

**UJI KEPEKAAN BAKTERI YANG DIISOLASI DAN DIIDENTIFIKASI
DARI SPUTUM PENDERITA BRONKHITIS DI RSUP PROF DR. R. D.
KANDOU MANADO TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN
SEFALOSPORIN (SEFIKSIM), PENISILIN (AMOKSISILIN) DAN
TETRASIKLIN (TETRASIKLIN)**

Muhamad Faisal¹⁾, Fatimawali¹⁾, Defny Silvia Wewenggang¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi, FMIPA UNSRAT Manado, 95115

ABSTRACT

Bronchitis is a respiratory disease caused by viruses and bacteria. Treatment used for bronchitis has been usually antibiotics. This study has aims to determine the level of sensitivity of the bacteria identified and isolated from the sputum of patients with bronchitis to antibiotics cephalosporins (cefixime), penicillin (amoxicillin) and tetracycline (tetracycline). This research was conducted by taking a sample of sputum of patients with bronchitis for isolation, identification of bacteria and sensitivity to antibiotics in accordance with the standards of NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*). These results indicate bacterial isolates were identified from sputum of patients with bronchitis is a species/genus of bacteria *Bacillus sp*, *Klasiella pneumonia*, *Bacteroides gracilis*, *Salmonella* and *Escherichia coli* were resistant to the antibiotic cefixime and amoxicillin. Species/genus *Bacillus sp* and *Escherichia coli* to antibiotics tetracycline intermediate, as well a species/genus of bacteria *Klasiella pneumonia*, *Bacteroides gracilis* and *Salmonella* are sensitive to the antibiotic tetracycline. Tetracycline antibiotics have a high level of sensitivity of the bacteria isolated from the sputum.

Keywords: bronchitis, antibiotics, bacteria

ABSTRAK

Bronkhitis merupakan penyakit ISPA yang disebabkan oleh virus dan bakteri. Pengobatan yang digunakan untuk penyakit bronkhitis biasanya adalah antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan tingkat kepekaan bakteri yang diidentifikasi dan diisolasi dari sputum penderita bronkhitis terhadap antibiotik golongan sefalosporin (sefiksime), penisilin (amoksisilin) dan tetrasiklin (tetrasiklin). Penelitian ini dilakukan dengan mengambil sampel sputum penderita bronkhitis untuk dilakukan isolasi, identifikasi bakteri serta kepekaannya terhadap antibiotik sesuai dengan standar NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*). Hasil penelitian ini menunjukkan bakteri yang teridentifikasi dari isolat sputum penderita bronkhitis adalah jenis/genus bakteri *Bacillus sp*, *Klasiella pneumonia*, *Bacteroides Gracilis*, *Salmonella* dan *Escherichia coli* telah resisten terhadap antibiotik sefiksime dan amoksisilin. Jenis/genus bakteri *Bacillus sp* dan *Escherichia coli* intermediate terhadap antibiotik tetrasiklin, serta jenis/genus bakteri *Klasiella pneumonia*, *Bacteroides Gracilis* dan *Salmonella* peka terhadap antibiotik tetrasiklin. Antibiotik tetrasiklin memiliki tingkat kepekaan yang tinggi terhadap bakteri yang diisolasi dari sputum.

Kata kunci : Bronkhitis, antibiotik, bakteri

Pendahuluan

Di negara-negara berkembang seperti Indonesia, infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) masih merupakan masalah kesehatan yang penting. Ditinjau dari 10 penyakit terbanyak pada rawat jalan, di Indonesia penyakit saluran pernafasan menempati urutan kedua pada tahun 2007 dan menjadi yang pertama pada tahun 2008 (Depkes RI, 2009). Menurut WHO (2003) di negara berkembang ISPA dapat menyebabkan 10-25 % kematian pertahunnya. Penelitian Rikesdas tahun 2013, ISPA di Provinsi Sulawesi Utara dari tahun 2007 sampai tahun 2013 telah mengalami peningkatan sebesar 4,18% (Kemenkes, 2013). Bronkhitis merupakan salah satu bentuk penyakit ISPA yang disebabkan adanya peradangan pada bronkus, bronkioli, dan trakhea (saluran udara ke paru-paru). Penyakit ini biasanya bersifat ringan dan pada akhirnya akan sembuh sempurna (Arif, 2008).

