

## ISOLASI DAN IDENTIFIKASI SECARA BIOMOLEKULER BAKTERI PENYEBAB PENYAKIT INFEKSI SALURAN KEMIH YANG RESISTEN TERHADAP ANTIBIOTIK CIPROFLOXACIN DI RSUP PROF.DR.R.D.KANDOU MANADO

Christin M. Sikome<sup>1)</sup>, Fatimawali<sup>1)</sup>, Trina E. Tallei<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

<sup>2)</sup> Jurusan Biologi Farmasi FMIPA UNSRAT, 95115

### ABSTRACT

*Urinary tract infection (UTI) is the second most common type of infection in the human body. Treatment of infectious disease generally use antibiotics, the most antibiotics used for treatment of UTI was the flouroquinolon. The irrationality of antibiotics use will lead to emergence of many side effects and bacterial resistance. This study aims to test the resistance and identify bacteria isolated from the urine of individuals with UTI with ciprofloxacin antibiotics. This research is explorative descriptive. The urine sample was taken from the midstream urine of five participants who were willing and indicated with urinary tract infection (UTI) diseases, which had been or in process using ciprofloxacin antibiotics underwent inpatient at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital. Bacterial isolates obtained were tested for resistance against ciprofloxacin antibiotics. The resistance result with 17 isolates showed ciprofloxacin had a 47.06% and a sensitive percentage of 52.94%. One isolate of bacteria with high resistance levels was identified biomolecularly using a 16S rRNA gene and identified as *Klebsiella pneumoniae* bacteria.*

**Keywords:** *Urinary tract infections, urine, antibiotic resistant bacteria, ciprofloxacin, 16S rRNA gene.*

### ABSTRAK

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan jenis infeksi kedua yang paling umum terjadi di dalam tubuh. Pengobatan penyakit infeksi umumnya menggunakan antibiotik, Antibiotik yang digunakan untuk pengobatan ISK sebagian besar yakni fluoroquinolon. Ketidakrasionalan penggunaan antibiotik akan menyebabkan munculnya banyak efek samping dan resistensi bakteri. Penelitian ini bertujuan untuk menguji resistensi dan mengidentifikasi bakteri yang diisolasi dari urin individu penderita ISK dengan antibiotik ciprofloxacin. Penelitian ini bersifat deskriptif eksploratif. Sampel urin diambil dari urin porsi tengah (*midstream urine*) lima partisipan yang bersedia dan terindikasi penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK) yang telah atau sementara menggunakan antibiotik ciprofloxacin yang menjalani rawat inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Isolat bakteri yang diperoleh dilakukan uji resistensi terhadap antibiotik ciprofloxacin. Hasil Uji resistensi dengan 17 isolat menunjukkan ciprofloxacin memiliki persentase resisten 47,06 % dan sensitif sebesar 52,94 %. Satu isolat bakteri dengan tingkat resistensi yang tinggi diidentifikasi secara biomolekuler menggunakan gen 16S rRNA dan teridentifikasi sebagai bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

**Kata kunci :** Infeksi saluran kemih, urin, bakteri resisten antibiotik, ciprofloxacin, gen 16S rRNA.

## PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah dalam dunia kesehatan (Rambiko, 2016). Menurut *National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse* (2011), infeksi saluran kemih (ISK) merupakan jenis infeksi kedua yang paling umum terjadi di dalam tubuh. Di Indonesia, tercatat sekitar 150 juta penduduk di dunia tiap tahunnya terdiagnosis menderita ISK (Rajabnia *et al.*, 2012). Penderita rawat darurat penyakit ISK di Manado pada tahun 2016 tercatat sebanyak 191 penderita dalam sepuluh jenis penyakit terbanyak di RSUP Manado (BPS SULUT, 2017). Infeksi saluran kemih digambarkan sebagai keberadaan mikroba dalam jumlah bermakna di saluran kemih (Behzadi *et al.*, 2010).

