

POLA KEPEKAAN ISOLAT BAKTERI AEROB PADA KONJUNGTIVITIS TERHADAP ANTIBIOTIK TERPILIH DI POLIKLINIK MATA RSUD ULIN BANJARMASIN

Tri Utami Atmawati¹, M. Ali Faisal², Rahmiati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.

²Poliklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin.

³Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.

Email korespondensi: triutami22213@gmail.com

Abstract: *Bacterial conjunctivitis is a conjunctiva inflammation that caused by bacterial. This disease including to the most ten diseases of ophthalmology polyclinic at RSUD Ulin Banjarmasin; however there is no data given on the sensitivity pattern to antibiotic. The aim to this reaserch was to assess aerob bacterial sensitivity patterns cause conjunctivitis to topical antibiotic. This research used descriptive method with cross-sectional study. The result with 21 samples isolate bacteria demonstrated that aerob bacterial sensitivity patterns to tobramycin (100%), to gentamicin (80,95%), to polymixin (80,95%), to ofloxacin (61,90%), to levofloxacin (61,90%), to chloramphenicol (42,86%); resistance to chloramphenicol (23,80%), to ofloxacin (9,52%), and to levofloxacin (9,52%). Based on the result, it can be concluded that tobramycin has the highest sensitivity pattern, followed by gentamicin, polymixin, ofloxacin, and levofloxacin. However chloramphenicol has the smallest sensitivity pattern.*

Keywords: *bacterial conjunctivitis, sensitivity patterns, antibiotic, ophthalmology polyclinic*

Abstrak: **Konjungtivitis bakteri merupakan suatu peradangan pada konjungtiva yang disebabkan oleh bakteri.** Penyakit ini masih termasuk di dalam sepuluh besar penyakit yang ada di poliklinik mata RSUD Ulin Banjarmasin dan belum ada data pada kepekaan isolate terhadap terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kepekaan isolat bakteri aerob penyebab konjungtivitis terhadap antibiotik topikal. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan *crosssectional*. Hasil penelitian dengan jumlah 21 sampel isolat bakteri didapatkan gambaran pola kepekaan bakteri aerob sensitive terhadap tobramisin (100%), gentamisin (80,95%), polimiksin (80,95%), ofloksasin (61,90%), levofloksasin (61,90%), dan kloramfenikol (42,86%); resisten terhadap kloramfenikol (23,80%), ofloksasin (9,52%), dan levofloksasin (9,52%). Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tobramisin merupakan antibiotik dengan kepekaan tertinggi, diikuti gentamisin, polimiksin, ofloksasin, dan levofloksasin. Sedangkan kloramfenikol memiliki kepekaan terendah.

Kata-kata kunci: konjungtivitis bakteri, pola kepekaan, antibiotik, poliklinik mata

PENDAHULUAN

Konjungtivitis adalah peradangan pada konjungtiva dan merupakan penyakit mata yang paling umum di dunia.^{1,2} Salah satu faktor pendukung penyebab terjadinya penyakit ini adalah karena lokasi dari konjungtiva yang langsung berhubungan dengan udara disekitar sehingga sering terpajan oleh banyak mikroorganisme dan faktor-faktor lingkungan lain yang mengganggu.^{3,4}

Konjungtivitis dapat disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, ataupun alergi. Konjungtivitis bakteri umumnya terjadi pada semua umur, baik dengan gejala khas berupa mata merah bersekret purulen pada anak-anak ataupun orang dewasa.⁵⁻⁸

Adapun bakteri yang dapat menyebabkannya antara lain *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria kochii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydia trachomatis*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella*, dan spesies dari *Achinetobacter*.⁹