METODE PENELITIAN

Pelaksanaan penelitian dilaksanakan pada bulan Januari 2015 sampai Mei 2015. Tempat pelaksanaan dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan laboratorium mikrobiologi program studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi.

Alat yang digunakan dalam penelitian yaitu : Jarum Ose, Cawan Petri (*Normax*), Bunsen, Tabung Reaksi (*Pyrex*), Rak Tabung, Pinset, Pipet Tetes, Laminar Air Flow (*Biotek*), Autoklaf (*ALP*), Baker Glass (*Approx*), Hot Plate dan Stirrer, Timbangan Analitik (*Kern*), Gelas Ukur (*Pyrex*), Kapas, Mikropipet (*Ecopipette*), Erlenmeyer (*Approx*), Inkubator (*Incucell*), Batang Pengaduk, Mistar Berskala, Plastik Wrap dan Aluminum Foil.

Bahan yang digunakan dalam penelitian : Sputum, Cakram Antibiotik Sefiksim 5 μ g (*Oxoid*), Amoksisilin 25 μ g

Pengobatan yang digunakan untuk penyakit bronkhitis biasanya adalah antibiotik. Dengan kemajuan teknologi, jumlah dan jenis antibiotik yang bermanfaat secara klinis makin meningkat, sehingga diperlukan ketepatan yang tinggi dalam memilih antibiotik. (Jawetz dkk, 2004). Menurut Depkes RI, 2005 dan Dipiro *et al*, 2009 terapi pengobatan bronkhitis yang disebabkan oleh bakteri dapat menggunakan antibiotik golongan sefalosporin (sefiksim), penisilin (amoksisilin) serta tetrasiklin karena memiliki spektrum antibiotik yang luas sehingga dapat peka terhadap bakteri yang menyebabkan terjadinya bronkhitis. Berdasarkan hal diatas maka diambil sampel berupa sputum penderita bronkhitis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado untuk dilakukan isolasi dan identifikasi bakteri untuk mengetahui kepekaan bakteri penyebab bronkhitis terhadap antibiotik sefiksim, amoksisilin dan tetrasiklin.

(*Oxoid*), Tetrasiklin 30 μ g (*Oxoid*), Aquades, Cristal Violet, Alkohol, Nutrient Agar (*Oxoid*), Nutrient Broth (*Oxoid*), NaCl, Safranin, Kaldu Karbohidrat/Fenol Red (Maltosa, Glukosa, Laktosa), Motility Test Medium, Simon Citrate Agar (*Oxoid*), Triple Sugar Iron (TSI) Agar (*Oxoid*), Trypton (*Oxoid*), Agar Bacteriological (*Oxoid*) dan Yeast Extract (*Oxoid*).

Pengambilan Sampel Sputum

Pengambilan sampel sputum dilakukan dengan cara mengambil sampel sputum pada 3 orang penderita bronkhitis dengan umur pasien 20 – 35 tahun yang didukung hasil pemeriksaan laboratorium (foto rontgen) yang menunjukkan bahwa pasien positif menderita bronkhitis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Sterilisasi Alat

Alat-alat yang akan digunakan disterilkan terlebih dahulu sebelum penelitian. Sterilisasi alat dilakukan menggunakan autoklaf dengan cara alat-alat gelas yang akan digunakan dalam penelitian dibungkus menggunakan aluminium foil kemudian dimasukkan kedalam autoklaf, kemudian autoklaf dihidupkan pada suhu 121⁰C selama 15-20 menit. Alat-alat yang sudah disterilkan kemudian ditunggu hingga mencapai suhu kamar dan kering (Mpila, 2012).

Pembuatan Media

Medium yang digunakan dalam penelitian ini adalah medium nutrient agar (NA). medium ini digunakan sebagai media agar miring untuk inokulasi bakteri, media dasar dan media pembenihan. Adapun cara pengerjaannya sebagai berikut :

a. Media pertumbuhan

Nutrient Agar (NA) sebanyak 2,3 gram dilarutkan dalam 100 ml aquades (23 g/1000 ml) menggunakan erlenmeyer. Setelah itu, dihomogenkan dengan stirrer diatas penangas air sampai mendidih. Media yang sudah homogen ini disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121⁰ C selama 15 menit, kemudian didinginkan sampai suhu \pm 45-50⁰C (Mpila, 2012). media pertumbuhan digunakan dalam pertumbuhan dan isolasi bakteri yang berasal dari sputum.

b. Media Luria Bertani (LB)

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, Setelah itu, dihomogenkan dengan stirrer diatas penangas air sampai mendidih. Media yang sudah homogen ini disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121⁰ C selama 15 menit, kemudian didinginkan sampai suhu \pm 45-50⁰C. Media ini digunakan sebagai media

pengujian kepekaan antibiotik (Pangastuti dkk, 2002).