Pengobatan penyakit infeksi umumnya menggunakan antibiotik. Pemakaian antibiotik secara rasional sudah menjadi keharusan. Ketidakrasionalan penggunaan dan pemakaian yang tidak tepat akan menyebabkan munculnya banyak efek samping dan resistensi bakteri (Sutrisna, 2012). Antibiotik yang digunakan untuk pengobatan ISK sebagian besar yakni fluoroquinolon dan nitrofurantoin (Useng, 2014).

Penelitian Pratiwi (2013) di Jakarta menunjukkan bahwa bakteri *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella ozaenae*, *Raoultella ornithinolyca*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus saprophyticus* dan *Escherichia coli* telah resisten terhadap ciprofloxacin. Dalam penelitian lain di RSUP Prof.dr.R.D Kandou Manado telah dilakukan oleh Nua (2016) dengan metode identifikasi konvensional (biokimia) dengan hasil ciprofloxacin memiliki pola sensitif sebesar 100% dengan intermediet

0% terhadap semua jenis bakteri hasil isolasi.

Saat ini metode identifikasi berbasis molekuler yang telah dikembangkan karena dapat mendeteksi secara cepat dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yaitu menggunakan sekuens gen 16S rRNA (16S ribosomal RNA) untuk identifikasi mikroorganisme dan konstruksi filogenetik, karena memiliki laju evolusi yang rendah (Srinivasan *et al.*, 2015).

Tingginya fenomena resistensi antibiotik terhadap bakteri penyebab infeksi saluran kemih di tempat dan waktu yang berbeda, memiliki pola resistensi yang berbeda pula. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian mengenai identifikasi secara biomolekuler dengan menggunakan gen 16S rRNA untuk mengetahui spesies bakteri yang resisten terhadap antibiotik ciprofloxacin, yang merupakan antibiotik yang paling sering digunakan. p antibiotik lain.

## METODE PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari – Maret 2018, di Laboratorium Mikrobiologi Program Studi Farmasi dan Laboratorium Bioteknologi Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

### Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif eksploratif. Sampel urin diambil dari urin porsi tengah (*midstream urine*) lima partisipan yang bersedia dan terindikasi penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK) yang telah atau sementara menggunakan antibiotik ciprofloxacin yang menjalani rawat inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou.

## Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu erlenmeyer, gelas ukur, gelas kimia, tabung reaksi, rak tabung reaksi, pipet tetes, timbangan analitik, batang pengaduk, cawan petri, jarum öse, pinset, inkubator (*Incucell*), *laminar air flow* (*Biotek*), termometer, autoklaf (ALP), mikropipet (*Ecopipette*), mikroskop (*Olympus*), *L-Glass*, mistar berskala, kertas label, plastik *wrap*, *aluminium foil*, kapas, kasa, seperangkat aalat PCR (*Biometra T-Personal*) dan elektroforesis (*Biometra T-Personal*), dan alat fotografi. Bahan-bahan yang digunakan yaitu sampel urin dari partisipan yang bersedia. Bahan-bahan lainnya yang mendukung penelitian yaitu aquades, Luria Bertani Agar, NaCl, Alcohol 70%, cakram antibiotik ciprofloxacin, kit isolasi DNA bakteri (*Geneaid*), primer set (untuk bakteri), 2x Master Mix (Tag Polymerase, MgCl<sub>2</sub>, dNTPS) untuk amplifikasi DNA, ddH<sub>2</sub>O, gel agarosa, 1X TBE buffer dan etidium bromida.

### 1. Inokulasi Bakteri

Inokulasi pada bakteri dilakukan dengan mengambil 1 mL lalu diencerkan secara bertingkat sebanyak 7 kali kemudian disuspensikan ke dalam cawan petri berisi 20 mL media Luria Bertani dan diinkubasi dalam inkubator pada suhu 35-36 °C selama

### 2. Pemurnian Bakteri

Koloni bakteri yang tumbuh pada cawan petri kemudian dibedakan berdasarkan ciri morfologi (bentuk, permukaan, warna, dan pinggiran). Masing-masing koloni tersebut dikultur pada media agar Luria Bertani yang telah memadat dengan metode gores (*streak plate method*) menggunakan jarum öse lalu ditutup dengan plastik kemudian inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

Setiap koloni murni yang bebas dari hasil pemurnian dipindahkan ke media agar miring untuk mendapatkan isolat bakteri.

