

IDENTIFIKASI DAN UJI SENSITIFITAS BAKTERI YANG DIISOLASI DARI SPUTUM PENDERITA PNEUMONIA DI RSUP PROF. DR. R. D. KANDOU-MANADO TERHADAP ANTIBIOTIK AMPISILLIN, CEFIXIME DAN SIPROFLOKSASIN

Renalda Febriany Patty¹⁾, Fatimawali¹⁾, Defny Silvia Wewengkang¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi Fakultas MIPA UNSRAT Manado

ABSTRACT

Pneumonia is a global health issues with high rate mortality. This research was aimed to determine the type of bacteria and the sensitivity of bacteria isolated and identified from sputum pneumonia patients in the department of RSUP Prof. Dr. R D Kandou Manado against antibiotics ampicillin, cefixime and ciprofloxacin. This research was used sputum sample that was previously performed instrument sterilization using autoclave. Inoculated media that was incubated at temperature of 35-36 °C for 24 hours were isolated on agar slat. Identified covered by gram staining, biochemical test, sensitivity test of bacteria to antibiotics, the planting discs, inhibition zone measurement and data analysis. The results shows that there are a 7 types of bacteria causing the infection is Staphylococcus Sp., Ewingella americana, Clostridium Sp., Escherichia vulneris, Enterobacter Spp., Klebsiella Spp. and Aminobacter. The antibiotics with highest sensitivity showed by ciprofloxacin (44,5%) against Staphylococcus, Ewingella americana, Escherichia vulneris, Enterobacter Spp., Aminobacter, and intermediate (22,2%) against Escherichia vulneris, Clostridium Sp., and resistant (33,3%) against Clostridium Sp., Klebsiella Spp., Aminobacter. The highest resistance were showed by ampicillin and cefixime, (94,44%) against Staphylococcus Sp., Ewingella americana, Clostridium Sp., Escherichia vulneris, Enterobacter Spp., Aminobacter, and intermediate (5,56%) against bacteria Ewingella americana, without any sensitivity to antibiotics.

Key words : *identification, sensitivity, pneumonia, antibiotics, inhibition zone measurement*

ABSTRAK

Pneumonia merupakan masalah kesehatan di dunia dengan angka kematian yang tinggi. Tujuan penelitian ini untuk menentukan jenis bakteri dan tingkat kepekaan bakteri yang diisolasi dan diidentifikasi dari sputum penderita pneumonia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado terhadap antibiotik ampisilin, cefixime dan siprofloksasin. Penelitian ini menggunakan sampel sputum yang sebelumnya telah dilakukan sterilisasi menggunakan autoklaf. Inokulasi media yang telah diinkubasi ±24 jam pada suhu 35-36 °C dan diisolasi pada media agar miring. Identifikasi meliputi pewarnaan gram, uji biokimia, uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik, penanaman cakram, pengukuran zona hambat dan analisis data. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Terdapat 7 jenis bakteri penyebab infeksi, yaitu *Staphylococcus Sp.*, *Ewingella americana*, *Clostridium Sp.*, *Escherichia vulneris*, *Enterobacter Spp.*, *Klebsiella Spp.* dan *Aminobacter*. Dan antibiotik dengan sensitifitas/kepekaan yang tertinggi ditunjukkan oleh Siprofloksasin sebesar 44,5% pada bakteri *Staphylococcus Sp.*, *Ewingella americana*, *Escherichia vulneris*, *Enterobacter Spp.*, *Aminobacter* dan intermediet sebesar 22,2% pada bakteri *Escherichia vulneris*, *Clostridium Sp.* dan resisten sebesar 33,3% pada bakteri *Clostridium Sp.*, *Klebsiella Spp.*, *Aminobacter*. Resisten tertinggi ditunjukkan oleh Ampisillin dan Cefixime sebesar 94,44% pada bakteri *Staphylococcus Sp.*, *Ewingella Americana*, *Clostridium Sp.*, *Escherichia vulneris*, *Enterobacter Spp.*, *Klebsiella Spp.*, *Aminobacter* dan Intermediet sebesar 5,56% pada bakteri *Ewingella americana*, tanpa adanya sensitifitas terhadap antibiotik.

