digunakan untuk menentukan mekanisme resistensi pada bakteri antara lain penggunaan antimikroba

indikator yang menggunakan prinsip konsentrasi penghambatan minimum (*Minimum Inhibitory Concentration/MIC*). MIC sangat penting dalam menentukan tingkat kerentanan atau resistensi suatu strain bakteri terhadap antibiotik tertentu. Selain itu, pengujian sinergi juga dapat digunakan untuk mengevaluasi interaksi antara dua atau lebih agen antimikroba terhadap bakteri yang diuji. Tes sinergi ini dapat dilakukan menggunakan berbagai metode, seperti pengujian disk kombinasi (*Combination Disk Test/CDT*), kit pengujian disk ganda (*Double Disk Test/DDT*), atau sistem otomatis seperti Vitek-2. Alternatif untuk uji fenotipik lainnya meliputi pengujian kolorimetri (biokimia), uji aliran lateral (imunologis), dan penggunaan sistem otomatis seperti Maldi-Tof (spektrometri). Melalui pengujian fenotipik terhadap agen antimikroba maka pengembangan rejimen pengobatan yang lebih efektif untuk infeksi yang sulit diobati dapat diperoleh sehingga pengujian ini memainkan peran penting dalam upaya penanganan infeksi yang tepat dan efisien (EUCAST 2022). Metode fenotipik ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya adalah pengujian ini memerlukan waktu yang relatif lama untuk melihat pertumbuhan bakteri dalam kehadiran antibiotik sehingga pengamatan hasilnya pun menjadi lebih lama. Selain itu, pengujian fenotipik juga tidak dapat memberikan informasi tentang mekanisme genetik yang mendasari resistensi tersebut (Ren et al. 2022).

Sebagai metode alternatif, sekuensing genom lengkap (*Whole genome sequencing/ WGS*) telah menjadi metode yang diakui optimal untuk menyediakan informasi genetik lengkap tentang genom bakteri seperti *Escherichia coli*, termasuk gen-gen yang terlibat dalam resistensi antibiotik. Dengan menggunakan WGS, kita dapat mengidentifikasi secara langsung mutasi atau gen spesifik yang menyebabkan resistensi antibiotik pada bakteri. Metode ini dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme resistensi dan memungkinkan untuk memantau perkembangan resistensi dari waktu ke waktu. Meskipun begitu, metode ini juga memiliki kelemahan yaitu metode WGS ini memerlukan peralatan dan sumber daya yang canggih serta tenaga ahli yang terlatih dalam analisis genom. Kombinasi metode fenotipik dan genotipik dalam penilaian mekanisme resistensi antimikroba pada bakteri memungkinkan pendekatan yang komprehensif dan memberikan manfaat yang maksimal dalam manajemen infeksi (Forde et al. 2023a).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lastours de V, et.al. (2020) menyebutkan bahwa *Escherichia coli* merupakan salah satu penyebab utama tingginya tingkat kematian akibat *Bloodstream Infection* (BSI) yaitu sekitar 5% hingga 30%. Penelitian ini melibatkan total 545 pasien dengan rata-rata usia $68,5 \pm 16,5$ tahun dan sekitar 52,5% nya merupakan laki-laki. Dari 545 isolat yang diuji, sebanyak 98 isolat (18%) menunjukkan resistensi terhadap antibiotik sefalosporin generasi ketiga (3GC-R) dan terdapat 86 dari isolat tersebut merupakan produsen ESBL. Dari 545 pasien terdapat 52 pasien (9,5%) mengalami kematian di rumah sakit atau pada Hari ke-28 setelah diagnosis. Faktor-faktor yang secara independen terkait dengan kematian termasuk keberadaan gen virulensi *iha_17* (adjusted OR 4,41) dan tipe STc88 (adjusted OR 3,62). Namun, keberadaan ESBL/3GC-R tidak secara signifikan terkait dengan risiko kematian (de Lastours et al. 2020)/

Penelitian lain yang dilakukan oleh Nelwan E, dkk (2020) menyatakan bahwa pada 22 isolat *Escherichia coli* yang dianalisis, seluruhnya menunjukkan adanya gen resistensi terhadap makrolida, terutama gen *mdf(A)* yang bertanggung jawab atas pembentukan protein membran potensial. Sementara itu, sekitar 40,9% dari isolat tersebut menunjukkan adanya gen *mph(A)*, yang berperan dalam resistensi terhadap makrolida

seperti azitromisin dan eritromisin. Penelitian ini juga menyoroti prevalensi gen blaTEM-1B yang mengkodekan beta-laktamase, diikuti oleh blaCTX-M-15 dan blaCTX-M-27. *Escherichia coli* jenis O25:H4-ST131 diidentifikasi sebagai penyebab utama infeksi yang resisten terhadap beberapa jenis antibiotik. Kehadiran gen aac(6')Ib-cr berkaitan dengan tingkat resistensi yang lebih rendah terhadap ciprofloxacin (Nelwan et al. 2020).