## Uji Resistensi

Bakteri uji diambil dengan jarum öse steril lalu disuspensikan ke dalam tabung yang berisi 5 mL larutan NaCl 0,9% hingga diperoleh kekeruhan yang sama dengan larutan standar MacFarland 0,5.

Suspensi bakteri uji dipipet sebanyak 200 µL dan dituangkan ke seluruh permukaan media agar LB. Suspensi diratakan menggunakan *L-Glass* dan diamankan selama 5 menit. Cakram ciprofloxacin 5µg ditempatkan pada permukaan media agar LB ditekan menggunakan pingset agar dapat menempel secara sempurna selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam.

Setelah diinkubasi, zona bening yang terbentuk di sekitar cakram antibiotik diamati dan diameternya diukur menggunakan jangka sorong dengan satuan milimeter (mm) lalu dibandingkan dengan pedoman menurut *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI).

## Identifikasi Bakteri Resisten Ciprofloxacin Secara Biomolekuler

### 1. Isolasi DNA Genomik

Isolasi DNA Genomik dari kultur bakteri dilakukan dengan metode *spin-column* menggunakan *Genomic DNA Mini Kit* (*Geneaid*).

### Amplifikasi gen 16S rRNA dengan Teknik PCR

Primer yang digunakan untuk proses PCR yaitu pasangan primer baru dikembangkan oleh Kolondam (2018, komunikasi pribadi) yaitu BK-XF

(forward) 5'GCTAAYACATGCAAGTC G-3' dan BK-XR (reverse) 5'-TTGACGTCATCCCCACCTTCC-3'.

Amplifikasi dengan teknik PCR dilakukan dengan variasi komposisi reagen dan kondisi reaksi PCR yang telah dioptimalisasi. Komposisi campuran PCR yaitu 15 µL *miliQ water*, 2 µL templat DNA, 20 µL 2x Master Mix, dan 1,5 µL masing-masing primer. Pengaturan suhu untuk mesin PCR dimulai dengan denaturasi awal pada 95°C selama 3 menit yang kemudian dilanjutkan dengan tahap denaturasi (*denaturation*) pada 95 °C selama 20 detik, penempelan primer pada DNA pada 55 °C selama 20 detik, dan pemanjangan utas DNA pada 72 °C selama 1 menit yang diulang dalam 35 siklus. Pemanjangan utas DNA terakhir dilakukan pada 72 °C selama 5 menit.

### 3. Elektroforesis dan Visualisasi

Produk PCR dielektroforesis menggunakan gel agarosa 1% di dalam 1X *buffer* TBE (*Tris-Boric EDTA*). Proses elektroforesis dilakukan dengan menggunakan tegangan listrik sebesar 130 Volt selama 20 menit, kemudian divisualisasikan melalui *UV-Transiluminator* dan didokumentasikan.

### Sekuensing gen 16S rRNA

Proses sekuensing dilakukan di penyedia jasa sekuensing 1<sup>st</sup> BASE Malaysia. Hasil sekuensing DNA diinterpretasi dengan aplikasi *Geneious* dan hasilnya dianalisis menggunakan metode BLAST melalui basis data daring (dalam jaringan) pada Gen Bank (NCBI) untuk mencari kesamaan urutan nukleotida gen 16S rRNA dan menentukan spesies bakteri yang resisten ciprofloxacin.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel urin diperoleh dari lima partisipan yang bersedia, terdiri atas 1 pasien anak dan 4 pasien dewasa yang sedang menjalani rawat inap di Instalasi Rawat Inap C dan E RSUP Prof DR.R.D Kandou Manado. Urin porsi tengah (*midstream urine*) pagi hari dari tiap partisipan ditampung dalam pot steril, diberi label, kemudian dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi. Koloni bakteri yang tumbuh setelah inkubasi dibedakan berdasarkan ciri morfologi dan diajukan pemurnian. Diperoleh 17 isolat yang di gunakan untuk pengujian resistensi dan identifikasi.