Kata kunci : *identifikasi, sensitifitas, pneumonia, antibiotik, pengukuran zona hambat*

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) bagian bawah yang mengenai parenkim paru. Masalah pneumonia perlu mendapatkan perhatian dan penanganan yang tepat terutama pada efektivitas terapi penyakit pneumonia (Faisal, 2014). Gejala khas yang berhubungan dengan pneumonia meliputi batuk, nyeri dada, demam, dan sesak nafas. Gejala dari infeksi pneumonia disebabkan invasi pada paru-paru oleh mikroorganisme dan respon sistem imun terhadap infeksi. Meskipun lebih dari seratus jenis mikroorganisme yang dapat menyebabkan pneumonia, hanya sedikit dari mereka yang bertanggung jawab pada sebagian kasus pneumonia. (Fransisca, 2000). Pneumonia yang disebabkan oleh infeksi yaitu virus, bakteri, jamur. (Khairuddin, 2009).

Saat ini sudah banyak bakteri yang resisten terhadap obat antibiotik karena pemakaian yang tidak sesuai aturan sehingga merubah pola kerja dari bakteri tersebut (Salleh, 1997). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dan berlebihan dapat membahayakan kesehatan. Penderita dapat mengalami reaksi alergi di mulai dari efek yang ringan seperti ruam dan gatal hingga berat seperti pembengkakan bibir, kelopak mata, sampai gangguan napas karena alergi disebabkan oleh penggunaan antibiotik tersebut (Khairuddin, 2009).

Menurut Sukandar dkk, 2009 terapi pengobatan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri dapat menggunakan antibiotik golongan sefalosporin (cefixime), penisilin (ampisilin), dan kuinolon (siprofloksasin). Karena memiliki spektrum antibiotik yang luas sehingga dapat peka terhadap bakteri yang menyebabkan terjadinya pneumonia.

Pola penggunaan antibiotik di rumah sakit biasanya belum berdasarkan pada pola kuman dan sensitivitas dari antibiotik (Dwiprahasto, 1995), sehingga semakin banyaknya pemakaian antibiotik tanpa didukung hasil pemeriksaan kultur bakteri dan tes kepekaan bakteri terhadap antibiotik. Pemakaian antibiotik yang tidak teratur, dan dosis yang kurang tepat akan memberikan derajat resistensi yang semakin meningkat terhadap berbagai antibiotik (Scheld, 2003).

Hal ini menyebabkan berbagai masalah, diantaranya meluasnya resistensi, timbulnya kejadian super infeksi yang sulit diobati, meningkatkan beban ekonomi pelayanan kesehatan, efek samping yang lebih toksik dan kematian (Johnston, 2012), sehingga penentuan diagnosis secara cepat dan tepat serta pemilihan antibiotik berdasarkan uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik melalui pemeriksaan spesimen sputum akan sangat membantu dalam penatalaksanaan terapi (Kumala dkk, 2010).

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ialah cawan petri (*Normax*), pot sputum, lampu bunsen, inkubator (*Incucell*), tabung reaksi (*Pyrex*), kaca objek, mikroskop (*Olympus*), jarum öse, erlenmeyer (*Approx*), gelas ukur (*Pyrex*), gelas kimia (*Approx*), rak tabung reaksi, plastik *wrap*, aluminium foil, kapas, kasa, timbangan analitik (*Kern*), pinset, laminarairflow (*Biotek*), termometer, autoklaf (ALP), mikropipet (*Ecopipette*), *L-Glass*, vortex (*Benchmark*), mistar berskala dan alat fotografi. Sampel yang digunakan adalah sputum. Bahan kimia yang digunakan ialah lugol, alkohol 96%,

kristal violet, aquades, safranin, NaCl 0,9%, H₂SO₄ dan BaCl₂. Antibiotik yang digunakan ialah Ampicilin 10µg (*Oxoid*), Cefixime 5µg (*Oxoid*) dan Siprofloksasin 5µg (*Oxoid*) dalam bentuk cakram. Media yang digunakan ialah *Nutrient Agar*, *Luria Bertani Agar* dan *yeast extract (Oxoid)*, *Simmon's Citrate Agar (Oxoid)*, *Lysine Iron Agar (Oxoid)*, *Triple Sugar Iron Agar (Oxoid)*.

Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan menggunakan metode deskriptif eksploratif dengan pendekatan studi prospektif. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara total sampling dari pasien penderita pneumonia yang menjalani rawat jalan di RSUP Prof. Dr. R. D. Manado dari bulan Agustus – oktober 2015.

Persiapan Sampel

Pada pengambilan sampel berupa sputum, terlebih dahulu dijelaskan kepada pasien mengenai pentingnya memperoleh bahan pemeriksaan yang baik. Penderita dijelaskan bahwa sputum yang dikeluarkan berasal dari dalam paru-paru bukan air liur/saliva. Sebelum pengambilan sampel pasien disuruh berkumur dengan air untuk membersihkan sisa makanan yang mungkin masih tertinggal. Diminta kepada pasien agar memasukan sputum dalam pot sputum steril dan kemudian pot sputum di tutup dengan rapat dan diberi label identitas pasien. Setelah itu di bawah ke laboratorium mikrobiologi untuk diperiksa (WHO, 1995).

Sterilisasi Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian aktivitas antibakteri ini disterilkan terlebih dahulu. Alat-alat gelas dan media disterilkan dalam autoklaf pada

suhu 121°C selama 15 menit. Sedangkan jarum öse dan pinset dan *L-Glass* dipijarkan dengan pembakaran diatas api langsung (Lay dan Hastowo, 1992).

Pembuatan Media

a. Pembuatan Media *Luria Bertani Agar*

Media LB dibuat dengan menimbang tripton sebanyak 2 gram, NaCl sebanyak 2 gram, *yeast extract* sebanyak 1 gram dan *agar bacteriological* sebanyak 3 gram, kemudian dimasukkan kedalam Erlenmeyer dan dilarutkan bersama aquades sebanyak 200 ml kemudian dihomogenkan. Media yang sudah homogen ini disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121⁰ C selama 15 menit, kemudian dituangkan pada masing-masing cawan petri sebanyak 20 mL dan didinginkan sampai memadat. Media ini digunakan untuk inokulasi bakteri dan uji kepekaan terhadap antibiotik.

b. Pembuatan Media *Luria Bertani Agar Miring*

Media LB dibuat dengan menimbang tripton sebanyak 0.5 gram, NaCl sebanyak 0.5 gram, *yeast extract* sebanyak 0.25 gram dan *agar bacteriological* sebanyak 0.75 gram, kemudian dimasukkan kedalam Erlenmeyer dan dilarutkan bersama aquades sebanyak 50 ml kemudian dihomogenkan. Media yang sudah homogen ini disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit, kemudian dituangkan pada masing-masing tabung reaksi sebanyak 5 mL dan didinginkan sampai memadat pada kemiringan 30°.

Inokulasi Bakteri Pada Media

Diambil sputum sebanyak 1 mL kemudian dimasukkan pada tabung reaksi yang telah berisi 10 mL NaCl 0,9% dan

divortex. Selanjutnya dipipet sebanyak 100 µL suspensi bakteri dan dituangkan ke atas media *Luria Bertani Agar Plate* yang sudah memadat. Selanjutnya di *Seal* Cawan petri dengan *Plastik Wrap*. Sputum yang mengandung bakteri yang telah ditanamkan pada media *Luria Bertani Agar Plate* selanjutnya diinkubasi dalam inkubator pada suhu 35-36°C. Biakan diamati setelah inkubasi selama minimal 18 jam, tetapi reinkubasi tambahan selama 24 jam diindikasikan jika pada pertumbuhannya kurang dari yang perkiraan, atau jika hanya terdapat sedikit koloni (Vandepitte dkk, 2010)

Isolasi Bakteri

Setiap koloni yang telah ditanamkan pada media *Luria Bertani Agar Plate* diambil menggunakan jarum ose untuk dipindahkan ke media agar miring untuk mendapatkan isolat bakteri selanjutnya diinkubasi dalam inkubator pada suhu 35-36°C selama ± 18 – 24 jam (Vandepitte dkk, 2010).