Isolasi Sputum

Sampel sputum sebanyak 1 ml dicampurkan dengan NaCl sebanyak 10 ml hingga homogen didalam tabung reaksi, kemudian dimasukkan kedalam media NA pada cawan petri, kemudian diinkubasi pada suhu 37⁰C selama 24 jam.

Identifikasi Bakteri

Identifikasi bakteri bertujuan untuk mengetahui jenis/genus bakteri yang terdapat pada sputum. Hal ini dilakukan dengan beberapa pengujian.

Uji morfologi dilakukan dengan pewarnaan Gram yang bertujuan untuk memudahkan melihat bakteri dengan mikroskop, memperjelas ukuran dan bentuk bakteri, melihat struktur luar dan struktur dalam seperti dinding sel dan vakuola, menghasilkan sifat-sifat fisik dan kimia yang khas dari pada bakteri dengan zat warna, serta menentukan bentuk bakteri apakah berupa basil, kokus atau spiral.

Uji fisiologi dilakukan dengan uji motilitas yang bertujuan untuk mengetahui apakah bakteri yang diuji dapat melakukan pergerakan atau tidak.

Uji indol bertujuan untuk menentukan kemampuan isolat uji dalam mendegradasi triptofan. Untuk media ini digunakan media semi padat (MIO) yang kaya akan triptofan.

Uji sitrat bertujuan untuk menentukan kemampuan bakteri dalam menggunakan sitrat sebagai sumber karbon dan energi.

Uji H₂S bertujuan untuk menentukan kemampuan isolat uji dalam memproduksi H₂S. melalui reduksi tiosulfat. Adanya endapan hitam menunjukkan terjadinya produksi H₂S.

Uji fermentasi karbohidrat bertujuan untuk menentukan kemampuan bakteri dalam mendegradasi dan memfermentasikan

karbohidrat tertentu dengan memproduksi asam atau basa dan gas.

Uji lysine digunakan untuk melihat kemampuan bakteri melakukan dekarboksilasi dalam asam amino berupa lysine melalui produksi enzim dekarboksilasi. Proses dekarboksilasi lysine sering digunakan bakteri untuk menetralkan lingkungan asam menjadi basa.

Uji katalase bertujuan untuk menentukan kemampuan bakteri untuk mendegradasi hydrogen peroksida melalui produksi enzim katalase.

Uji Kepekaan Antibiotik

Uji kepekaan antibiotik dilakukan dengan menggunakan cakram antibiotik, pengujian dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

Dibuat media LB (Luria Bertani Agar) sebagai media pengujian antibiotik. Lalu suspensi bakteri yang telah ditambahkan aquades sebanyak 200 µl kedalam cawan petri. Masukkan cakram antibiotik kedalam media pengujian yang telah disuspensikan bakteri. Kemudian cawan petri diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37⁰C selama 24 jam. Pengamatan dilakukan setelah 1x24 jam masa inkubasi. Daerah bening merupakan petunjuk kepekaan bakteri terhadap antibiotik atau bahan antibiotik lainnya yang digunakan sebagai bahan uji yang dinyatakan dengan lebar diameter zona hambat (Vandepitte *et al*, 2005). Uji kepekaan terhadap antibiotik digolongkan kedalam tiga kriteria sesuai dengan NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), yaitu amoksisilin resisten (R) bila besarnya zona hambatan 0-13 mm, intermediate (I) bila besarnya zona hambatan 14-17 mm, dan sensitif (S) bila besarnya zona hambatan diatas 18 mm, tetrasiklin resisten (R) bila besarnya zona hambatan 0-14 mm, intermediate (I) bila besarnya zona hambatan

