**Profil Bakteri Yang Diisolasi Dari Bahan Klinis Feses dan Pola Kepekaan Terhadap Antibiotik Terutama Golongan *Penicillin* dan *Fluoroquinolone* di Laboratorium Mikrobiologi FK UKI Periode Tahun 1999-2012**

Dame Joyce Pohan1, Mulyadi Djojosaputro2, Rhinza Seputra Meirianki Simanjuntak3

1)Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

2)Departemen Farmakologi Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

3)Mahasiswa Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

**E-mail :1)****damepohan@gmail.com****, 2)mulyadi.ds@gmail.com**

**ABSTRAK :** Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan masalah utama pada dunia kesehatan. Penggunaan obat antibiotik yang tidak rasional meningkatkan resistensi bakteri terhadap satu atau lebih obat antibiotik. Salah satu dampak dari resistensi bakteri ini adalah terbatasnya pilihan antibiotik untuk mengatasi infeksi-infeksi yang berat. Dengan adanya penelitian yang berkala dan berkelanjutan mengenai tingkat resistensi bakteri, diharapkan dapat memberikan kontribusi untuk mengurangi tingkat resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil bakteri dan pola kepekaan antibiotik terhadap pasien melalui pemeriksaan kultur feses, data tersebut tercatat pada buku register di laboratorium mikrobiologi FK UKI Jakarta pada tahun 1999-2012. Metode penelitian yang digunakan adalah deskriptif retrospektif, data yang terdapat di buku register laboratorium Mikrobiologi FK UKI sebagai sampel diolah menggunakan SPSS secara deskriptif. Menurut data dari hasil penelitian ini, terdapat 3 dari 10 jenis bakteri yang memiliki persentase terbanyak yaitu bakteri *E.Coli* patogen (48%), *Klebsiella sp.* (24%), dan *Proteus vulgaris* (16%). Sedangkan sejumlah 15 antibiotik yang teruji resisten, terdapat 3 antibiotik yang memiliki tingkat resistensi tertinggi yaitu *imipenem* (99,7%) dan *erythromycin* (99,7%). Tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik golongan *fluoroquionolone* (*ciprofloxacin* dan *norfloxacin*) lebih rendah dengan persentase 42%-43% dibandingkan dengan antibiotik golongan *penicillin* (*amoxicllin* dan *ampicillin*) yang mencapai 87,5%-99%.

Kata kunci: Bakteri, antibiotik, resistensi

**ABSTRACT:** Resistance of bacterial towards antibiotic are main problem in global public health problem. Using antibiotic as irrational causes increase of resistance towards bacterial of several antibiotics. One of impact from this resistance is limitation of choice for antibiotics for heal some serious infections. Along with this periodical and continuity research about increasing of resistance of bacterial, hopefully this contributed could decrease the resistance level towards bacterial. This research aim to identify the detail of bacterial and sensitivity of antibiotic towards patients by feces culture, these data written on buku register on microbiology laboratorium FK UKI period 1999-2012. The method of this research is descriptive retrospective and the medical reocrd from microbiology laboratory FK UKI as sample would proceed by SPSS. Based on the result of this research, there are 3 of 10 kinds of bacterial have highest percentage are bacterial *E.Coli* pathogen (48%), *Klebsiella sp.* (24%), *Proteus vulgaris* (16%). While about 15 antibiotics which tested of resistace, 3 antibiotics have highest resistance level are imipenem (99,7%) dan erythromycin (99,7%). The level of bacterial resistance towards antibiotics of fluoroquionolone (ciprofloxacin and norfloxacin) with precentage 42%-43% lower than penicillin (amoxicllin and ampicillin) which have precentage 87,5%-99%.

Keywords: bacteria, antibiotic, resistance

**PENDAHULUAN**

Infeksi bakteri pada saluran cerna lebih sering terjadi di negara berkembang dibandingkan di negara maju. Dilaporkan bahwa diagnosis yang tidak berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium, melainkan hanya berdasarkan diagnosis klinis, menjadi salah satu faktor mortalitas terhadap infeksi pada saluran cerna. Infeksi bakteri pada saluran cerna merupakan salah satu penyebab terjadinya diare pada bayi dan anak, tidak terkecuali pada orang dewasa. *World Health Organization* melaporkan sekitar 3,5 juta kematian pertahun disebabkan oleh diare.1

Dalam keadaan keadaan infeksi, bakteri patogen dapat menekan keberadaaan flora normal, sehingga bakteri patogen dapat menimbulkan penyakit. Bakteri enteropatogen menjadi penyebab infeksi pada saluran cerna, pada umumnya terdiri dari *E. Coli*, *Shigella*, *Salmonella*, dan *Campylobacter*. Banyak faktor-faktor yang menentukan virulensi atau kemampuan bakteri untuk menimbulkan suatu infeksi atau penyakit, yaitu faktor adherens, invasi terhadap sel dan jaringan pejamu, toksin dan enzim yang dihasilkan, faktor antifagositik, asupan zat besi pejamu, sistem sekresi bakteri, heterogenitas antigen, serta peranan biofilm bakteri.2

Di negara berkembang, masalah resistensi antibiotika sering diabaikan dan data mengenai prevalensi resistensi antimikroba sedikit sekali ditemukan, khususnya di Indonesia. Keterbatasan data tersebut menjadi penyulit bagi klinisi untuk mengetahui bakteri penyebab dan kepekaannya terhadap antibiotik yang dapat berpengaruh terhadap pemberian antibiotik yang tepat, adekuat dan rasional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran bakteri penyebab infeksi saluran cerna dan pola kepekaan di laboratorium Mikrobiologi FK UKI periode tahun 1999-2012.

**METODELOGI PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif, bersifat deskriptif, yang dilakukan di laboratorium Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia (FK UKI) pada bulan November – Desember 2017. Populasi penelitian adalah rekaman data pasien yang diduga mengalami infeksi bakteri yang bahan klinisnya (feses) dikirim ke laboratorium Mikrobiologi FK UKI dan tercatat pada buku laporan, sedangkan sampel penelitian adalah data hasil isolat bakteri dari bahan klinis (feses).

Semua data isolat bakteri dari bahan klinis (feses) pasien yang diperiksa di laboratorium Mikrobiologi FK UKI sejak tahun 1999 – 2012 dan pola kepekaannya. Tercatat di dalam buku laporan laboratorium Mikrobiologi FK UKI. Seluruh data isolat bakteri di laboratorium Departemen Mikrobiologi FK UKI yang diambil dari bahan klinis feses

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| No. | Variabel | Definisi Operasional | Alat ukur | Hasil ukur | Ukuran |
| 1. | Golongan usia | Kelompok orang berdasarkan umur | Buku register | Anak-anak, dewasa, bayi | Ordinal |
| 2. | Jenis kelamin | Sesuai catatan register | Buku register | Laki/perempuan | Digotomi |
| 3. | Bahan Klinis | Bahan pemeriksaan yang berasal dari manusia yang diperiksa di laboratorium Mikrobiologi FK UKI | Buku register | Bahan klinis yang diperiksa | Nominal |
| 4. | Genus / spesies | Jenis spesies bakteri yang ditemukan dari isolat biakan bahan klinis | Buku register | Genus / spesies bakteri yang diisolasi | Nominal |
| 5. | Uji kepekaan | Respons kepekaan bakteri terhadap antibiotik | Buku register | Sensitif (S)Resisten (R) | Ordinal |

Pengumpulan data berasal dari buku laporan pemeriksaan mikrobiologi. Pencatatan mencakup nomer register, nama, jenis kelamin dan golongan umur pasien, hasil pemeriksaan berupa hasil biakan baik pada tingkat genus hingga spesies, dan hasil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik Data yang sudah terkumpul akan dilakukan pemeriksaan data, koding, tabulasi dan dicatat dalam data *Excel*.