Determinasi bakteri dilakukan dengan pewarnaan gram dengan hasil bahwa 8 isolat merupakan bakteri Gram positif dan 9 isolat lainnya merupakan bakteri Gram negatif dengan bentuk rata-rata kokus dan satu basil. Hal ini sejalan dengan Okayanti (2017) dalam penelitiannya mengenai urin pasien non ISK, yang menemukan bahwa bakteri Gram negatif lebih banyak ditemukan pada urin pasien dibandingkan Gram positif, serta tidak ditemukannya bentuk bakteri lain selain kokus dan basil. Akan tetapi Kline dan Lewis (2016) menyatakan bahwa bakteri Gram positif merupakan penyebab umum ISK, khususnya pada orang tua, wanita hamil, dan yang memiliki faktor-faktor resiko lainnya untuk memperoleh ISK.

### Uji Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Pengujian resistensi bakteri dilakukan dengan metode difusi (*Kirby-Bauer disk diffusion method*).

Perbandingan diameter zona hambat yang dideskripsikan pada Tabel 3 menunjukkan bahwa dari 17 isolat yang diuji, 8 di antaranya menunjukkan tingkat

resistensi yang tinggi, sedangkan 9 lainnya masih termasuk sensitif dan tidak ada intermediate.

**Tabel 3. Hasil uji resistensi terhadap**

<b>Kode Bakteri</b>	<b>Diameter Zona Bening (mm)</b>	<b>Ket</b>
CD11	24,3	S
CD12	27,5	S
CA11	7,2	R
CA12	7,6	R
CA13	7,5	R
CA14	6,9	R
CA15	7,9	R
CA16	10,5	R
CA17	24,6	S
CD21	20,6	S
CD22	23,3	S
CD23	25,2	S
CD24	26,6	S
CD31	27,7	S
CD32	16,2	S
CD41	6,7	R
CD42	8,3	R

Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Biswas (2014) di Dhaka Square hospital, Bangladesh, uropatogen yang diuji 40% sensitif dan 60% resisten

terhadap ciprofloxacin. Studi yang dilakukan oleh Nozarian (2015) memaparkan bahwa bakteri menunjukkan presentasi resistensi terhadap ciprofloxacin yang lebih tinggi pada pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit yaitu 46.9% dibandingkan dengan pasien rawat jalan 30.8%.

Masalah umum seputar pengobatan infeksi saluran kemih yaitu diagnosis dilakukan tanpa pengujian yang tepat, yang mengarah ke pengobatan dengan antibiotik untuk bakteri asimtomatik. Pemberian antibiotik tanpa mengetahui bakteri tertentu untuk ditargetkan, dapat membunuh mikroorganisme yang baik dalam tubuh kita yang mempengaruhi kemampuan untuk menangkal mikroorganisme patogen. Dengan demikian, bakteri target dapat menjadi resisten terhadap antibiotik dan dapat mengubah permukaan selnya sehingga antibiotik tidak lagi mampu membunuh sel bakteri (Schulz *et al.*, 2016). Dalam artikel yang sama ini, Schulz juga menyatakan bahwa laporan CDC (*Centers for Disease Control*) menunjukkan bahwa hampir 40% dari semua antibiotik yang diresepkan untuk infeksi saluran kemih diduga dapat dihindari. Bagi orang yang mengalami infeksi berulang, antibiotik pencegahan dapat diresepkan. Orang yang menderita kekambuhan ini memiliki resistensi terhadap antibiotik dan harus mengkonsumsi obat-obatan yang terkadang lebih mahal dan kurang efektif. Resistensi antibiotik berulang juga menghasilkan peningkatan komorbiditas yang menaikkan biaya medis dan secara negatif mempengaruhi kualitas hidup. Lebih lanjut, bagi orang-orang yang lebih sering menggunakan antibiotik, risiko mereka membawa patogen tambahan yang resisten terhadap beberapa antibiotik