Konjungtivitis dapat dijumpai di seluruh dunia, pada berbagai ras, usia, jenis kelamin, dan strata sosial. Total kasus konjungtivitis dan gangguan lain pada konjungtiva di Indonesia pada tahun 2009 sebesar 73% dengan konjungtivitis bakteri merupakan gangguan yang paling sering, yaitu 80%. Konjungtivitis juga termasuk dalam 10 besar penyakit rawat jalan terbanyak pada tahun 2009.¹⁰

Konjungtivitis secara umum termasuk didalam sepuluh besar penyakit mata yang ada di Poliklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin. Data konjungtivitis di Poliklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2013 sebanyak 1029 kasus, tahun 2014 sebanyak 273 kasus, dan tahun 2015 sebanyak 483 kasus. Data pada bulan Januari hingga Mei 2016 ada 145 kasus konjungtivitis.¹¹

Pengobatan konjungtivitis bakteri adalah dengan menggunakan antibiotik topikal.¹² Antibiotik yang umumnya

digunakan adalah gentamisin, kloramfenikol, eritromisin, tobramisin, basitrasin, levofloksasin, ofloksasin, siprofloksasin, dan polimiksin.^{13,14} Laporan penelitian yang dilakukan oleh Sthapit PR *et.al* (2011) menyebutkan bahwa dari beberapa antibiotik yang diuji pada penelitiannya, ada beberapa antibiotik yang masih memberikan efek sensitif terhadap bakteri penyebab konjungtivitis yaitu gatifloksasin, ofloksasin, kloramfenikol, gentamisin, dan siprofloksasin. Disebutkan juga bahwa kloramfenikol dan gentamisin merupakan antibiotik yang paling efektif digunakan, dikarenakan memiliki efek samping yang minimal dan aman digunakan pada anak-anak.¹⁵

Laporan penelitian yang dilakukan oleh Tesfayel T *et.al* menyebutkan bahwa pada bakteri Gram positif yang paling banyak diisolasi lebih sensitif terhadap siprofloksasin dan vankomisin, sedangkan bakteri Gram negatifnya lebih sensitif terhadap amikasin dan siprofloksasin.¹⁶

Penelitian yang dilakukan di Ethiopia Utara oleh Shiferaw B *et.al* disebutkan bahwa semua bakteri Gram positif rentan terhadap vankomisin. Beberapa antibiotik yang telah resisten terhadap bakteri Gram negatif pada penelitian tersebut yaitu norfloksasin, seftriakson, dan siprofloksasin.¹⁷

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Abdullah *et.al* menyebutkan bahwa antibiotik yang telah resistensi terhadap bakteri gram positif yaitu sefiksim, doksisisiklin, kotrimoksazol, ampisilin, siprofloksasin, sefadrin, sefuroksim, fosfomisin, seftriakson, sefotaksim, dan vankomisin.¹⁴ Resistensi antibiotik masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang masih sering terjadi. Hal ini terjadi ketika strain bakteri dalam tubuh manusia menjadi resisten terhadap antibiotik yang bisa dikarenakan penggunaan antibiotik yang salah.¹⁸

Pasien konjungtivitis yang datang berobat ke RSUD Ulin Banjarmasin

selama ini diobati dengan antibiotik gentamisin, tobramisin, levofloksasin, ofloksasin, dan polimiksin. Selama ini belum ada penelitian tentang identifikasi bakteri dan pola kepekaan isolat bakteri aerob penyebab konjungtivitis. Oleh karena itu, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pola kepekaan isolat bakteri aerob pada konjungtivitis terhadap antibiotik yang sering digunakan di Bagian Mata RSUD Ulin Banjarmasin, yaitu gentamisin, tobramisin, levofloksasin, ofloksasin, polimiksin, dan kloramfenikol.¹¹

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan rancangan studi *Cross Sectional*. Polulasi dalam penelitian ini adalah seluruh isolat bakteri yang telah diisolasi dan berasal dari swab konjungtiva pasien yang telah didiagnosis oleh dokter spesialis mata di RSUD Ulin menderita konjungtivitis bakteri. Sampel yang digunakan adalah isolat bakteri yang berasal dari swab konjungtiva pasien yang telah didiagnosis oleh dokter spesialis mata di RSUD Ulin menderita konjungtivitis bakteri dan telah tumbuh pada media agar darah. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*.