Identifikasi Bakteri

a. Uji Biokimia

Identifikasi bakteri secara uji biokimia menggunakan uji indol, uji katalase, uji H₂S, uji fermentasi karbohidrat, uji lysine, uji sitrat, dan uji motilitas.

b. Pewarnaan Gram

Kaca objek dibersihkan dengan kapas yang telah diberi alkohol lalu diberi label. Biakan bakteri pada agar miring di ambil dengan menggunakan jarum ose, kemudian di totolkan pada bagian tengah kaca objek sampai merata dan ditambahkan satu tetes NaCl 0,9%. Preparat selanjutnya difiksasi di atas lampu Bunsen (Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi FKUI, 2002).

Sediaan yang sudah direkatkan diwarnai dengan kristal violet selama 1 menit. Kemudian Kristal violet dicuci pada air mengalir dan diganti dengan larutan lugol (larutan J2+KJ) dibiarkan selama 1 menit. Larutan lugol dicuci pada air mengalir dan sediaan dicuci dengan alkohol 96% selama 1 menit. Selanjutnya sediaan dicuci dengan air dan diwarnai dengan safranin selama 1 menit. Sediaan dicuci pada air yang mengalir, dikeringkan dan diperiksa di mikroskop dengan menambahkan minyak imersen (FKUI, 2002).

Uji Kepekaan Bakteri Terhadap Antibiotik

a. Pembuatan Larutan *Mc Farland* 0,5

Larutan H₂SO₄ 1% sebanyak 99,5 ml dicampurkan dengan larutan BaCl₂ 1,175 % sebanyak 0,5 ml dalam Erlenmeyer. Kemudian dikocok sampai terbentuk larutan yang keruh. Kekeruhan ini dipakai sebagai standar kekeruhan suspensi bakteri uji (Bresson dan Borges, 2004).

b. Pembuatan Suspensi Bakteri Uji

Bakteri uji yang telah diinokulasi diambil dengan jarum ose steril lalu disuspensikan ke dalam tabung yang berisi 5 ml larutan NaCl 0,9% hingga diperoleh kekeruhan yang sama dengan standar kekeruhan larutan *Mc. Farland* 0,5. Perlakuan yang sama dilakukan pada setiap jenis bakteri uji (Davis and Stout, 1971).

c. Penanaman Cakram Antibiotik

Dipipet suspensi bakteri uji sebanyak 200 µL dan dituangkan ke seluruh permukaan media *Luria Bertani Agars Plate* selanjutnya diratakan menggunakan *L-Glass* dan diamkan selama 5 menit.

Tempatkan cakram Cefixime 5 µg, Siprofloksasin 5 µg, Ampisilin 10µg, pada permukaan media *Luria Bertani Agars Plate*. Cakram Antibiotik ditekan menggunakan pinset agar dapat menempel secara sempurna di permukaan agar. Selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Dibuat tiga kali ulangan pada cawan petri yang berbeda (Kumala dkk, 2010).

d. Pengukuran dan Penetapan Zona Hambat

Setelah inkubasi, diamati zona pertumbuhan bakteri di sekitar cakram Antibiotik. Koloni bakteri yang sensitif terhadap antibiotik Ampisilin, Cefixime, dan Siprofloksasin dilihat dengan adanya zona hambatan berupa daerah bening di sekitar cakram antibiotik. Daerah hambatan antibiotik terhadap pertumbuhan bakteri diukur menggunakan mistar berskala atau jangka sorong dengan satuan mm. Kemudian zona hambatan dibandingkan berdasarkan pedoman CLSI.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil isolasi dan identifikasi secara Uji Morfologi, Uji Fisiologi, Uji Biokimia dan Pewarnaan Gram dari 4 sampel sputum diperoleh 18 isolat. Untuk hasil penelitian mengenai jenis bakteri yang teridentifikasi dapat dilihat pada Tabel berikut:

Tabel 1. Hasil Identifikasi Isolat Bakteri dari sputum penderita pneumonia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Kode Isolat	Hasil Identifikasi Bakteri
A1	<i>Staphylococcus Sp.</i>
A2	<i>Ewingella</i>

	<i>Americana</i>
A3	<i>Clostridium Sp.</i>
A4	<i>Ewingella americana</i>
B1	<i>Clostridium Sp.</i>
B2	<i>Clostridium Sp.</i>
B3	<i>Escherichia vulneris</i>
B4	<i>Clostridium Sp.</i>
B5	<i>Clostridium Sp.</i>
C1	<i>Enterobacter Spp.</i>
C2	<i>Escherichia vulneris</i>
C3	<i>Enterobacter Spp.</i>
C4	<i>Klebsiella Spp.</i>
D1	<i>Aminobacter</i>
D2	<i>Aminobacter</i>
D3	<i>Aminobacter</i>
D4	<i>Aminobacter</i>
D5	<i>Aminobacter</i>

Dari Tabel 1 ditunjukkan bahwa jenis bakteri yang teridentifikasi dari uji biokimia dan pewarnaan gram hasil isolasi dari sputum beragam, yaitu *Staphylococcus Sp.* (A1), *Ewingella americana* (A2, A4), *Clostridium Sp.* (A3, B1, B2, B4, B5), *Escherichia vulneris* (B3, C2), *Enterobacter Spp.* (C1, C3), *Klebsiella Spp.* (C4), *Aminobacter* (D1, D2, D3, D4, D5).

Uji Kepekaan Bakteri Terhadap Antibiotik

Sensitivitas bakteri terhadap antibiotik diperoleh melalui pengukuran diameter zona hambatan yang terbentuk setelah proses penempelan cakram antibiotik. Hasil pengukuran zona hambat

selanjutnya dibandingkan dengan standar diameter zona hambatan berdasarkan pedoman CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). Pada uji kepekaan digunakan 3 jenis cakram antibiotik, yaitu Ampisilin, Cefixime dan Siprofloksasin. Berikut merupakan Tabel yang memuat hasil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik Ampisilin, Cefixime dan Siprofloksasin.

Untuk distribusi frekuensi pola sensitivitas bakteri terhadap Ampisillin dapat dilihat pada Tabel berikut:

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Ampisilin

Kuman penyebab	Ampisillin		
	Sensiti f	Intermedia te	Resiste n
<i>Staphylococcus Sp.</i>	0	0	1
<i>Ewingella americana</i>	0	1	1
<i>Clostridium Sp.</i>	0	0	5
<i>Escherichia vulneris</i>	0	0	2
<i>Enterobacter Spp.</i>	0	0	2
<i>Klebsiella Spp.</i>	0	0	1
<i>Aminobacter</i>	0	0	5
Total	0 (0%)	1 (5,56%)	17 (94,44%)

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa Ampisilin resisten sebesar 94,44%, intermediate sebesar 5,56% namun tidak menunjukkan sensitif terhadap semua jenis

bakteri yang berhasil diisolasi dari sputum penyakit pneumonia.

Untuk distribusi frekuensi pola sensitivitas bakteri terhadap Cefixime dapat dilihat pada Tabel berikut:

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Cefixime

Kuman penyebab	Cefixime		
	Sensiti f	Intermedia te	Resiste n
<i>Staphylococcus Sp.</i>	0	0	1
<i>Ewingella americana</i>	0	1	1
<i>Clostridium Sp.</i>	0	0	5
<i>Escherichia vulneris</i>	0	0	2
<i>Enterobacter Spp.</i>	0	0	2
<i>Klebsiella Spp.</i>	0	0	1
<i>Aminobacter</i>	0	0	5
Total	0 (0%)	1 (5,56%)	17 (94,44%)

Pada Tabel 3 menunjukkan bahwa Cefixime resisten sebesar 94,44%, intermediate sebesar 5,56% namun tidak menunjukkan sensitif terhadap semua jenis bakteri yang berhasil diisolasi dari sputum penyakit pneumonia.

