

UJI KEPEKAAN BAKTERI YANG DIISOLASI DARI SPUTUM PASIEN PENDERITA BRONKITIS KRONIK YANG MENJALANI RAWAT JALAN DI RSUP PROF. DR. R. D. KANDOU MANADO TERHADAP ANTIBIOTIK AMPICILIN, ERITROMISIN, DAN CIPROFLOXACIN

Kezia Novita Baharutan¹⁾, Fatimawali¹⁾ dan Adeanne Wullur¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

ABSTRACT

Antibiotic use in hospitals for the treatment of chronic bronchitis due to the bacterial infection is still based on empirical experience without culture results and bacterial sensitivity test to antibiotics. It caused a lot of failure of therapy and widespread bacterial resistance to antibiotics. This study, aims to determine the types of bacteria that cause the infection in the sputum of patients with chronic bronchitis in outpatient installation of Prof. Dr. R. D. Kandou Manado and test the sensitivity to antibiotics Ampicillin, Erythromycin and Ciprofloxacin. Bacteria isolated from three samples of sputum of patients with chronic bronchitis and identified using biochemical tests and gram stain. The Sensitivity test for bacteria use disc diffusion of antibiotics Ampicillin, Erythromycin and Ciprofloxacin. The result showed that there are 5 kinds of bacteria, namely *Bacillus sp.* (37,5%), *Escherichia coli* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (12,5%), *Salmonella* (12,5%), and *Bacteroides gracilis* (12,5%) with the highest sensitivity is ciprofloxacin (62,5%) and the highest Resistance is Ampicillin (100%).

Keywords: Chronic Bronchitis, Isolation of Bacteria, Bacterial Sensitivity Test.

ABSTRAK

Pola penggunaan antibiotik di rumah sakit untuk pengobatan bronkitis kronik akibat infeksi bakteri masih berdasarkan pada pengalaman empirik tanpa hasil kultur dan tes sensitifitas bakteri terhadap antibiotik. Akibatnya banyak terjadi kegagalan terapi dan meluasnya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan jenis bakteri penyebab infeksi dalam sputum pasien penderita bronkitis kronik yang menjalani rawat jalan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan menguji kepekaannya terhadap antibiotik Ampicilin, Eritromisin dan Ciprofloxacin. Bakteri di isolasi dari 3 sampel sputum pasien bronkitis kronik dan di identifikasi menggunakan uji biokimia dan pewarnaan gram. Uji Kepekaan bakteri menggunakan difusi cakram dari antibiotik Ampicilin, Eritromicin dan Ciprofloxacin. Hasilnya didapat 5 jenis bakteri, yaitu *Bacillus sp.* (37,5%), *Escherichia coli* (25%), *Klebsiella pneumonia* (12,5%), *Salmonella* (12,5%), dan *Bacteroides gracilis* (12,5%) dengan sensitifitas tertinggi Ciprofloxacin sebesar 62,5% dan Resisten tertinggi sebesar 100% oleh Ampicilin.

Kata Kunci: Bronkitis Kronik, Isolasi Bakteri, Uji Kepekaan Bakteri

PENDAHULUAN

Bronkitis kronik merupakan keadaan yang berkaitan dengan produksi mukus yang berlebihan, sehingga menimbulkan batuk yang terjadi paling sedikit selama tiga bulan dalam satu tahun untuk lebih dari dua tahun secara berturut-turut (Somantri, 2007).

Penyebab tersering terjadinya infeksi adalah infeksi virus pernapasan dan infeksi bakteri, dengan 40 sampai 50% disebabkan oleh bakteri, 30% oleh virus, dan 5 sampai 10% oleh bakteri atipikal. Patogen pernapasan yang khas dan sering ditemukan dalam sputum adalah *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (Sethi, 2000) dan organisme patogen seperti *klebsiella*, *salmonella mycoplasma*, *legionella* dan gram negatif lainnya jarang ditemukan (Vandepitte *et al*, 2010).

Pengobatan bronkitis kronik dengan infeksi bakteri salah satunya adalah dengan terapi menggunakan antibiotik diantaranya seperti ampicilin, eritromisin dan ciprofloxacin. Ampicilin merupakan antibiotik yang sering digunakan untuk terapi empirik atau terapi lini pertama pada bronkitis kronik. Eritromisin sering digunakan sebagai alternatif pengganti penisilin bagi pasien yang hipersensitif terhadap penisilin (Setiabudy, 2007). Sedangkan untuk ciprofloxacin semakin banyak digunakan untuk terapi pengobatan pada bronkitis kronik karena bersifat sangat aktif, memiliki spektrum luas yang mencakup bakteri gram positif dan negatif (Soegito, 2004).

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 superinfeksi 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 *et al*, 2010).