Bahan penelitian yang digunakan isolat bakteri yang berasal dari swab konjungtiva pasien yang didiagnosis menderita konjungtivitis bakteri oleh dokter spesialis mata di Poliklinik RSUD Ulin Banjarmasin yang telah ditanam dan tumbuh pada media agar darah, agar cokelat, dan media *Mac Conkey*. Bahan lainnya yang digunakan adalah agar darah, agar *Mueller Hinton*, *Brain Heart Infusion* (BHI), aquades steril, kapas lidi steril, *handscoon*, masker, dan disk antibiotik gentamisin 10 µg, tobramisin 10 µg, levofloksasin 5 µg, ofloksasin 5 µg, polimiksin 300 U dan kloramfenikol 30 µg. Alat yang digunakan adalah tabung reaksi, lampu bunsen, ose steril, pipet

tetes, laminary flow, kulkas, termos es, caliper, dan petri disk.

Variabel utama dalam penelitian ini adalah pola kepekaan isolat bakteri aerob pada konjungtivitis terhadap antibiotik terpilih.

Kontaminasi alat dan bahan penelitian dikendalikan dengan melapisi alat dan bahan penelitian dengan aluminium foil serta melakukan sterilisasi basah dan kering pada semua bahan yang digunakan pada pengambilan dan penyimpanan sampel. Sterilisasi basah dilakukan dengan menggunakan autoklaf yang dipanaskan pada suhu 121°C selama 15 menit. Sterilisasi kering dilakukan dengan menggunakan lampu bunsen atau menggunakan oven. Pencegahan kontaminasi dilakukan dengan bekerja secara aseptis selama isolasi, penanaman, dan pemeriksaan. Suhu dan kelembaban dari lingkungan dan penyimpanan dikendalikan dengan memasukkan tabung reaksi yang berisi sampel isolat bakteri penelitian kedalam termos es selama pengambilan sampel sampai ke laboratorium. Suhu penyimpanan dikendalikan dengan cara memasukkan tabung reaksi yang berisi sampel penelitian kedalam inkubator dengan menggunakan suhu 37°C selama proses inkubasi. Waktu pemeriksaan sampel yang melampaui batas akan menyebabkan pertumbuhan bakteri yang tidak dikehendaki. Hal ini dikendalikan melalui pemeriksaan sampel kurang dari 24 jam setelah sampel diambil.

Pasien yang telah didiagnosis menderita konjungtivitis bakteri oleh dokter spesialis mata di Poloklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin akan diminta menjadi subjek penelitian setelah sebelumnya dijelaskan mengenai tujuan dan prosedur penelitian. Pasien menjadi subjek penelitian apabila pasien setuju dan telah menandatangani *informed consent*. Kemudian dilakukan swab konjungtiva pada mata pasien tersebut. Hasil dari swab komjungtiva kemudian dimasukkan ke dalam tabung atau media perantara dan dimasukkan ke dalam termos es untuk