Untuk distribusi frekuensi pola sensitivitas bakteri terhadap Siprofloksasin dapat dilihat pada Tabel berikut:

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Siprofloksasin

Kuman penyebab	Siprofloksasin		
	Sensitif	Intermediate	Resisten
	f	te	en
<i>Staphylococcus Sp.</i>	1	0	0
<i>Ewingella americana</i>	2	0	0
<i>Clostridium Sp.</i>	0	3	2
<i>Escherichia vulneris</i>	1	1	0
<i>Enterobacter Spp.</i>	2	0	0
<i>Klebsiella Spp.</i>	0	0	1
<i>Aminobacter</i>	2	0	3
Total	8 (44,5%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)

Pada Tabel 4 menunjukkan bahwa Siprofloksasin memiliki angka sensitif yaitu sebesar 44,5%, intermediate sebesar 22,2%, dan resistensi sebesar 33,3% terhadap bakteri yang berhasil diisolasi dari sputum penyakit pneumonia.

KESIMPULAN

Terdapat 7 jenis bakteri penyebab infeksi, yaitu *Staphylococcus Sp.* (1 ; 5,55%), *Ewingella americana* (2 ; 11,1%), *Clostridium Sp.* (5 ; 27,8%), *Escherichia vulneris* (2 ; 11,1%), *Enterobacter Spp.* (2 ; 11,1%), *Klebsiella Spp.* (1 ; 5,55%), *Aminobacter* (5 ; 27,8%).

Antibiotik dengan sensitifitas/kepekaan yang tertinggi ditunjukkan oleh Siprofloksasin sebesar 44,5% pada bakteri *Staphylococcus Sp.*, *Ewingella americana*, *Escherichia vulneris*, *Enterobacter Spp.*, *Aminobacter* dan intermediate sebesar 22,2% pada bakteri *Escherichia vulneris*, *Clostridium Sp.* dan resisten sebesar 33,3% pada bakteri *Clostridium Sp.*, *Klebsiella Spp.*, *Aminobacter*. Resistensi tertinggi ditunjukkan oleh Ampisillin dan Cefixime sebesar 94,44% pada bakteri *Staphylococcus Sp.*, *Ewingella Americana*, *Clostridium Sp.*, *Escherichia vulneris*, *Enterobacter Spp.*, *Klebsiella Spp.*, *Aminobacter* dan Intermediate sebesar 5,56% pada bakteri *Ewingella americana*, tanpa adanya sensitifitas terhadap antibiotik.

SARAN

Kepada tenaga kesehatan dan instansi terkait agar dapat menjadikan Siprofloksasin sebagai salah satu pertimbangan dalam penatalaksanaan terapi antibiotik pada pasien penderita pneumonia dengan tetap didasarkan pada kultur bakteri dan uji kepekaan bakteri.

Perlu dilakukan evaluasi prosedur terapi pneumonia dengan antibiotik agar selalu sesuai dengan pola bakteri penyebab dan uji kepekaannya yang terkini, agar mendapatkan terapi yang tepat.

Perlu dilakukan evaluasi/kajian terhadap penggunaan antibiotik yang berbeda dari yang digunakan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Artini Pagastuti, Dinamella Wahjuningrum, Antonius Suwanto, 2002. *Isolasi Karakterisasi, dan Kloning Gen Penyandi a-Amilase*