Data dipisahkan menurut demografi, jenis bakteri penyebab, dan uji kepekaan yang menunjukkan respons bakteri terhadap obat antibiotik, diolah dengan menggunakan SPSS versi 24. Dilakukan pengelolaan data deskriptif berskala kategorial dan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan deskripsi data. Pengelolaan data deskriptif untuk melihat profil bakteri penyebab penyakit dan pola kepekaannya terhadap antibiotik.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

 Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk melihat profil bakteri penyebab infeksi pada saluran cerna dan pola kepekaannya terhadap antibiotik yang terutama golongan *penicillin* dan *fluoroquinolone* di Laboratorium Mikrobiologi FKUKI tahun 1999-2012.Pada buku register pasien tercatat 410 bahan klinis yang diperiksa dengan pemeriksaan langsung, pewarnaan, biakan dan serologi bakteri. Penelitian ini dibatasi pada bahan klinis yang menjalani pemeriksaan biakan dan menunjukkan pertumbuhan bakteri. Sebanyak 375 bahan klinis menunjukkan pertumbuhan bakteri dan menjalani uji kepekaan terhadap *amikacin, kanamycin, gentamicin, amoxicillin, ampicillin, norfloxacin, ciprofloxacin, cefotaxime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, cefepime, cephalexin, imipenem, erythromycin, cotrimoxazole, tetracycline, chloramphenicol, piperacillin* dan *fosfomycin*. Sedangkan 35 sampel diantaranya termasuk dalam kriteria ekslusi; 18 sampel tidak tumbuh kuman, 16 sampel tidak uji resistensi dan 1 sampel sel ragi.

 Hasil penelitian dikelompokkan berdasarkan demografi (jenis kelamin, golongan usia), genus atau spesies bakteri.

**Karakteristik demografi**

Dari 375 pasien yang dilakukan kultur feses dan hasilnya dicatat di buku register, didapatkan 182 (48.5%) termasuk dalam golongan usia dewasa, 184 (49,1%) termasuk dalam golongan usia anak dan 9 (2,4%) termasuk dalam golongan usia bayi. Dijumpai hasil yang serupa pada penelitian Chi et al di taiwan, didapatkan bahwa dari 236 pasien yang dilakukan kultur feses, persentase terbanyak adalah golongan usia anak (61,2%) sedangkan pada golongan usia dewasa mencapai 48,7% (Chi C, Liao L, Ho C, 2017). Hal ini dikarenakan sistem pertahanan tubuh pada anak-anak belum optimal sehingga rentan terinfeksi suatu mikroorganisme seperti bakteri.

Tabel IV.1. Karakteristik demografi pasien berdasarkan golongan usia.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Golongan Usia | Jumlah (orang) | Persentase |
|  | Dewasa | 182 | 48,5 |
| Anak | 184 | 49,1 |
| Bayi | 9 | 2,4 |
| Total | 375 | 100,0 |

 Berdasarkan jenis kelamin, diperoleh hasil bahwa terdapat 229 data (61.1%) dengan jenis kelamin laki-laki dan 146 data (38.9%) dengan jenis kelamin perempuan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mei Qu et al, menunjukkan hasil yang serupa, pada jenis kelamin laki-laki didapatkan 2528 data (52,6%) dan pada jenis kelamin perempuan hanya mencapai 2275 data (47,4%).

Tabel IV.2. Karakteristik demografi pasien berdasarkan jenis kelamin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Jenis Kelamin | Jumlah (orang) | Persentase |
|  | Laki-laki | 229 | 61,1 |
| Perempuan | 146 | 38,9 |
| Total | 375 | 100,0 |

**Sebaran jenis bakteri**

 Bakteri yang berhasil diisolasi dari bahan klinis sebanyak 375 isolat, terdiri atas 8 genus meliputi *Proteus sp, Klebsiella sp, Citrobacter, E. coli, Vibrio, Shigella sp, Pseudomonas* dan *Enterobacter*. Proses identifikasi sampai tingkat spesies hanya dilakukan pada genus *Proteus* dan *Vibrio*. *E. coli* patogen merupakan bakteri terbanyak mencapai 48%, diikuti oleh *Klebsiella sp* (24%). Bakteri yang paling sedikit ditemukan adalah *Proteus mirabilis*, *Vibrio cholerae* dan *Vibrio parahaemolyticus* dengan persentase yang sama diantara ketiganya (0,3%).

Pergeseran pola bakteri bisa saja terjadi, faktor yang mempengaruhi pergeseran pola bakteri adalah perbedaan respons imun, faktor genetik populasi, perbedaan tingkat pendidikan, pelayanan kesehatan dan perubahan pola pemakaian antibiotik (Nurmala, Virgiamdhy IGN, Andriani, Liana DF, 2015; 21-27).

Tabel IV.3. Sebaran jenis spesies bakteri yang tumbuh pada biakan

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| No. |  Spesies Bakteri | Jumlah | Persentase |
| 1 | *Escherichia coli patogen* | 180 | 48,0 |
| 2 | *Klebsiella sp.* | 90 | 24,0 |
| 3 | *Proteus vulgaris* | 60 | 16,0 |
| 4 | *Pseudomonas sp.* | 27 | 7,2 |
| 5 | *Citrobacter* | 8 | 2,1 |
| 6 | *Shigella sp.* | 5 | 1,3 |
| 7 | *Enterobacter* | 2 | 0,5 |
| 8 | *Vibrio cholerae* | 1 | 0,3 |
| 9 | *Proteus mirabilis* | 1 | 0,3 |
| 10 | *Vibrio parahaemolyticus* | 1 | 0,3 |
| X | Total | 375 | 100,0 |

**Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik**

Secara keseluruhan, untuk golongan *cephalosporin, ceftazidime* memiliki nilai kepekaan tertinggi dengan persentase sebesar 76,8%. Diikuti oleh ceftriaxon dengan kepekaan sebesar 61,3%. Uji kepekaan bakteri terhadap imipenem dan erythromycin merupakan yang terendah dari seluruh antibiotik, yaitu hanya sebesar 0,3%.