15-18 mm, dan sensitif (S) bila besarnya zona hambatan diatas 19 mm dan sefiksim resisten (R) bila besarnya zona hambatan 0-10 mm, intermediate (I) bila besarnya zona hambatan 11-18 mm, dan sensitif (S) bila besarnya zona hambatan diatas 19 mm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Isolasi Bakteri dari Sputum

Sampel sputum diperoleh dari tiga penderita bronkhitis dengan usia dewasa berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium (foto rontgen) di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Sampel sputum yang diperoleh dari penderita bronkhitis kemudian di inokulasi pada media nutrien agar (NA) yang sebelumnya telah dibuat sebagai media pertumbuhan dasar bakteri. Bakteri yang telah diinokulasi dari sputum kemudian dimurnikan kembali sebanyak 3 kali tahap pemurnian dengan menggunakan media NA. Dari hasil isolasi sputum didapatkan 8 isolat bakteri, yaitu O1, O2, O3, W1, W2, W3, N1 dan N2.

Identifikasi Bakteri

Bakteri hasil isolasi dari sputum kemudian dilakukan identifikasi untuk mengetahui bakteri yang terdapat pada sputum dengan melakukan uji morfologi, fisiologi, dan biokimia dan diidentifikasi dengan menggunakan bargey determinative, maka hasilnya dapat dilihat pada Table 4.1.

Tabel 4.1. Hasil identifikasi bakteri

Kode isolat	Hasil identifikasi bakteri
O1	<i>Bacillus</i> sp
O2	<i>Bacillus</i> sp
O3	<i>Bacteriodes gracillis</i>
W1	<i>Klabsiella pneumonia</i>

W2	<i>Bacillus</i> sp
W3	<i>Salmonella</i>
N1	<i>Escherichia coli</i>
N2	<i>Escherichia coli</i>

Uji Kepekaan Antibiotik

Tabel 4.2 Uji Kepekaan Antibiotik

Bakteri Isolat	Uji kepekaan antibiotik					
	Sefiksim		Amoksisilin		Tetrasiklin	
	Zona hambat	Ket	Zona hambat	Ket	Zona hambat	Ket
O1	8 mm	R	5,3 mm	R	16,67 mm	I
O2	20 mm	S	2,67 mm	R	19,3 mm	S
O3	10 mm	R	2,67 mm	R	15,3 mm	I
W1	9,3 mm	R	6,67 mm	R	15,3 mm	I
W2	9,3 mm	R	2,67 mm	R	20 mm	S
W3	8,67 mm	R	6,67 mm	R	14 mm	I
N1	10 mm	R	9,67 mm	R	19,67 mm	S
N2	9 mm	R	9 mm	R	19 mm	S

Keterangan : R= Resisten, I=Intermediate,
S=Sensitif

Berdasarkan zona hambat yang dihasilkan oleh antibiotik terhadap kedelapan isolat bakteri, dimana pada isolat O1 (*Bacillus* sp) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin, serta intermediate terhadap antibiotik tetrasiklin. Isolat O2 (*Bacillus* sp) resisten terhadap antibiotik amoksisilin serta sensitif terhadap antibiotik sefiksim dan tetrasiklin, Isolat O3 (*Bacteriodes Gracilis*) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin serta intermediate terhadap antibiotik tetrasiklin. Isolat W1 (*Klasiella Pneumonia*) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin serta intermediate terhadap antibiotik tetrasiklin. Isolat W2 (*Bacillus* sp) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin serta sensitif terhadap antibiotik tetrasiklin. Isolat W3 (*Salmonella*) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin serta intermediate terhadap antibiotik tetrasiklin. Isolat N1 (*Escherichia coli*) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin serta sensitif terhadap antibiotik tetrasiklin. Isolat N2 (*Escherichia coli*) resisten terhadap antibiotik sefiksim dan amoksisilin serta sensitif terhadap antibiotik tetrasiklin. Bakteri dikatakan resisten apabila pertumbuhannya tidak dapat dihambat oleh antibiotik, bakteri yang secara normal memberikan respon terhadap antibiotik tertentu mungkin menyebabkan berkembangnya strain/pertahanan yang resisten hal ini disebabkan kemampuan bakteri dalam mengubah system daya tahan tubuhnya terhadap antibiotik, penggunaan antibiotik yang berulang bisa menyebabkan kekebalan bakteri terhadap antibiotik tersebut. Resistensi pada dasarnya dapat disebabkan oleh mikroorganisme menghasilkan enzim adenyllacting, fosforilacting, acetylacting agent yang dapat menghancurkan obat, Anti mikroba tidak dapat menembus dinding bakteri untuk mencapai tempat yang potensial oleh karena penurunan permeabilitas mikroorganisme dinding sel, mikroorganisme