semakin meningkat (Brumbaugh dan Mobley, 2012). Organisme yang multiresisten terhadap antibiotik telah teramati, tidak hanya di lingkungan rumah sakit tetapi juga sering diidentifikasi di komunitas, sehingga menunjukkan bahwa reservoir bakteri resisten terhadap antibiotik telah hadir di luar rumah sakit (Munita dan Arias, 2016).

Dalam pengumpulan data sekunder melalui wawancara, 2 dari 5 partisipan mengaku memiliki riwayat ISK, dengan kata lain sedang mengalami ISK berulang (kekambuhan) saat dirawat pada periode penelitian berlangsung. Hal ini sejalan dengan hasil uji resistensi yaitu ditemukannya isolat dari urin partisipan tersebut yang menunjukkan daya resistensi yang cukup tinggi (Tabel 4).

**Tabel 4. Persentase resistensi terhadap ciprofloxacin**

	S	R
<b>Resistensi terhadap ciprofloxacin</b>	9	8
<b>Persentase</b>	52,94%	47,06%

\*Ket: S = Suceptible, I= Intermediate, R= Resistant

#### **Hasil Identifikasi Biomolekuler Dengan Gen 16S rRNA**

Isolat yang dilanjutkan ke tahap identifikasi biomolekuler menggunakan Gen 16S rRNA merupakan bakteri dengan tingkat resistensi yang tinggi yaitu bakteri dengan kode CD41.

Berdasarkan pencarian pada basis data dalam jaringan di GenBank menunjukkan bahwa sekuens yang diperoleh dari isolat bakteri yang resisten

terhadap antibiotik (CD41) merupakan *Klebsiella pneumoniae* dengan identitas 99%. Hal ini sejalan dengan hasil pewarnaan Gram yang menunjukkan bahwa isolat ini berbentuk basil dan Gram negatif.

Presentase identitas yang diperoleh ini terkonfirmasi oleh Tamisier (2015) dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa nilai yang diharapkan untuk hasil identifikasi dengan Gen 16S rRNA antar spesies yaitu 95% dan 98,7 %. Gen 16S rRNA mungkin memiliki kesamaan barisan ambang digunakan sebagai indikator, dan bukan sebagai alat yang pasti untuk klasifikasi strain bakteri.

Penelitian yang dilakukan oleh Lin et al (2014) menemukan agen bakteri *K. pneumoniae* memainkan peran penting dalam terjadinya ISK Berulang (*Recurrent Urinary Tract Infection*) dimana isolat *K. pneumoniae* berasal dari pasien yang sama dengan RUTI mengungkapkan sidik jari genom yang identik, menunjukkan bahwa *K. pneumoniae* menyebabkan ISK kambuh meskipun telah menjalani terapi antibiotik yang tepat. strain *K. pneumoniae* penyebab RUTI memiliki lebih banyak adhesi dan invasif daripada strain kolonisasi, dari data penelitian menunjukkan bahwa strain *K. pneumoniae* mungkin dapat bertahan dalam saluran kemih meskipun pengobatan antibiotik yang tepat, dan daya rekat yang lebih besar serta invasif tinggi, ini mendukung hasil penelitian dimana isolat yang diidentifikasi berasal dari urin pasien dengan ISK berulang.

Dalam studi yang dilakukan Akhtar (2017), *K. pneumoniae* ditemukan merupakan bakteri yang dominan kedua di antara semua uropatogen yang diisolasi, dengan tingkat prevalensi (21,4%) setelah *E coli*, Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *E. coli* merupakan organisme

utama yang menyebabkan ISK pada kebanyakan pasien (Al-Badr dan Al-Shaikh, 2013; Pallet dan Hand, 201). Imaniah (2014) menyatakan bahwa *K. pneumonia* sudah mengalami resistensi 100% terhadap antibiotik ceftazidim, ceftriaxon, gentamisin dan trimetoprim/sulfametoxazole. Hasil penelitian oleh Anjaleena (2017) menunjukkan 3 dari 11 isolat *Klebsiella pneumonia* telah resisten terhadap ciprofloxacin.