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik *amoxicillin***

Dari uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik amoxicillin didapatkan bahwa, bakteri yang sensitif terhadap *amoxicillin* hanya mencapai 1,06% dan yang resisten sebanyak 98,99%. Hasil yang sensitif hanya ditemukan pada bakteri *Proteus vulgaris* sebesar 6,66% dari 93,33% yang resisten. Semua bakteri selain *Proteus vulgaris* didapatkan resisten terhadap amoxicillin dengan persentase resistensi 100% (tabel 5).

**Kepekaan bakteri terhadap antibiotik *ampicillin***

Pada tabel 6 ditampilkan secara keseluruhan kepekaan bakteri terhadap obat antibiotik *ampicillin*, bakteri yang sensitif terhadap ampicillin mencapai 12,50% dan yang resisten sebanyak 87,55%. Pada beberapa bakteri mencapai tingkat resistensi tertinggi (100%), yaitu *Enterobacter, P. mirabilis, Pseudomonas sp dan V. Cholerae*. Tingkat resistensi tertinggi berikutnya yaitu berturut-turut *Klebsiella sp, E. coli* patogen dan *Shigella sp* adalah sebanyak 92,2%, 89,4% dan 80%. Kepekaan tertinggi dimiliki oleh *Vibrio parahaemolyticus* (100%), diikuti oleh *Proteus vulgaris* (28,33%) dan *citrobacter* (25%).

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik *ciprofloxacin***

Bakteri yang sensitif terhadap *ciprofloxacin* mencapai 56,50 % dan yang resisten sebanyak 43,50%. Bakteri *Proteus mirabilis* memiliki kepekaan terendah (0%) diikuti oleh *Pseudomonas sp.* (44,44%) dan *Proteus vulgaris* (51,66%). Sedangkan bakteri dengan kepekaan tertinggi dimiliki oleh *Vibrio cholerae* (100%) dan *Vibrio parahaemolyticus* (100%). *Citrobacter* dan *Shigella sp.*  memiliki kepekaan sebesar 62,50% dan 60%.

Tabel IV.7. Sebaran uji kepekaan spesies bakteri terhadap obat antibiotik ciprofloxacin

|  |  |
| --- | --- |
| Spesises Bakteri | Ciprofloxacin |
| S | Persentase | R | Persentase |
| Citrobacter | 5 | 62,5 | 3 | 37,5  |
| Enterobacter | 1 | 50 | 1 | 50 |
| Escherichia coli patogen | 107 | 59,4 | 73 | 40,6 |
| Klebsiella sp. | 51 | 56,7 | 39 | 43,3 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 1 | 100 |
| Proteus vulgaris | 31 | 51,7 | 29 | 48,3 |
| Pseudomonas sp. | 12 | 44,4 | 15 | 55,6 |
| Shigella sp. | 3 | 60 | 2 | 40 |
| Vibrio cholerae | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Vibrio parahaemolyticus | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Total | 212 | 56,5 | 163 | 43,5 |

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik norfloxacin**

Tabel 7 memperlihatkan bahwa bakteri yang sensitif terhadap antibiotik *norfloxacin* mencapai 58,10% sedangkan yang resisten sebanyak 41,90 %. Pada uji kepekaan bakteri terhadap *norfloxacin*, *Proteus mirabilis* dan *Vibrio cholerae* mencapai kepekaan tertinggi sebesar 100%, dan diikuti oleh *Shigella sp.* (80%). Sedangkan resistensi tertinggi dimiliki oleh *Enterobacter* sebanyak 100%.

**Karakteristik demografi**

Data yang tercatat di buku register, isolat bakteri yang tumbuh dari bahan klinis pasien berjumlah 375 isolat. Perbandingan berdasarkan golongan usia tidak terlalu berbeda antara golongan usia anak dan dewasa. Meskipun begitu, golongan usia anak adalah kelompok terbanyak diperiksa, sebanyak 184 pasien (49,1). Dijumpai hasil yang serupa pada penelitian Chi *et al.* di Taiwan, didapatkan bahwa dari 236 pasien yang dilakukan kultur feses, persentase terbanyak adalah golongan usia anak (61,2%) sedangkan pada golongan usia dewasa mencapai 48,7%.27 Golongan usia anak berisiko lebih tinggi terkena infeksi bakteri akibat sistem imun yang lebih rendah dari golongan usia dewasa dan kurangnya edukasi dari orangtua pasien akan kesadaran kebersihan.34

Perbandingan berdasarkan jenis kelamin, dari 375 bahan klinis, 61,1% diantaranya berasal dari pasien laki-laki dan 38,9% dari perempuan. Pada penelitian Mei Qu et al, menunjukkan hasil yang serupa, pada jenis kelamin laki-laki didapatkan 2528 data (52,6%) dan pada jenis kelamin perempuan hanya mencapai 2275 data (47,4%).29 Perbandingan ini mungkin saja disebabkan oleh perilaku individu, dimana perilaku laki-laki cenderung mengabaikan gejala yang dialami sehingga perhatian untuk mengunjungi tenaga kesehatan lebih rendah dibandingkan pasien perempuan, yang mengakibatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak terkena infeksi saluran cerna.

**Sebaran jenis bakteri**

Sebanyak 375 isolat bakteri berasal dari bahan klinis yang dibiak, didapatkan 10 jenis bakteri, diantaranya *Citrobacter, Enterobacter, E. coli patogen, Klebsiella sp, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas sp, Shigella sp, Vibrio cholerae* dan *Vibrio parahaemolyticus.* Dari 10 jenis kuman tersebut, diantaranya terdapat 3 jenis kuman terbanyak, yaitu *E. coli* patogen dengan persentasi terbanyak mencapai 48%, diikuti *Klebsiella sp* sebanyak 24% dan *Proteus vulgaris* sebanyak 16%.

*E. Coli* merupakan anggota dari *Enterobacteriaceae* dan dalam keadaan normal berada di usus. Sejumlah besar dari famili *Enterobacteriaceae* merupakan bakteri patogen pada usus manusia (Salmonella, Shigella, Yersinia). Beberapa jenis lain merupakan flora normal pada saluran pencernaan manusia (Escherichia, Enterobacter, Klebsiella), namun terkadang bakteri ini dapat berhubungan dengan penyakit manusia dan paling sering ditemukan pada kultur feses.

Pada penelitian Meng *et al*. di Kamboja tahun 2011, didapatkan persentase bakteri dari yang terbanyak adalah *E.coli* (20%), *Salmonella* (13,2%), *Shigella sp* (5,2%) dan *Campylobacter jejuni* (4,7), diikuti oleh berbagai virus dan parasit.30 Penelitian Dianne *et al.* di Padang, Indonesia pada tahun 2011 melaporkan 3 jenis kuman terbanyak, yaitu *E.coli* (51,4%), *Klebsiella* *sp* (16,8%) dan *Enterobacter sp* (15,6%).31 Hasil yang tidak jauh berbeda juga didapatkan di Mozambik, Afrika Timur, pada hasil penelitian Chilaule *et al*. tahun 2016 bakteri terbanyak adalah *E.Coli* (42%), *Shigella sp* dan *Salmonella paratyphi A* (1%).32  Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, hasil penelitian ini memiliki kesamaan dimana bakteri *E. coli* patogen paling sering dijumpai pada kultur feses.