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-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, *Laminar Air Flow* (*Biotek*), termometer, autoklaf (ALP), mikropipet (*Ecopipette*), *L-Glass*, vortex (*Benchmark*), mistar berskala dan alat fotografi. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah sputum yang diambil dari pasien penderita bronkitis kronik yang menjalani rawat jalan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou pada bulan April – Juli 2015, lugol, alkohol 96%, kristal violet,

aquades, safranin, NaCl 0,9%, BaCl₂, H₂SO₄, Ampicilin 10µg (*Oxoid*), Eritromisin 15µg (*Oxoid*), Ciprofloxacin 5µg (*Oxoid*), NaCl, tripton (*Oxoid*), *agar bacteriological* (*Oxoid*), *yeast extract* (*Oxoid*), *Nutrien Broth* (*Oxoid*), *Nutrien Agar* (*Oxoid*), *Simmon's Citrate Agar* (*Oxoid*), *Lysine Iron Agar* (*Oxoid*), *Triple Sugar Iron Agar* (*Oxoid*).

Persiapan Sampel

Pada pengambilan sampel berupa sputum, 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 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 Plate*

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 dimasukan 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 dimasukan kedalam erlenmeyer dan dilarutkan bersama aquades sebanyak 50 ml kemudian dihomogenkan. Media yang sudah homogen ini disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121⁰ C selama 15 menit, kemudian dituangkan pada masing-masing tabung reaksi sebanyak 5 mL dan didinginkan sampai memadat pada kemiringan 30⁰.

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 suspense bakteri dan dituangkan keatas media *Luria Bertani Agar Plate* yang sudah memadat. Selanjutnya cawan petri di *seal* dengan plastik *wrap* dan diinkubasi dalam inkubator pada suhu 35-36°C. Biakan diamati selama ± 18 – 24 jam (Vandepitte *et al*, 2010).

Isolasi Bakteri

Setiap koloni yang timbul pada media *Luria Bertani Agar Plate* diambil menggunakan jarum öse untuk dipindahkan ke media agar miring untuk mendapatkan isolat bakteri selanjutnya diinkubasi dalam inkubator pada suhu 35-

36°C selama \pm 18 – 24 jam (Vandepitte *et al*, 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 totol pada bagian tengah kaca objek sampai merata dan ditambahkan satu tetes NaCl 0,9%. Preparat selanjutnya difiksasi di atas lampu Bunsen. Sediaan yang sudah direkatkan diwarnai dengan kristal violet selama 1 menit. Kemudian Kristal violet dicuci pada air mengalir dan di ganti dengan larutan lugol dan 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 imerasi (Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi 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 suspense 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 (Mpila *et al*, 2012).

c. Penanaman Cakram Antibiotik

Dipipet suspensi bakteri uji sebanyak 200 μ L dan dituangkan ke seluruh permukaan media *Luria Bertani Agars Plate* selanjutnya diratakan menggunakan *L-Glass* dan diamankan selama 5 menit. Tempatkan cakram Ciprofloxacin 5 μ g, Ampicilin 10 μ g, dan Eritromisin 15 μ g, pada permukaan media *Luria Bertani Agars Plate*. Cakram antibiotik ditekan menggunakan pinset agar dapat memempel 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 *et al*, 2010).

d. Pengukuran dan Penetapan Zona

Hambat

Setelah inkubasi, diamati zona pertumbuhan bakteri di sekitar cakram antibiotik. Koloni bakteri yang sensitif terhadap antibiotik Ampicilin, Eritromisin, dan Ciprofloxacin 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 (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Zona penghambatan Antibiotik (CLSI, 2007)

Jenis Antibiotik	Resisten	Intermediet	Sensitif
Ampicilin 10 µg	≤ 13 mm	14-16 mm	≥ 17 mm
Eritromisin 15 µg	≤13 mm	14-22 mm	≥ 23 mm
Ciprofloxacin 5 µg	≤ 15 mm	16-20 mm	≥ 21 mm

HASIL DAN PEMBAHASAN

Isolasi bakteri dari 3 sampel sputum pasien yang terdiagnosa bronkitis kronik yang menjalani rawat jalan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

diperoleh 8 isolat bakteri. Isolat bakteri yang diperoleh diidentifikasi secara pewarnaan Gram dan uji biokimia sehingga diperoleh 5 jenis bakteri yang dapat dilihat dalam Tabel 2.