Menurut Munita dan Arias (2016), resistensi terhadap fluoroquinolon dapat terjadi melalui tiga jalur biokimiawi, yang kesemuanya bisa berada pada satu bakteri yang sama, sehingga menyebabkan dampak tambahan, seringkali dampaknya yaitu peningkatan resistensi: (i) mutasi pada gen yang menyandi situs target fluoroquinolon, (ii) ekspresi yang berlebihan pompa *efflux* yang mengeluarkan obat dari dalam sel; dan (iii) melindungi situs target fluoroquinolon oleh suatu protein yang disebut Qnr (*quinolone resistance*). Pasien dengan ISK kompleks, baik di komunitas atau rumah sakit, cenderung menunjukkan keragaman mikroorganisme yang jauh lebih besar dengan resistensi yang lebih luas terhadap antimikroba dan tingkat kegagalan pengobatan yang lebih tinggi jika yang mendasarinya kelainan tidak dapat diperbaiki, Semakin tingginya resistensi antimikroba membutuhkan pengembangan pendekatan yang lebih bertarget untuk terapi antimikroba yang berhasil di masa depan. (Smelov *et al.*, 2016).

Meningkatnya kejadian resistensi bakteri *Klebsiella pneumonia* yang merupakan salah satu uropatogen ISK telah memberikan urgensi dalam dunia kesehatan. Strategi pencegahan resistensi

antibiotik seperti pemberian edukasi cara menggunakan antibiotik yang benar dan pola hidup bersih dan sehat, evaluasi terapeutik dan pemantauan pola resistensi perlu dilakukan.

## KESIMPULAN

1. Hasil Uji resistensi dengan 17 isolat menunjukkan ciprofloxacin memiliki persentase resisten 47,06 % dan sensitif sebesar 52,94 %.
2. Bakteri yang berhasil diidentifikasi dari 1 isolat dengan resistensi tinggi yaitu *Klebsiella pneumoniae*.

## SARAN

1. Diagnosa infeksi saluran kemih disarankan ditulis berdasarkan klasifikasi secara jelas dalam rekam medik.
2. Penggunaan antibiotik ciprofloxacin perlu diperhatikan terutama pada pasien dengan ISK berulang (kekambuhan).

## DAFTAR PUSTAKA

- Anjaleena<sup>1</sup>, T. G. , Sasikumari, O., Gopakumar, T. 2017. A Study on the Bacterial Profile of Urinary Tract Infection in Antenatal Cases Attending a Tertiary Care Unit. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci.* **6(7)**: 2423.  
<https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.607.286>.
- Akhtar, N., Rezwanur, R., Shahin, S.2017. Antimicrobial sensitivity pattern of bacterial Pathogens associated with urinary tract infection. *Delta Med Col J.* **5(2)** :60.