**Profil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik**

Secara keseluruhan respons bakteri terhadap obat antibiotik yang diuji kepekaan di laboratorium FK UKI, sebagian besar antibiotik sudah banyak resisten dengan persentase resistensi diatas 53%. Meskipun begitu, ada beberapa obat antibiotik didapatkan masih sensitif dengan tingkat kepekaan diatas 56% sampai 76,8%, diantaranya *ciprofloxacin* (56,5%), *norfloxacin* (58,1%), *amikacin* (58,7%), *gentamicin* (59,7%), *ceftriaxone* (61,3%), *ceftazidime* (76,8%). Dari 21 obat antibiotik yang diuji, peneliti hanya membandingkan resistensi obat antibiotik golongan *penicillin* (*amoxicillin* dan *ampicillin*) dengan golongan *fluoroquinolone* (*ciprofloxacin* dan *norfloxacin*).

Dasar terjadinya resistensi kuman adalah karena mikroorganisme membuat enzim yang mempunyai sifat menghancurkan aktivitas obat, mengubah sifat permeabilitasnya terhadap obat, mengubah struktur internalnya sehingga bagian yang akan dirusak oleh obat tidak lagi ditemukan. Mikroorganisme mengubah sifat metabolismenya dengan cara membuat jalan atau reaksi yang tidak dapat dihambat oleh obat serta mengeluarkan enzim sehingga metabolisme tetap bisa berjalan walaupun ada gangguan dari obat.31

Kebanyakan resistensi antibiotik terjadi akibat mutasi gen. Mutasi terjadi secara acak, spontan dan tidak tergantung dari adanya antimikroba. Proses mutasi yang dikenal sebagai mutasi tahap tunggal (*single-step mutation*) menyebabkan timbulnya resistensi tingkat tinggi dalam jangka waktu singkat dan cepat. Hal ini dijumpai pada Enterobacter dan Citrobacter spp. yang resisten dengan antibiotik β-lactamase, yang mengakibatkan mutasi di dalam sistem kromosom yang mengkode produksi β-lactamase dalam jumlah yang sangat besar dan dalam waktu yang sangat singkat.39

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik golongan *Penicillin***

 Dari uji kepekaan bakteri terhadap obat antibiotik golongan *penicillin*, didapatkan bahwa *amoxicillin* dan *ampicillin* sudah resisten dengan semua bakteri yang berhasil diisolat, dengan persentase resistensi mencapai 98,9% dan 87,5%.

 Pada Penelitian Mardiastuti *et al*.,33 tahun 2011 di Universitas Indonesia, Jakarta, diperoleh kesamaan dari hasil penelitian bahwa bakteri *E. coli* patogen menurun kepekaannya terhadap obat antibiotik *amoxicillin*, dengan tingkat kepekaan hanya sebesar 11,1%.

 Pada penelitian Dianne *et al*.34 tahun 2008 di Padang, melaporkan tingkat resistensi bakteri terbanyak terhadap obat antibiotik *ampcillin* yaitu *Enterobacter* (71,3%), *E. coli* (65,3%) dan *Klebsiella sp.* (61,7%). Sedangkan tingkat sensitivitasnya sangat kecil yaitu 21,3%, 18,5% dan 20%. Sementara Meng *et al*.30 tahun 2011 di Kamboja, melaporkan hasil yang tidak jauh berbeda, beberapa bakteri resisten terhadap antibiotik *ampicillin*, diantaranya *E. coli* (92%), *Shigella sp.* (78%), *Salmonella* (33%) dan *Campylobacter coli* (22%). Olowe et al., di Nigeria, melaporkan tingkat resistensi bakteri *E. coli* terhadap obat antibiotik *ampicillin* sebesar 86,7%.35

 Berdasarkan peneitian-penelitian di atas, hasil uji kepekaan di penelitian ini memiliki kesamaan bahwa dari seluruh kuman yang diisolat memperlihatkan kepekaan rendah terhadap antibiotik *ampicillin*.

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik golongan *Fluoroquinolone***

Obat antibiotik golongan quinolon yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ciprofloxacin* dan *norfloxacin*. Dari hasil uji kepekaan didapatkan bahwa *ciprofloxacin* dan *norfloxacin* masih sensitif dengan sebagian besar bakteri dan memiliki kepekaan yang lebih baik jika dibandingkan dengan golongan *penicillin*. Persentase resistensi sebesar 43,5% terhadap *ciprofloxacin* dan 41,9% terhadap *norfloxacin*.

Penelitian yang serupa dilakukan oleh Yenny, dilaporkan bahwa di Indonesia didapatkan beberapa isolat *Campylobacter Jejuni* dan *Vibrio parahaemolyticus* mengalami peningkatan resistensi terhadap *ciprofloxacin* dan *norfloxacin*. Namun untuk sebagian besar bakteri enterik patogen termasuk juga enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) umumnya masih sensitif. Menurut *Food and Drugs Administration* (FDA) Amerika Serikat, Timbulnya resistensi Campylobacter terhadap *fluoroquinolone* didapatkan dari konsumsi ayam yang makanannya dicampur dengan antibiotik agar ternak menjadi gemuk.14 Erikawati et al.,40 melaporkan dari hasil penelitiannya di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang tahun 2010-2014, didapatkan adanya tingkat resistensi yang tinggi (>50%) dari isolat *Staphylococcus aureus* resisten-metisilin (MRSA) yang ditemukan dari spesimen darah terhadap antibiotik *ciprofloxacin*. Pada penelitian Meng et al.,30 didapatkan laporan yang berbeda bahwa resistensi bakteri *E. coli, shigella* dan *salmonella* terhadap antibiotik *ciprofloxacin* yaitu berturut-turut 0%,0% dan 1%, studi ini menunjukkan bahwa kedua antibiotik tersebut masih dapat diandalkan.

Tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa saja berbeda di setiap wilayah, hal ini dipengaruhi oleh perilaku klinisi dalam pemberian antibiotik, intensitas pemberian antibiotik dan perilaku pasien dalam menggunakan antibiotik.39 Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk melihat profil bakteri penyebab infeksi pada saluran cerna dan pola kepekaannya terhadap antibiotik yang terutama golongan *penicillin* dan *fluoroquinolone* di Laboratorium Mikrobiologi FKUKI tahun 1999-2012.Pada buku register pasien tercatat 410 bahan klinis yang diperiksa dengan pemeriksaan langsung, pewarnaan, biakan dan serologi bakteri. Penelitian ini dibatasi pada bahan klinis yang menjalani pemeriksaan biakan dan menunjukkan pertumbuhan bakteri. Sebanyak 375 bahan klinis menunjukkan pertumbuhan bakteri dan menjalani uji kepekaan terhadap *amikacin, kanamycin, gentamicin, amoxicillin, ampicillin, norfloxacin, ciprofloxacin, cefotaxime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, cefepime, cephalexin, imipenem, erythromycin, cotrimoxazole, tetracycline, chloramphenicol, piperacillin* dan *fosfomycin*. Sedangkan 35 sampel diantaranya termasuk dalam kriteria ekslusi; 18 sampel tidak tumbuh kuman, 16 sampel tidak uji resistensi dan 1 sampel sel ragi.