Penelitian yang dilakukan di Maroco oleh Gramundi, et.al.(2022) selama rentang waktu dari Januari 2013 hingga Maret 2015 menyatakan bahwa terdapat sekitar 1,96% (32 dari 1632) isolat *Escherichia coli* yang diambil dari Rumah Sakit Regional de Ushuaia di Provinsi Tierra del Fuego menunjukkan ketahanan terhadap antibiotik sefalosporin generasi ketiga (TGCs). Isolat-isolat ini menunjukkan resistensi terhadap sefotaksim sebesar 91% dan/atau seftazidim sebesar 28%. Tidak ditemukan isolat yang menunjukkan resistensi terhadap karbapenem. Dari isolat yang diteliti menunjukkan bahwa terdapat 26 isolat mengandung gen blaCTX-M, 5 strain yang resisten terhadap TGC positif mengandung gen blaCMY, dan 1 strain mengandung gen TEM-19 ESBL. Selain itu, dari penelitian tersebut telah diidentifikasi bahwa terdapat sebanyak 12 isolat dikategorikan sebagai klon hiperepidemik *E. coli* ST131 dan 1 isolat dikategorikan sebagai ST69 (Gramundi et al. 2023; Purushothaman et al. 2022; Shahbazi et al. 2023).

Berdasarkan Studi-studi tersebut dapat diketahui bahwa karakterisasi *E.coli* sebagai patogen penyebab *bloodstream infection* menjadi sangat penting dilakukan, baik secara fenotipik maupun genotipik, terutama dengan metode *whole-genome sequencing* (WGS). Hasil riset menunjukkan bahwa penerapan rutin WGS pada patogen resisten di laboratorium klinis bukan hanya memungkinkan untuk deteksi patogen lebih cepat saja tetapi juga dapat mendukung upaya pencegahan dan pengendalian infeksi yang lebih terfokus (Purushothaman et al. 2022; Vanstokstraeten et al. 2023). Meskipun demikian, penggunaan genomik sebagai alat surveilans dan pencegahan infeksi secara real-time masih belum umum dilakukan. Oleh karena itu, perlu adanya langkah-langkah konkret untuk mendorong implementasi pengawasan genomik secara berkesinambungan. Hal ini bertujuan untuk mengidentifikasi, melacak, dan memutus penyebaran bakteri patogen yang resisten terhadap banyak jenis obat secara lebih efektif.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelusuran literatur pada jurnal ilmiah dapat disimpulkan bahwa pengujian fenotipik yang disertai dengan pengujian genotipik pada bakteri penyebab *bloodstream infection* (BSI) memiliki peran yang sangat penting dalam mengidentifikasi dengan cepat bakteri penyebab BSI, mendeteksi potensi resistensi terhadap antibiotik, mengambil langkah-langkah pengendalian infeksi yang terarah, serta secara keseluruhan dapat meningkatkan kualitas layanan kesehatan. Penerapan *Whole Genome Sequencing* (WGS) pada *Bloodstream Infections* (BSI) bukan hanya bertujuan untuk meningkatkan ketepatan diagnosa saja tetapi juga untuk lebih mendalami pemahaman tentang sifat biologis dan epidemiologi penyakit tersebut sehingga dapat membantu dalam membuat keputusan klinis yang lebih akurat dan meningkatkan efektivitas pengelolaan kasus serta penerapan strategi pencegahan dan pengendalian infeksi yang lebih efisien.