- Al-Badr, A., Al-Shaikh, G. 2013. Recurrent urinary tract infections management in women. *Sultan Qaboos Univ Med J.* **13(3)**: 359–367.
- Badan Pusat Statistik Sulawesi Utara. 2017. *Sulawesi Utara dalam angka*. BPS SULUT, Manado.
- Behzadi, P., E. Behzadi, H. Yazdanbod, R. Aghapour, M. A. Cheshmeh, D. S. Omran. 2010. A survey on urinary tract infections associated with the three most common uropathogenic bacteria. *Journal of Clinical Medicine* **5(2)**: 112.
- Biswas, R., R. Rabbani., H. S. Ahmed., M. A. S. Sarker., N. Zafrin., M. Rahman. 2014. Antibiotic sensitivity pattern of urinary tract infection at a tertiary care hospital. *Bangladesh Crit Care.* **2(1)**: 23.
- Clinical Laboratory sandardrs Institute. 2012. Performace standards for antimicrobial disk susceptibility test 22th ed.No.3 USA, Wayne PA
- Imaniah, Bayu. 2014. Peta Kuman dan resistensinya terhadap antibiotika pada penderita infeksi saluran kemih (ISK) di RSUD Moewardi tahun 2014. [skripsi]. Universitas Muhamadiyah Surakarta.
- Lin, W.H., Kao,C.Y., Yang,D.C., Tseng, C.C., Wu,A.B., Teng,C.H., Wang, M.C., Wu, J.J. 2014. Clinical and microbiological characteristics of Klebsiella pneumoniae from community-acquired recurrent urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **33(9)**:1533-9. doi: 10.1007/s10096-014-2100-4
- National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. 2011. Urinary Tract Infections in Adults. U.S. Department of Health and Human Services.
- Munita, J.M., Arias, C.A. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr.***4(2)**: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: [10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015).
- Nua, A., Fatimawali., Widhi, B. 2016. Uji Kepekaan Bakteri yang diisolasi dan diidentifikasi dari urin penderita infeksi saluran kemih (ISK) di RSUP. DR.R.D. Kandou Manado terhadap antibiotik cefixime, ciprofloxacin, cotrimoksazole. *Jurnal Ilmiah Farmasi Pharmacan.* **5 (4)** : 179-180.
- Okayanti, Ni Made., Fatimawali., Tallei,T. 2017. Identifikasi secara biomolekuler bakteri resisten antibiotik cefixime dari individu pengguna tumpatan gigi amalgam. *Jurnal Ilmiah Farmasi Pharmacan.* **6(4)**: 210.
- Pratiwi, S. 2013. Kajian Uji resistensi sensitifitas antibiotic ceftriakson dan ciprofloxacin pada penderita infeksi saluran kemih di RSUP Fatmawati. [skripsi]. UIN Syarif Hadayatullah, Jakarta.
- Rajabnia, C. M., Goorgan, S., Fazeli, F., dan Dashipour, A. 2012. *Antibiotic resistance pattern in urinary tract infection in Imam-Ali Hospital.* Zahedan J.Res. Med.Sci.



- Rambiko, C. S., Fatimawali., Bodhi, W. 2016. Uji sensitivitas bakteri penyebab infeksi nosokomial saluran kemih akibat penggunaan kateter terhadap antibiotic ampicillin, amoxicillin dan ciprofloxacin di RSUP Prof.dr.R.D.Kandou Manado. *Jurnal Ilmiah Farmasi Pharmacon*. **5(1)**: 1-7.
- Schulz, L., Hoffman, R., Pothof, J., Fox, B. 2016. Top Ten Myths Regarding the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections. *The Journal of Emergency Medicine*. **51(1)**: 25-30.
- Smelov, V., Naber, K., Johansen T.E.B. 2016. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Assosiation of Urology* **15**: 71-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.002>.
- Srinivasan, R., Karaoz, U., Volegova, M., MacKichan, J., Kato-Maeda M, Miller, S. 2015. Use of 16S rRNA Gene for Identification of a Broad Range of Clinically Relevant Bacterial Pathogens. *PLoS ONE* **10(2)**: e0117617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117617>.
- Sutrisna, E. M. 2012. *Penggunaan Antibiotik Secara Rasional*. Seminar IDI Girobogan, Purwodadi.
- Tamisier, M. R., Benamar, S., Raoult, D., Fournier, P.E. 2015. Cautionary tale of using 16S rRNA gene sequence similarity values in identification of human-associated bacterial species. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. **65**, 1929–1934. DOI 10.1099/ijs.0.000161
- Useng, Asmah. 2014. Analisis Penggunaan Antibiotik Pada Penyakit Infeksi Saluran Kemih Berdasarkan Evidence Base Medicine (EBM) di RSUD Dr. Moewardi Periode Januari-Juni 2013. [Skripsi]. Universitas Muhamadiyah, Surakarta.