 Hasil penelitian dikelompokkan berdasarkan demografi (jenis kelamin, golongan usia), genus atau spesies bakteri.

**Karakteristik demografi**

Dari 375 pasien yang dilakukan kultur feses dan hasilnya dicatat di buku register, didapatkan 182 (48.5%) termasuk dalam golongan usia dewasa, 184 (49,1%) termasuk dalam golongan usia anak dan 9 (2,4%) termasuk dalam golongan usia bayi. Dijumpai hasil yang serupa pada penelitian Chi et al di taiwan, didapatkan bahwa dari 236 pasien yang dilakukan kultur feses, persentase terbanyak adalah golongan usia anak (61,2%) sedangkan pada golongan usia dewasa mencapai 48,7%.27 Hal ini dikarenakan sistem pertahanan tubuh pada anak-anak belum optimal sehingga rentan terinfeksi suatu mikroorganisme seperti bakteri.

Tabel IV.1. Karakteristik demografi pasien berdasarkan golongan usia.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Golongan Usia | Jumlah (orang) | Persentase |
|  | Dewasa | 182 | 48,5 |
| Anak | 184 | 49,1 |
| Bayi | 9 | 2,4 |
| Total | 375 | 100,0 |

Berdasarkan jenis kelamin, diperoleh hasil bahwa terdapat 229 data (61.1%) dengan jenis kelamin laki-laki dan 146 data (38.9%) dengan jenis kelamin perempuan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mei Qu et al, menunjukkan hasil yang serupa, pada jenis kelamin laki-laki didapatkan 2528 data (52,6%) dan pada jenis kelamin perempuan hanya mencapai 2275 data (47,4%).29

Tabel IV.2. Karakteristik demografi pasien berdasarkan jenis kelamin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Jenis Kelamin | Jumlah (orang) | Persentase |
|  | Laki-laki | 229 | 61,1 |
| Perempuan | 146 | 38,9 |
| Total | 375 | 100,0 |

**Sebaran jenis bakteri**

Bakteri yang berhasil diisolasi dari bahan klinis sebanyak 375 isolat, terdiri atas 8 genus meliputi *Proteus sp, Klebsiella sp, Citrobacter, E. coli, Vibrio, Shigella sp, Pseudomonas* dan *Enterobacter*. Proses identifikasi sampai tingkat spesies hanya dilakukan pada genus *Proteus* dan *Vibrio*. *E. coli* patogen merupakan bakteri terbanyak mencapai 48%, diikuti oleh *Klebsiella sp* (24%). Bakteri yang paling sedikit ditemukan adalah *Proteus mirabilis*, *Vibrio cholerae* dan *Vibrio parahaemolyticus* dengan persentase yang sama diantara ketiganya (0,3%).

 Pergeseran pola bakteri bisa saja terjadi, faktor yang mempengaruhi pergeseran pola bakteri adalah perbedaan respons imun, faktor genetik populasi, perbedaan tingkat pendidikan, pelayanan kesehatan dan perubahan pola pemakaian antibiotik.37

**Pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik**

Secara keseluruhan, untuk golongan *cephalosporin, ceftazidime* memiliki nilai kepekaan tertinggi dengan persentase sebesar 76,8%. Diikuti oleh ceftriaxon dengan kepekaan sebesar 61,3%. Uji kepekaan bakteri terhadap imipenem dan erythromycin merupakan yang terendah dari seluruh antibiotik, yaitu hanya sebesar 0,3%.

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik *amoxicillin***

Dari uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik amoxicillin didapatkan bahwa, bakteri yang sensitif terhadap *amoxicillin* hanya mencapai 1,06% dan yang resisten sebanyak 98,99%. Hasil yang sensitif hanya ditemukan pada bakteri *Proteus vulgaris* sebesar 6,66% dari 93,33% yang resisten. Semua bakteri selain *Proteus vulgaris* didapatkan resisten terhadap amoxicillin dengan persentase resistensi 100% (tabel 5).

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik *ampicillin***

Pada tabel 6 ditampilkan secara keseluruhan kepekaan bakteri terhadap obat antibiotik *ampicillin*, bakteri yang sensitif terhadap ampicillin mencapai 12,50% dan yang resisten sebanyak 87,55%. Pada beberapa bakteri mencapai tingkat resistensi tertinggi (100%), yaitu *Enterobacter, P. mirabilis, Pseudomonas sp dan V. Cholerae*. Tingkat resistensi tertinggi berikutnya yaitu berturut-turut *Klebsiella sp, E. coli* patogen dan *Shigella sp* adalah sebanyak 92,2%, 89,4% dan 80%. Kepekaan tertinggi dimiliki oleh *Vibrio parahaemolyticus* (100%), diikuti oleh *Proteus vulgaris* (28,33%) dan *citrobacter* (25%).

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik *ciprofloxacin***

Bakteri yang sensitif terhadap *ciprofloxacin* mencapai 56,50 % dan yang resisten sebanyak 43,50%. Bakteri *Proteus mirabilis* memiliki kepekaan terendah (0%) diikuti oleh *Pseudomonas sp.* (44,44%) dan *Proteus vulgaris* (51,66%). Sedangkan bakteri dengan kepekaan tertinggi dimiliki oleh *Vibrio cholerae* (100%) dan *Vibrio parahaemolyticus* (100%). *Citrobacter* dan *Shigella sp.*  memiliki kepekaan sebesar 62,50% dan 60%.

Tabel IV.7. Sebaran uji kepekaan spesies bakteri terhadap obat antibiotik ciprofloxacin

|  |  |
| --- | --- |
| Spesises Bakteri | Ciprofloxacin |
| S | Persentase | R | Persentase |
| Citrobacter | 5 | 62,5 | 3 | 37,5  |
| Enterobacter | 1 | 50 | 1 | 50 |
| Escherichia coli patogen | 107 | 59,4 | 73 | 40,6 |
| Klebsiella sp. | 51 | 56,7 | 39 | 43,3 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 1 | 100 |
| Proteus vulgaris | 31 | 51,7 | 29 | 48,3 |
| Pseudomonas sp. | 12 | 44,4 | 15 | 55,6 |
| Shigella sp. | 3 | 60 | 2 | 40 |
| Vibrio cholerae | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Vibrio parahaemolyticus | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Total | 212 | 56,5 | 163 | 43,5 |

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik norfloxacin**

Tabel 7 memperlihatkan bahwa bakteri yang sensitif terhadap antibiotik *norfloxacin* mencapai 58,10% sedangkan yang resisten sebanyak 41,90 %. Pada uji kepekaan bakteri terhadap *norfloxacin*, *Proteus mirabilis* dan *Vibrio cholerae* mencapai kepekaan tertinggi sebesar 100%, dan diikuti oleh *Shigella sp.* (80%). Sedangkan resistensi tertinggi dimiliki oleh *Enterobacter* sebanyak 100%.