berkembang dan mengadakan perubahan struktur tubuh, seperti perubahan kromosom dengan menghilangkan protein tertentu pada subunit ribosom dan mikroorganisme mempunyai kemampuan meningkatkan sintesis lintasan metabolisme esensial sehingga melawan antibiotik (Rezeki, 2004). Sensitif disini dimaksudkan bahwa antibiotik memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri bahkan mampu membunuh bakteri (Nelwan, 2002). Intermediate dimaksudkan bahwa antibiotik masih memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri bahkan bisa membunuh bakteri (Nelwan, 2002).

Tabel 4.4. Presentasi kepekaan bakteri dari isolat sputum terhadap antibiotik sefiksim, amoksisilin dan tetrasiklin.

Antibiotik	S	I	R	Persentase (%)
				S
Sefiksim	1	-	7	13 %
Amoksisilin	-	-	8	0
Tetrasiklin	4	4	-	50 %

Keterangan : R= Resisten, I=Intermediate, S=Sensitif

Hasil pengujian kepekaan bakteri dari isolasi sputum penderita bronkhitis terhadap antibiotik sefiksim, amoksisilin dan tetrasiklin pada Tabel 4.4. Menunjukkan antibiotik sefiksim memiliki tingkat sensitifitas sebesar 13 % serta resistensi sebesar 87 %. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sonita (2014), menunjukkan bahwa sefiksim resisten terhadap bakteri yang diisolasi dari sputum, namun hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Kundiman (2015) dimana berdasarkan rekam medik yang diperoleh di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou

Manado, sefiksim merupakan terapi utama pada pengobatan pasien bronkhitis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Jadi perlu dilakukan evaluasi tentang penggunaan antibiotik sefiksim. Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik cenderung berubah selaras dengan pemakaian antibiotik itu sendiri. Antibiotik tetrasiklin memiliki tingkat sensitivitas 50%, intermediate 50% namun tidak memiliki tingkat resistensi. Dengan tingkat kepekaan intermediate 50% serta sensitivitas 50% pada antibiotik ini dapat dikatakan bisa membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri yang diisolasi dari sputum penderita bronkhitis. Antibiotik amoksisilin tidak memiliki tingkat sensitifitas namun memiliki tingkat resistensi 100 %, ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sekar (2013), menunjukkan antibiotik amoksisilin memiliki tingkat resistensi yang tidak jauh berbeda yaitu 80 %. Resistensi terhadap antibiotik ini disebabkan karena antibiotika ini merupakan antibiotik lini pertama. Antibiotik lini pertama merupakan antibiotik yang pertama kali dipakai untuk mengobati suatu infeksi. Pemakaian antibiotik yang irasional juga menyebabkan tingginya tingkat resistensi terhadap antibiotik ini (Depkes RI, 2005). Beberapa bakteri secara intrinsik resisten terhadap golongan antibiotik tertentu. Bakteri dikatakan resisten apabila pertumbuhannya tidak dapat dihambat oleh antibiotika pada kadar maksimum yang dapat ditolerir oleh penjamu. Namun demikian, spesies bakteri yang secara normal memberikan respon terhadap antibiotik tertentu mungkin menyebabkan berkembangnya strain yang resisten. Munculnya strain resisten tersebut disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Resistensi antibiotik dapat terjadi melalui beberapa mekanisme seperti mutasi, transduksi, transformasi dan konjugasi (Setiabudi, 2009).