Tabel 2. Bakteri yang diisolasi dari sputum

Nama Bakteri	Gram	Jumlah	Presentase (%)
<i>Bacillus sp.</i>	Positif (Basil)	3	37.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif (Basil)	1	12.5
<i>Salmonella</i>	Negatif (Basil)	1	12.5
<i>Escherichia Coli</i>	Negatif (Basil)	2	25
<i>Bacteroides gracilis</i>	Negatif (Kokus)	1	12.5
Jumlah		8	100

Hasil isolasi dan identifikasi bakteri yang diperoleh dari sampel sputum masih kurang sesuai dengan yang dilaporkan Sethi (2000). Patogen pernapasan yang khas dan sering ditemukan dalam sputum adalah *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *klebsiella*, *salmonella*, *mycoplasma*, *legionella*. Hal ini sebabkan karena rendahnya kualitas sputum yang diperoleh disebabkan belum tepatnya cara pengambilan sputum sehingga terkontaminasi dengan flora normal yang terdapat dalam mulut dan ternggorokan seperti *Bacillus sp.* dan *Bacteroides gracilis* (Vandepitte et al, 2010). Selain

itu media pertumbuhan juga sangat mempengaruhi hasil isolasi bakteri. Seperti halnya *Haemophilus influenza* termasuk bakteri yang membutuhkan faktor X, yaitu suatu derivat hemoglobin yang termolabil dan memerlukan NAD (*nicotimanide adenine dinucleotide*) yang termolabil sebagai faktor V untuk pertumbuhan (Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi FKUI, 2002).

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 Ampicilin, Eritromisin dan Ciprofloxacin. Berikut merupakan

distribusi frekuensi pola sensitivitas bakteri terhadap Ampicilin, Eritromisin dan Ciprofloxacin yang dapat dilihat pada Tabel 3, Tabel 4 dan Tabel 5 :

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Ampicilin

Kuman penyebab	Ampicilin		
	Sensitif	Intermediet	Resisten
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0	1
<i>Bacillus sp.</i>	0	0	3
<i>Salmonella</i>	0	0	1
<i>Bacteroides gracilis</i>	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	0	2
Total	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Eritromisin

Kuman penyebab	Eritromisin		
	Sensitif	Intermediet	Resisten
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	1	0
<i>Bacillus sp.</i>	0	1	2
<i>Salmonella</i>	0	1	0
<i>Bacteroides gracilis</i>	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	2	0
Total	0 (0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Pola Sensitivitas Bakteri Terhadap Ciprofloxacin

Kuman penyebab	Ciprofloxacin		
	Sensitif	Intermediet	Resisten
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	1	0
<i>Bacillus sp.</i>	2	1	0
<i>Salmonella</i>	1	0	0
<i>Bacteroides gracilis</i>	0	1	0
<i>Escherichia coli</i>	2	0	0
Total	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0 (0%)

Berdasarkan hasil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik, menunjukkan bahwa ampicilin telah resisten terhadap semua jenis bakteri yang diisolasi dari spesimen sputum pasien bronkitis kronik. Mekanisme utama resistensi bakteri Gram positif dan Gram negatif terhadap ampicilin, yakni dengan menghasilkan enzim betalaktamase. Enzim betalaktamase merupakan enzim perusak

penisilin yang dihasilkan oleh sejumlah bakteri gram negatif. Enzim ini membuka cincin betalaktam dari penisilin serta menghilangkan daya antibakterinya (Jawet *et al.*, 2007). *Klebsiella pneumoniae* mengandung plasmid dengan gen *extended-spectrum β-lactamase* (ESBLs). Enzim ini menyebabkan resistensi terhadap Ampicilin (Drlica and Perlin, 2011).

Pada uji kepekaan bakteri terhadap Eritromisin menunjukkan penghambatan yang intermediet sebesar 62,5% yaitu pada bakteri *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus sp*, *Salmonella*, dan *Escherichia coli*. Intermediet merupakan hasil kepekaan yang menunjukkan zona tengah antara sensitif dan resisten terhadap suatu antibiotik dan dapat digunakan dengan menaikkan dosis terapi (Vandepitte *et al*, 2010). Sehingga dalam hal ini Eritromisin masih dapat digunakan sebagai terapi bronkitis kronik berdasarkan kultur bakteri pada *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus sp*, *Salmonella*, dan *Escherichia coli* dengan menaikkan dosis terapi namun tetap memperhatikan keamanan terapi.