**Karakteristik demografi**

Data yang tercatat di buku register, isolat bakteri yang tumbuh dari bahan klinis pasien berjumlah 375 isolat. Perbandingan berdasarkan golongan usia tidak terlalu berbeda antara golongan usia anak dan dewasa. Meskipun begitu, golongan usia anak adalah kelompok terbanyak diperiksa, sebanyak 184 pasien (49,1). Dijumpai hasil yang serupa pada penelitian Chi *et al.* di Taiwan, didapatkan bahwa dari 236 pasien yang dilakukan kultur feses, persentase terbanyak adalah golongan usia anak (61,2%) sedangkan pada golongan usia dewasa mencapai 48,7%.27 Golongan usia anak berisiko lebih tinggi terkena infeksi bakteri akibat sistem imun yang lebih rendah dari golongan usia dewasa dan kurangnya edukasi dari orangtua pasien akan kesadaran kebersihan.34

Perbandingan berdasarkan jenis kelamin, dari 375 bahan klinis, 61,1% diantaranya berasal dari pasien laki-laki dan 38,9% dari perempuan. Pada penelitian Mei Qu et al, menunjukkan hasil yang serupa, pada jenis kelamin laki-laki didapatkan 2528 data (52,6%) dan pada jenis kelamin perempuan hanya mencapai 2275 data (47,4%).29 Perbandingan ini mungkin saja disebabkan oleh perilaku individu, dimana perilaku laki-laki cenderung mengabaikan gejala yang dialami sehingga perhatian untuk mengunjungi tenaga kesehatan lebih rendah dibandingkan pasien perempuan, yang mengakibatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak terkena infeksi saluran cerna.

**Sebaran jenis bakteri**

Sebanyak 375 isolat bakteri berasal dari bahan klinis yang dibiak, didapatkan 10 jenis bakteri, diantaranya *Citrobacter, Enterobacter, E. coli patogen, Klebsiella sp, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas sp, Shigella sp, Vibrio cholerae* dan *Vibrio parahaemolyticus.* Dari 10 jenis kuman tersebut, diantaranya terdapat 3 jenis kuman terbanyak, yaitu *E. coli* patogen dengan persentasi terbanyak mencapai 48%, diikuti *Klebsiella sp* sebanyak 24% dan *Proteus vulgaris* sebanyak 16%.

 *E. Coli* merupakan anggota dari *Enterobacteriaceae* dan dalam keadaan normal berada di usus. Sejumlah besar dari famili *Enterobacteriaceae* merupakan bakteri patogen pada usus manusia (Salmonella, Shigella, Yersinia). Beberapa jenis lain merupakan flora normal pada saluran pencernaan manusia (Escherichia, Enterobacter, Klebsiella), namun terkadang bakteri ini dapat berhubungan dengan penyakit manusia dan paling sering ditemukan pada kultur feses.

 Pada penelitian Meng *et al*. di Kamboja tahun 2011, didapatkan persentase bakteri dari yang terbanyak adalah *E.coli* (20%), *Salmonella* (13,2%), *Shigella sp* (5,2%) dan *Campylobacter jejuni* (4,7), diikuti oleh berbagai virus dan parasit.30 Penelitian Dianne *et al.* di Padang, Indonesia pada tahun 2011 melaporkan 3 jenis kuman terbanyak, yaitu *E.coli* (51,4%), *Klebsiella* *sp* (16,8%) dan *Enterobacter sp* (15,6%).31 Hasil yang tidak jauh berbeda juga didapatkan di Mozambik, Afrika Timur, pada hasil penelitian Chilaule *et al*. tahun 2016 bakteri terbanyak adalah *E.Coli* (42%), *Shigella sp* dan *Salmonella paratyphi A* (1%).32  Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, hasil penelitian ini memiliki kesamaan dimana bakteri *E. coli* patogen paling sering dijumpai pada kultur feses.

**Profil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik**

Secara keseluruhan respons bakteri terhadap obat antibiotik yang diuji kepekaan di laboratorium FK UKI, sebagian besar antibiotik sudah banyak resisten dengan persentase resistensi diatas 53%. Meskipun begitu, ada beberapa obat antibiotik didapatkan masih sensitif dengan tingkat kepekaan diatas 56% sampai 76,8%, diantaranya *ciprofloxacin* (56,5%), *norfloxacin* (58,1%), *amikacin* (58,7%), *gentamicin* (59,7%), *ceftriaxone* (61,3%), *ceftazidime* (76,8%). Dari 21 obat antibiotik yang diuji, peneliti hanya membandingkan resistensi obat antibiotik golongan *penicillin* (*amoxicillin* dan *ampicillin*) dengan golongan *fluoroquinolone* (*ciprofloxacin* dan *norfloxacin*).

Dasar terjadinya resistensi kuman adalah karena mikroorganisme membuat enzim yang mempunyai sifat menghancurkan aktivitas obat, mengubah sifat permeabilitasnya terhadap obat, mengubah struktur internalnya sehingga bagian yang akan dirusak oleh obat tidak lagi ditemukan. Mikroorganisme mengubah sifat metabolismenya dengan cara membuat jalan atau reaksi yang tidak dapat dihambat oleh obat serta mengeluarkan enzim sehingga metabolisme tetap bisa berjalan walaupun ada gangguan dari obat.31

Kebanyakan resistensi antibiotik terjadi akibat mutasi gen. Mutasi terjadi secara acak, spontan dan tidak tergantung dari adanya antimikroba. Proses mutasi yang dikenal sebagai mutasi tahap tunggal (*single-step mutation*) menyebabkan timbulnya resistensi tingkat tinggi dalam jangka waktu singkat dan cepat. Hal ini dijumpai pada Enterobacter dan Citrobacter spp. yang resisten dengan antibiotik β-lactamase, yang mengakibatkan mutasi di dalam sistem kromosom yang mengkode produksi β-lactamase dalam jumlah yang sangat besar dan dalam waktu yang sangat singkat.39

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik golongan *Penicillin***

 Dari uji kepekaan bakteri terhadap obat antibiotik golongan *penicillin*, didapatkan bahwa *amoxicillin* dan *ampicillin* sudah resisten dengan semua bakteri yang berhasil diisolat, dengan persentase resistensi mencapai 98,9% dan 87,5%.

 Pada Penelitian Mardiastuti *et al*.,33 tahun 2011 di Universitas Indonesia, Jakarta, diperoleh kesamaan dari hasil penelitian bahwa bakteri *E. coli* patogen menurun kepekaannya terhadap obat antibiotik *amoxicillin*, dengan tingkat kepekaan hanya sebesar 11,1%.