- Bakteri Halofil Moderat asal Bledug Kuwu*. Hayati, Vol. 9 No. 1. Halaman. 10-14.
- Bibiana W Lay. 1994. *Analisis Mikroba Di Laboratorium. Edisi pertama*. Raja Grafindo Persada, Jakarta.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. *M100-S17.27(1)*: 35.
- Davis, W.W and Stout, T.R. 1971. *Disc Plate Methods of Microbiological Antibiotik Assay*. Microbiology
- Departement Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan (ISPA)*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Direktorat, Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departement Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Drlica, K. Perlin D.S. 2011. *Antibiotic Resistance Understanding and Responding to an Emerging Crisis*. Pearson Education, New Jersey.
- Djide M., N., Sartini., Syahrudin kadir H., 2003. *Mikrobiologi farmasi terapan*. Universitas Hasanuddin. Makassar
- Dwiprahasto.1995. *Penggunaan Antibiotik Rasional*. Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta.
- Faisal Rahman, 2014. Gambaran Efektivitas Terapi Antibiotik Penyakit Pneumonia Pada Pasien Dewasa Rawat Inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Tahun 2011 Sampai Tahun 2012. [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Fransisca S. K (Fakultas Kedokteran Wijaya Kusuma Surabaya @2000).
- Jawetz, Melnick, Adelberg. 2007. *Mikrobiologi Kedokteran. Edisi 23*. Salemba Medika, Jakarta.
- Johnston, L. 2012. Rational Use of Antibiotic in Respiratory Tract Infectious. *SAfrPharmJ*, **79 (4)**:34-39.
- Khairuddin, 2009. Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Yang di Rawat Pada Bangsal Penyakit Dalam. [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Diponegoro.
- Kumala, S., D.A.M. Pasanema, dan Mardiasuti. 2010. Pola Resistensi Antibiotik Terhadap Isolat Bakteri Sputum Penderita Tersangka Infeksi Saluran Nafas Bawah. *Jurnal Farmasi Indonesia*. **5**: 24-32.
- Lay, B.W. dan Hastowo Sugyo. 1992. *Mikrobiologi*. Rajawali Pers, Jakarta.
- Mpila, D. A. dkk. 2012. *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Mayana (Coleus*

- Atropurpureus (L) Benth) Terhadap Staphylococcus aureus, Escherichia coli dan Pseudomonas aeruginosa Secara In Vitro.*
- Pratiwi Sylvia T. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Erlangga (hal;38-43). Jakarta. Salleh, 1997. *Ethno botany, Ethno Pharmacognosy and Documentation of Malaysia Medicinal and Aromatic Plants. UKM.*
- Sarapi, D., Fatimawali, dan F. Budiarmo. 2014. Identifikasi Bakteri Resisten Merkuri Dalam Urine, Feses, dan Karang Gigi Pada Individu Di Daerah Pesisir Pantai Desa Pulisan Kecamatan Likupang Timur Kabupaten Kepulauan Minahasa Utara. *Jurnal e-Biomedik (eBM).2(2): 476-480.*
- Scheld, W.M. 2003. Maintaining Fluoroquinolon Class Efficacy: Review of Influencing Factors. *Emerging Infectious Disease.10:1.*
- Setiabudy, R. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Setiabudy, A. 2009. *Antimikroba : Dalam Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5 (cetak Ulang Dengan Perbaikan, 2008). Balai penerbit FKUI, Jakarta.
- Sethi, S. 2000. Infectious Etiology of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *Chest.117: 380S-385S.*
- Siswandono dan Soekardjo, 2000. *Kimia Medicinal*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Sukandar, Elin Yulinah, dkk. 2009. *ISO Farmakoterapi. Cetak Kedua*. ISFI Penerbit, Jakarta.
- anonim. 2002. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Binapura Aksara Publisher, Jakarta.
- Syahrurachaman, Agus, dkk. 2010. *Mikrobiologi Kedokteran. Edisi revisi*. Binarupa Aksara, Jakarta.
- Tamher, sayuti. 2000. *Mikrobiologi Untuk Mahasiswa Keperawatan*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Tjay, T. H. dan Rahardja, K. 2010 *Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya, Edisi Keenam*. Elax Media Komputindo, Jakarta.
- Vandepitte, J., K. Engbaek, P. Rohner, P. Piot., C.C. Heuck. 2010. *Prosedur Laboratorium Dasar Untuk Bakteriologi Klinis. Edisi 2. Terjemahan L. Setiawan*. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Waluyo L. 2008. *Teknik dan metode dasar dalam mikrobiologi*. Universitas Muhammadiyah Malang Press. Malang
- WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. 1995. *Specimen Collection and Transport for Microbiological Investigation*.

WHO Regional Publications,
Eastern Mediterranean Series 8.

Yulika Harniza, 2009. Pola Resistensi Bakteri Yang Diisolasi Dari Bangsal Bedah Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo Pada Tahun 2003-2006. [*Skripsi*]. Jakarta: Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.