Perubahan dalam resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik dapat disebabkan

oleh beberapa hal, antara lain pajanan terhadap antibiotik, selection pressure, penggunaan antibiotik yang tidak adekuat serta kolonisasi bakteri yang menyebabkan terjadinya resisten golongan endogen dari bakteri. Sedangkan, Beberapa keterbatasan didalam penelitian ini antara lain jumlah sampel yang didapat terlalu kecil, kurangnya data jumlah isolat bakteri berdasarkan hasil pemeriksaan kultur sehingga tidak dapat memenuhi syarat isolat minimal (minimal 10 isolat) untuk dapat menggambarkan pola bakteri berdasarkan kepekaannya terhadap antibiotik tertentu (Sekar, 2013).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa bakteri yang teridentifikasi dari isolat sputum penderita bronkhitis di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou Manado adalah jenis/genus bakteri *Bacillus* sp, *Klasiella pneumonia*, *Bacteriodes Gracilis*, *Salmonella* dan *Escherichia coli* telah resisten terhadap antibiotik sefiksim dan

amoksisilin. Jenis/genus bakteri *Bacillus* sp dan *Escherichia coli* intermediate terhadap

antibiotik tetrasiklin, serta jenis/genus bakteri *Klasiella pneumonia*, *Bacteriodes Gracilis* dan *Salmonella* peka terhadap antibiotik tetrasiklin.

Saran

1. Berdasarkan penelitian yang dilakukan perlu dipertimbangkan untuk penggunaan antibiotik tetrasiklin terhadap penderita bronkhitis di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou Manado.
2. Perlu dilakukan evaluasi prosedur terapi bronkhitis dengan antibiotik agar selalu sesuai dengan pola bakteri penyebab dan uji kepekaannya yang terkini, agar mendapatkan terapi yang tepat.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan dilakukan secara teratur untuk mengetahui antibiotik yang tepat bagi penderita bronkhitis berdasarkan pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

Artini Pangastuti , Dinamella Wahjuningrum , Antonius Suwanto, 2002. *Isolasi, Karakterisasi, dan Kloning Gen Penyandi α -Amilase Bakteri Halofil Moderat asal Bledug Kuwu*. Hayati, Vol 9 no 1. halaman. 10-14.

Arif, M. 2008. *Kapita Selekta Kedokteran*. Jilid 2. Edisi III. Mansjoer, Arif (Eds). Penerbit Media Aesculapius FK. UI. Jakarta.

Ashima Sonita, Erly, Machdawaty Masri. 2014. *Pola Resistensi Bakteri pada Sputum Pasien PPOK Terhadap*

Beberapa Antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr.M.Djamil Periode 2010 – 2012. Jurnal Kesehatan Andalas. vol 3(3) halaman 354-357.

Bibiana W Lay. 1994. *Analisis Mikroba Di laboratorium. Edisi pertama*. Raja Grafindo Persada, Jakarta.

Dipiro, J.T., Wells, G.B., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V. 2009. *Pharmacotherapy Handbook*, 7th ed. The Mc. Graw Hill Company, USA.

Dorland, 2009. *Kamus Kedokteran Dorland. Penerbit Buku Kedokteran : EGC*, Jakarta.

- Jawetz, E.; Melnick J.; Aldenberg E. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*, Jakarta.
- John G. Holt, Noel R. Krieg and Stanley T. Williams. 1994. *Bergeys Manual Determinative Bacteriology, 9th edition*. The William and Wilkins Company. USA.
- Kundiman, Eunice. 2015. *Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotik pada Pasien Lansia dengan Bronkhitis Kronik Eksaserbasi Akut yang di Rawat Jalan di RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2013 – Juni 2014*. [Skripsi]. Universitas Sam Ratulangi, Manado.
- Mpila, Deby. Afriani. 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.
- Pratiwi, S. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Erlangga, Jakarta.
- Sarapi, Devianitta. 2014. *Identifikasi Bakteri Resisten Merkuri Dalam Urine, Feses, dan Kalkulasi Gigi Pada Individu di Daerah Pesisir Pantai Desa Pulisan Kecamatan Likupang Timur Kabupaten Minahasa Utara*. [Skripsi]. Universitas sam ratulangi, Manado.
- Setiabudy, A. 2009. *Antimikroba : Dalam Farmakologi dan Terapi, Edisi 5 (cetak Ulang Dengan Perbaikan, 2008)*. Balai penerbit FKUI, Jakarta.
- Shirly Kumala, Dimas A. M. Pasanema dan Mardiasuti, 2010. *Pola resistensi antibiotik terhadap isolat bakteri sputum penderita tersangka infeksi saluran nafas bawah*. Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 5 (1) halaman 24 -32.
- Syahrurachman, Agus, dkk. 2010. *Mikrobiologi Kedokteran. Edisi revisi*. Binarupa Aksara, Jakarta.