 Pada penelitian Dianne *et al*.34 tahun 2008 di Padang, melaporkan tingkat resistensi bakteri terbanyak terhadap obat antibiotik *ampcillin* yaitu *Enterobacter* (71,3%), *E. coli* (65,3%) dan *Klebsiella sp.* (61,7%). Sedangkan tingkat sensitivitasnya sangat kecil yaitu 21,3%, 18,5% dan 20%. Sementara Meng *et al*.30 tahun 2011 di Kamboja, melaporkan hasil yang tidak jauh berbeda, beberapa bakteri resisten terhadap antibiotik *ampicillin*, diantaranya *E. coli* (92%), *Shigella sp.* (78%), *Salmonella* (33%) dan *Campylobacter coli* (22%). Olowe et al., di Nigeria, melaporkan tingkat resistensi bakteri *E. coli* terhadap obat antibiotik *ampicillin* sebesar 86,7%.35

 Berdasarkan peneitian-penelitian di atas, hasil uji kepekaan di penelitian ini memiliki kesamaan bahwa dari seluruh kuman yang diisolat memperlihatkan kepekaan rendah terhadap antibiotik *ampicillin*.

**Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik golongan *Fluoroquinolone***

 Obat antibiotik golongan quinolon yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ciprofloxacin* dan *norfloxacin*. Dari hasil uji kepekaan didapatkan bahwa *ciprofloxacin* dan *norfloxacin* masih sensitif dengan sebagian besar bakteri dan memiliki kepekaan yang lebih baik jika dibandingkan dengan golongan *penicillin*. Persentase resistensi sebesar 43,5% terhadap *ciprofloxacin* dan 41,9% terhadap *norfloxacin*.

 Penelitian yang serupa dilakukan oleh Yenny, dilaporkan bahwa di Indonesia didapatkan beberapa isolat *Campylobacter Jejuni* dan *Vibrio parahaemolyticus* mengalami peningkatan resistensi terhadap *ciprofloxacin* dan *norfloxacin*. Namun untuk sebagian besar bakteri enterik patogen termasuk juga enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) umumnya masih sensitif. Menurut *Food and Drugs Administration* (FDA) Amerika Serikat, Timbulnya resistensi Campylobacter terhadap *fluoroquinolone* didapatkan dari konsumsi ayam yang makanannya dicampur dengan antibiotik agar ternak menjadi gemuk.14 Erikawati et al.,40 melaporkan dari hasil penelitiannya di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang tahun 2010-2014, didapatkan adanya tingkat resistensi yang tinggi (>50%) dari isolat *Staphylococcus aureus* resisten-metisilin (MRSA) yang ditemukan dari spesimen darah terhadap antibiotik *ciprofloxacin*. Pada penelitian Meng et al.,30 didapatkan laporan yang berbeda bahwa resistensi bakteri *E. coli, shigella* dan *salmonella* terhadap antibiotik *ciprofloxacin* yaitu berturut-turut 0%,0% dan 1%, studi ini menunjukkan bahwa kedua antibiotik tersebut masih dapat diandalkan.

 Tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa saja berbeda di setiap wilayah, hal ini dipengaruhi oleh perilaku klinisi dalam pemberian antibiotik, intensitas pemberian antibiotik dan perilaku pasien dalam menggunakan antibiotik.39

**PENUTUP**

**Kesimpulan**

Profil demografi pasien yang dilakukan pemeriksaan kultur feses dan dicatat pada buku register, menunjukkan adanya perbedaan pada jenis kelamin dan golongan usia, laki-laki paling banyak terkena infeksi sejumlah 229 (61,1%) , dan golongan usia terbanyak adalah golongan usia anak sejumlah 184 (49,1%). Frekuensi genus/spesies bakteri terbanyak adalah *e.coli patogen* sejumlah 180 (48%), *Klebsiella sp.* sejumlah 90 (24%) dan *Proteus vulgaris* sejumlah 60 (16%).

 Dari total 21 obat antibiotik yang digunakan, tingkat resistensi terendah diantaranya berturut-turut adalah *ceftazidime* (23,2%), *ceftriaxone* (38,7%), *gentamicin* (40,3%) dan *amikacin* (41,3%). Sedangkan antibiotik dengan tingkat resistensi tertinggi adalah *erythromycin* (99,7%), *imipenem* (99,7%), *amoxicillin* (98,9%) dan *cefpirome* (92,8%).

 *Ciprofloxacin* dan *norfloxacin* merupakan antibiotik golongan *fluoroquinolone*, menunjukkan kepekaan yang lebih baik dengan tingkat resistensi 43,5% dan 41,95%, dibandingkan dengan *amoxicillin* dan *ampicillin* yang termasuk antibiotik golongan *penicillin* mencapai 98,9% dan 87,5%. Perbedaan tingkat resistensi ini disebabkan oleh intensitas pemaparan antibiotik dan kemampuan bakteri dalam mengembangkan perubahan struktur bakteri (misalnya, PBP) sebagai dasar mekanisme resistensi pada antibiotik golongan *penicillin*. Sedangkan antibiotik golongan *fluoroquinolone* memiliki spektrum lebih luas dibandingkan dengan *penicillin*.2, 31