BIBLIOGRAFI

- Alqasim, A., Jaffal, A. A., Almutairi, N., Arshad, M., & Alyousef, A. A. (2020). Isolation, phenotypic and genotypic characterization of *Escherichia coli* from the bloodstream samples in Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of King Saud University-Science*, *32*(2), 1464-1469.
- Avershina, E., Khezri, A., & Ahmad, R. (2023). Clinical Diagnostics of Bacterial Infections and Their Resistance to Antibiotics—Current State and Whole Genome Sequencing Implementation Perspectives. *Antibiotics*, *12*(4), 781.
- Collignon, P., MacKinnon, M. C., McEwen, S. A., Pearl, D. L., Lyytikäinen, O., Jacobsson, G., ... & Laupland, K. B. (2021). Mortality in *Escherichia coli* bloodstream infections: a multinational population-based cohort study.
- EUCAST. (2022). *Screening for ESBL and Carbapenemases in E. Coli and K. Pneumoniae for Epidemiological Purposes as Part of the RAST Procedure. EUCAST Guidelines for Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistance of Clinical and/or Epidemiological Importance Using EUCAST Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing (RAST) Directly from Positive Blood Culture Bottles. Changes from Previous Version (v. 1.0).*
- Forde, B. M., Bergh, H., Cuddihy, T., Hajkowicz, K., Hurst, T., Playford, E. G., ... & Harris, P. N. (2023). Clinical implementation of routine whole-genome sequencing for hospital infection control of multi-drug resistant pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, *76*(3), e1277-e1284.
- Di Franco, S., Alfieri, A., Pace, M. C., Sansone, P., Pota, V., Fittipaldi, C., ... & Passavanti, M. B. (2021). Blood stream infections from MDR bacteria. *Life*, *11*(6), 575.
- Gajic, I., Kabic, J., Kekic, D., Jovicevic, M., Milenkovic, M., Mitic Culafic, D., ... & Opavski, N. (2022). Antimicrobial susceptibility testing: a comprehensive review of currently used methods. *Antibiotics*, *11*(4), 427.
- Gramundi, I., Albornoz, E., Boutureira, M., Rapoport, M., Gomez, S., Corso, A., ... & Faccone, D. (2023). Caracterización de aislamientos clínicos de *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación de Ushuaia, Argentina. *Revista argentina de microbiología*, *55*(1), 101-110.
- Holmbom, M., Möller, V., Kristinsdottir, L., Nilsson, M., Rashid, M. U., Fredrikson, M., ... & Östholm Balkhed, Å. (2022). Risk factors and outcome due to extended-spectrum β -lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* in community-onset bloodstream infections: A ten-year cohort study in Sweden. *PLoS One*, *17*(11), e0277054.
- de Lastours, V., Laouénan, C., Royer, G., Carbonnelle, E., Lepeule, R., Esposito-Farèse, M., ... & Lefort, A. (2020). Mortality in *Escherichia coli* bloodstream infections: antibiotic resistance still does not make it. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *75*(8), 2334-2343.
- Li, D., Zhang, X., Wang, Y., Xue, J., Ji, X., Shao, X., & Li, Y. (2021). Epidemiology and Drug Resistance of Pathogens Isolated from Cerebrospinal Fluids at a Children's Medical Center in Eastern China During 2006–2020. *Infection and Drug Resistance*, 5417-5428.
- Neidhöfer, C., Neuenhoff, M., Jožič, R., Atangcho, B., Unsleber, S., Neder, U., ... & Parčina, M. (2023). Exploring clonality and virulence gene associations in

- bloodstream infections using whole-genome sequencing and clinical data. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1274573.
- Nelwan, E. J., Puspandari, N., Paramita, R. I., Erlina, L., Renesteen, E., & Fadilah, F. (2020). Whole genome sequencing data of Escherichia coli isolated from bloodstream infection patients in Cipto Mangunkusumo National Hospital, Jakarta, Indonesia. *Data in Brief*, 30, 105631.
- Patil, S., Chen, H., Chen, Y., Dong, S., Mai, H., Lopes, B. S., ... & Wen, F. (2023). Trends in antibiotic resistance patterns and burden of Escherichia coli infections in young children: a retrospective cross-sectional study in Shenzhen, China from 2014–2018. *Infection and Drug Resistance*, 5501-5510.
- Purushothaman, S., Meola, M., & Egli, A. (2022). Combination of whole genome sequencing and metagenomics for microbiological diagnostics. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 9834.
- Ren, Y., Chakraborty, T., Doijad, S., Falgenhauer, L., Falgenhauer, J., Goesmann, A., ... & Heider, D. (2022). Prediction of antimicrobial resistance based on whole-genome sequencing and machine learning. *Bioinformatics*, 38(2), 325-334.
- Shahbazi, R., Salmanzadeh-Ahrabi, S., Aslani, M. M., Alebouyeh, M., Falahi, J., & Nikbin, V. S. (2023). The genotypic and phenotypic characteristics contributing to high virulence and antibiotics resistance in Escherichia coli O25-B2-ST131 in comparison to non-O25-B2-ST131. *BMC pediatrics*, 23(1), 59.
- Tabah, A., Lipman, J., Barbier, F., Buetti, N., Timsit, J. F., & ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients—ESGCIP. (2022). Use of antimicrobials for bloodstream infections in the intensive care unit, a clinically oriented review. *Antibiotics*, 11(3), 362.
- Vanstokstraeten, R., Piérard, D., Crombé, F., De Geyter, D., Wybo, I., Muyldermans, A., ... & Demuyser, T. (2023). Genotypic resistance determined by whole genome sequencing versus phenotypic resistance in 234 Escherichia coli isolates. *Scientific Reports*, 13(1), 449.

Copyright holder:

Lany Stevina, Conny Riana Tjampakasari, Rafika Indah Paramita (2024)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