Eritromisin juga telah menunjukkan zona penghambatan yang resisten sebesar 37,5% pada bakteri *Bacteroides gracilis* dan *Bacillus sp*. Sedangkan eritromisin tidak menunjukkan penghambatan yang sensitif terhadap semua bakteri. Karena Secara umum aktivitas antibakteri eritromisin bersifat bakteriostatik terhadap bakteri Gram positif dengan cara penghambatan sintesis protein melalui pengikatan reversibel pada ribosom kuman dan kurang aktif terhadap kebanyakan bakteri Gram negatif. Hasil uji kepekaan bakteri terhadap

Ciprofloxacin menunjukkan penghambatan yang intermediet sebesar 37,5% yaitu pada bakteri *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides gracilis* dan *Bacillus sp*. serta menunjukkan penghambatan yang sensitif sebesar 62,5% yaitu pada bakteri *Bacillus sp.*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella*. Hal ini disebabkan karena Ciprofloxacin mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Mekanisme kerjanya dengan menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase VI pada bakteri. (Setiabudy, 2007). Penghambatan terhadap enzim yang terlibat dalam replikasi, rekombinasi dan reparasi DNA

tersebut mengakibatkan penghambatan terhadap pertumbuhan sel bakteri. Dan dari hasil uji kepekaan bakteri menunjukkan bahwa semua bakteri tidak ada yang telah resisten dengan Ciprofloxacin sehingga Ciprofloxacin masih dapat digunakan pada terapi pengobatan bronkitis kronik.

Berdasarkan distribusi frekuensi pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik Ampicilin, Eritromisin dan Ciprofloxacin, hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik dengan kepekaan yang tertinggi adalah Ciprofloxacin sebesar 62,5% dan intermediet tertinggi adalah Eritromisin sebesar 62,5%. Sedangkan angka resistensi tertinggi adalah Ampicilin yaitu sebesar 100%. Hal ini menunjukkan bahwa Ciprofloxacin masih dapat digunakan sebagai terapi pengobatan Bronkitis kronik dengan tetap selalu di dasarkan pada uji kepekaan dan pemeriksaan kultur bakteri. Sedangkan untuk penggunaan Eritromisin dan Ampicilin perlu diperhatikan dengan cermat karena telah intermediet dan resisten

PENUTUP

Kesimpulan

1. Terdapat 5 jenis bakteri penyebab infeksi, yaitu *Bacillus sp*. 3 (37,5%), *Escherichia coli* 2 (25%), *Klebsiella pneumonia* 1 (12,5%), *Salmonella* 1 (12,5%), dan *Bacteroides gracilis* 1 (12,5%).
2. Antibiotik dengan sensitifitas yang tertinggi adalah Ciprofloxacin sebesar 62,5% pada bakteri *Bacillus sp.*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella* dan intermediet sebesar 37,5% pada bakteri *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides gracilis* dan *Bacillus sp*. tanpa adanya resisten. Intermediet tertinggi adalah Eritromisin sebesar 62,5% pada bakteri *Klebsiella*

pneumonia, Bacillus sp, Salmonella, dan Escherichia coli dan resisten sebesar 37,5% pada bakteri *Bacteroides gracilis* dan *Bacillus sp.* tanpa adanya penghambatan yang sensitif. Sedangkan angka resistensi tertinggi adalah Ampicilin yaitu sebesar 100% pada semua jenis bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Bresson, W., dan M.T. Borges. 2004. Delivery Methods for Introducing Endophytic Bacteria into Maize. *Biocontrol*. **49**: 315-322.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. *M100-S17*. **27(1)**: 35.
- Drlica, K. Perlin D.S. 2011. *Antibiotic Resistance Understanding and Responding to an Emerging Crisis*. Pearson Education, New Jersey.
- Dwiprahasto. 1995. Penggunaan Antibiotik Rasional. Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta.
- Jawetz, Melnick, Adelberg. 2007. Mikrobiologi Kedokteran. Edisi 23. Salemba Medika, Jakarta.
- Johnston, L. 2012. Rational Use of Antibiotic in Respiratory Tract Infectious. *S Afr Pharm J*, **79 (4)**: 34-39.
- 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, Deby A., Fatimawali, Weny I. Wiyono. 2012. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Mayana (*Coleus atropurpureus [L] Benth*) terhadap *Stapilococcus aureus, Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* Secara In-Vitro.[skripsi]. Universitas sam ratulangi, Manado.
- Scheld, W.M. 2003. Mantaining Fluoroquinolon Class Efficacy: Review of Influencing Factors. *Emerging Infectious Disease*. **10**: 1.
- Sethi, S. 2000. Infectious Etiology of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *Chest*. **117**: 380S-385S
- Setiabudy, R. 2007. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Soegito. 2004. Pengobatan Bronkitis Kronik Eksaserbasi Akut dengan Ciprofloxacin dibandingkan dengan Co Amoxyclav. USU Digital Library, Sumatera Utara.
- Somantri, I. 2007. Keperawatan Medikal Bedah : Asuhan Keperawatan pada Pasien dengan Gangguan Sistem Pernapasan. Salemba Mediaka, Jakarta.
- Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2002. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Binapura Aksara Publisher, 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.
- WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. 1995. *Specimen Collection and Transport for Microbiological Investigation*. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series 8.