**Saran-saran**

Lebih memperhatikan kelengkapan pencatatan, agar data dan keterangan lebih lengkap guna mempermudah penelitian selanjutnya, seperti jenis kelamin dan usia spesifik, serta perlu dilakukan penelitian kepekaan yang berkala dan berkelanjutan dengan tujuan mengetahui perubahan profil kepekaan bakteri terhadap antibiotik.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Pramana IMD, Manopo JI, Wilar R. *Pola kuman berdasarkan pewarnaan Gram pada tinja anak dengan diare di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou*. Jurnal Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. Manado. 2014.
2. Jawetz, Melnick, Adelberg, Brooks GF. Bakteriologi. *Mikrobiologi Kedokteran*. Ed. 25. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2013;151-383.
3. Cowan K, Talaro KP. Infectious Diseases Affecting The Gastrointestinal Tract. *Microbiology A Systems Approach*. Ed. 2. New York: McGraw-Hill, 2009;686-710.
4. Gillisipe S, Bamford K. *Mikrobiologi Medis dan Infeksi*. Jakarta: Erlangga Medical Series, 2007;10-22.
5. *Peran mikroflora saluran cerna pada kesehatan saluran cerna*. [www.idai.or.id](http://www.idai.or.id) diakses pada tanggal 11 November 2017.
6. Rubio R, Jofre A, Martin B, Aymerich T, Garriga M. *Characterization of lactic acid bacteria isolated from infant faeces as potential probiotic starter cultures for fermented sausages*. Medical Journal. Elsevier. Girona. 2014;303-311.
7. Dallal MMS, Davoodabadi A, Abdi M, Hajiabdolgabhi M, Yazdi MKS, Douraghi M, Bafghi SMT. *The inhibitory effect of Lactobacillus plantarum and Lb. Fermentum isolated from the feces of healthy infants against non-fermentative bacteria causing nosocomial infections*. New Microbes and New Infection. Medical Journal. Tehran. 2016;3-5
8. Hoyles L, Honda H, Logan NA, Halket G. La Ragione RM, McCartney AL. *Recognition of greater diversity of Bacillus species and related bacteria in human faece*s. Medical Journal. Elsevier. 2011.
9. Firmansyah A. *Terapi probiotik dan prebiotik pada penyakit saluran cerna anak*. Sari Pediatri. 2001;2(4)210-4.
10. Negara KS. *Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotika Rasional Untuk Mencegah Resistensi Antibiotika DI RSUP Sanglah Denpasar: Studi kasus Infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*. Jurnal Kedokteran Denpasar. 2014.
11. Utami ER. *Antibiotika, resistensi, dan rasionalitas terapi*. Jurnal Ilmiah Saintek Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang. 2011;191-8.
12. World Health Organization. *Antimicrobial resistance: Global report on surveillance*. 2014;1-5.
13. Soleha TU*. Uji Kepekaan terhadap Antibiotik.* Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. Lampung. 2015;5(9):119-23.
14. Yenny, Herwana E. *Resistensi dari bakteri enterik: aspek global terhadap antimikroba*. Jurnal Kedokteran Universitas Trisakti. Jakarta. 2007;26(1):46-54.
15. Kiswaluyo. *Pola Pemberian Antibiotik di Puskesmas Sukorambi, Rambipuji Periode 17 Okober – 26 November 2011*. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember. Jember. 2011;151-154.
16. Sears BW, Spear L, Saenz R. Pendahuluan Intisari Mikrobiologi. *Intisari Mikrobiologi & Imunologi*. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC, 2011;1,10,97.
17. Bennet PN, Brown MJ, Sharma P, Farrington. Antibacterial Drugs. *Clinical Pharmacology*. Ed. 11. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2012;173.
18. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Obat Kemoterapetik. *Farmakologi Dasar & Klinik.* Vol.2. Ed. 12. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2013;892-939.
19. Goodman, Gilman. Kemoterapi Penyakit Mikrobial. *Dasar Farmakologi Terapi*. Vol. 3. Ed. 10. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2012;1117-214.
20. Anorital, Andayasari L. *Kajian Epidemiologi Penyakit Infeksi Saluran Pencernaan yang Disebabkan Oleh Amuba di Indonesia*. Media Litbang Kesehatan. 2011.
21. Tian p, Xu B, Sun H, Li X, Li Z, Wei P*. Isolation and Gut Microbiota Modulation of Antibiotic-Resistant Probiotics From human Feces*. Article In Press. Elsevier. China. 2014;1-7.
22. Tulumoglu S, Yuksekdag ZN, Beyatli Y, Simsek O, Cinar B, Yasar E*. Probiotic Properties of Lactobacilli Species Isolated from Children’s Feces*. Elsevier. Denizili. 2013;36-42.
23. Fithria RF, Di’fain AR. *Rasionalitas Terapi Antibiotik Pada Pasien Diare Akut Anak Usia 1-4 Tahun di Rumah Sakit Banyumanik Semarang Tahun 2013*. Jurnal Farmasi Universitas Wahid Hasyim. Semarang. 2015;12(2):197-208.
24. Riset kesehatan dasar. 2007. Diakses pada tanggal 20 November
25. Kotloff KL, Plat-Mills JA, Nasrin D, *et al*. *Global Burden of Diarrheal diseases among children in Developing Countries: Incidence,etiology, and Insights From New Molecular Diagnostic Techniques*. Summary of Workshop. Elsevier. Baltimore. 2017.
26. Sugihanto E. E*tiologi Diare Akut Infektif di Puskesmas Mranggen dan Karangawen Kabupaten Demak*. Semarang. 2006.
27. Chi C, Liao L, Ho C, et al. *Epidemiology, Clinical Features, and Microbiology of Patients with Diarrhea in Community Clinics*. Medical Journal. Elsevier. Taiwan. 2017.
28. Bellido-Blasco JB, Arnedo-Pena A*. Epidemiology of Infectious Diarrhea*. Medical Journal. Elsevier. Castellon. 2011;569-580.
29. Qu M, Deng Y, Zhang X, et al. *Etiology of Acute Diarrhea due to Enteropathogenic Bacteria in Beijing*, China. Journal of Infection. Elsevier. Beijing. 2012;(65):214-22.
30. Meng CY, Smith LB, Bodhidatta L, *et al.* *Etiology of Diarrhea in Young Children and Patterns of Antibiotic Resistance in Cambodia*. Medical Journal. NCBI. Cambodia. 2011; 331-4.
31. ]Jurnalis YD, Sayoeti Y, Aslinar. *Pola resistensi kuman penyebab diare terhadap antibiotika*. Artikel Penelitian. Padang. 2009;41-5.
32. Chilaule JJ, Moaine-Cossa I, Cassocera M, et al. *Etiology of Diarrheal Disease in Children From 0 to 14 Years Old Admitted in Hospital Geral Mavalane, Mozambique*. Medical Journal. International Journal of Infectious Disease Mozambique. 2016;295.
33. Mardiastuti HW, Ningsih I, Adieb A. *Resistance patterns of microbes isolated from gastrointestinal tract*. Jurnal Mikrobiologi Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 2011;105-8.
34. Nguyen TV, Van PL, Huy CL, et al. *Etiology and Epidemiology of diarrhea in Children in Hanoi, Vietnam*. Medical Journal. Elsevier. Hanoi. 2005.
35. Olowe OA, Okanlaawon BM, Olowe RA, Olayemi AB*. Antimicrobial resistant pattern of Escherichia coli from human clinical samples in Osogbo, south western Nigeria*. African Journal of Microbiology Research. Academic Journals. Osogbo. 2008;2:8-11.
36. Dwiprahasto I*. Kebijakan untuk meminimalkan risiko terjadinya resistensi bakteri di unit perawatan intensif rumah sakit*. Jurnal Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2005;8(4):177-80.
37. Nurmala, Virgiandhy IGN, Andriani, Liana DF*. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap antibiotik di RSU dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013*. Jurnal Kedokteran Universitas Tanjung Pura. Pontianak. 2015;3(1):21-27.
38. Brauer R, Ruigómez A, Downey G, Bate A, Garcia Rodriguez L, Huerta C et al. *Prevalence of antibiotic use: a comparison across various European health care data sources. Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Medical Journal. London. 2015;25:11-20.
39. Iswara A*. Pola sensitivitas Escherichia coli terhadap antibiotik Metronidazole*. 2nd University Research Coloquium. Semarang. 2015;273-4.
40. Erikawati D, Santosaningsih D, Santoso S*. Tingginya prevalensi MRSA pada isolat klinik periode 2010-2014 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang*. Indonesia. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2016;29(2):149-56.
41. Maza LM, PezzloMT, Baron EJ. Color Atlas of Diagnostic Microbiology. St.. Louis: 1997;107-10