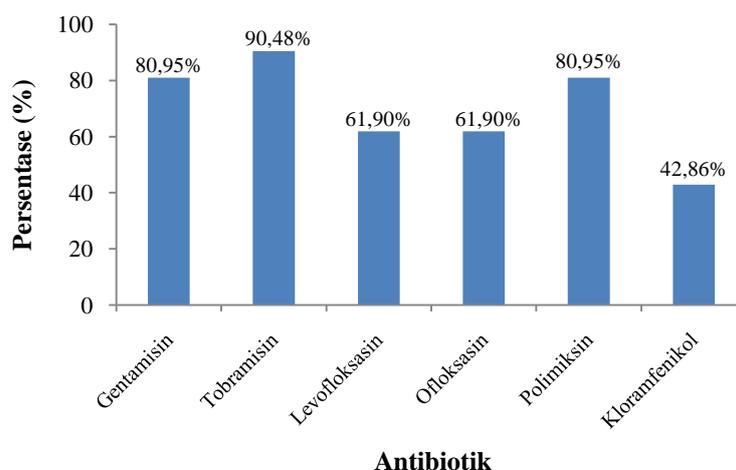
selanjutnya dibawa ke laboratorium. Setelah itu dilakukan penanaman dan pembiakkan pada media agar darah Mac Conkey dengan suhu 37°C selama 18-24 jam. Koloni bakteri yang telah tumbuh kemudian diidentifikasi jenis bakterinya dan dilakukan tes kepekaan terhadap antibiotik. Tes kepekaan antibiotik dilakukan dengan menggunakan metode kirby bauer pada media agar *Mueller Hinton*. Cara pengerjaannya adalah dengan Memilih koloni bakteri yang akan diuji dengan mengambilnya dari media pertumbuhan 24 jam pada agar menggunakan ose yang telah disterilkan terlebih dahulu. Kemudian disuspensikan kedalam 0,5 ml BHI cair, dan diinkubasi selama 5-8 jam pada suhu 37°C. Suspensi tersebut ditambah dengan aquades steril sampai mendapatkan kekeruhan sesuai dengan standar Mc. Farland I atau konsentrasi bakteri 3×10^8 CFU/ml (CFU=Colony Forming Unit). Setelah itu, ambil kapas lidi steril dan dicelupkan kedalam suspensi bakteri lalu ditekan-tekan pada dinding tabung sehingga kapas tersebut tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media *Mueller Hinton* hingga rata dan biarkan selama 5 menit. Selanjutnya masing-masing disk antibiotik diletakkan diatas media

tersebut dan diinkubasi selama 19-24 jam pada suhu 37°C. Setelah 19-24 jam, diameter zona radikal yang telah terbentuk pada media *Mueller Hinton* tersebut diukur menggunakan caliper.

Data dianalisis secara deskriptif dan dibandingkan dengan standar CLSI M100-S26 2016 dan dilihat apakah hasilnya tergolong sensitif, intermediet, atau resisten, kemudian dihitung persentase dari hasil pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai pola kepekaan isolat bakteri aerob pada konjungtivitis terhadap antibiotik terpilih di Poliklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin telah dilakukan selama periode Agustus-Oktober 2016 dengan jumlah sampel 21 isolat bakteri aerob. 21 sampel isolat bakteri aerob tersebut telah diidentifikasi jenis bakterinya dan didapatkan 5 jenis bakteri, yaitu *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus sp.*, dan *Escherichia coli*. Persentase hasil uji pola kepekaan isolat bakteri aerob terhadap antibiotik terpilih dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1 Persentase Sensitif pada Antibiotik Terpilih terhadap Isolat *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus sp.*, dan *Escherichia coli*.

Gambar 1 menunjukkan bahwa dari 21 sampel isolat bakteri, tobramisin merupakan antibiotik dengan kepekaan sensitif tertinggi yaitu sebanyak 19 sampel (90,48%) pada isolat bakteri penyebab konjungtivitis. Gentamisin berada di urutan kedua dengan kepekaan sensitif sebesar 80,95% atau sebanyak 17 sampel isolat bakteri, diikuti oleh polimiksin yaitu sebanyak 17 sampel (80,95%) di urutan ketiga, kepekaan sensitif sebesar 61,90% atau 13 sampel dimiliki oleh ofloksasin pada urutan keempat dan 61,90% pada urutan kelima sebanyak 13 sampel adalah levofloksasin, serta yang berada pada urutan terendah tingkat kepekaan sensitifnya terhadap isolat bakteri penyebab konjungtivitis adalah kloramfenikol yaitu sebesar 42,86% atau sebanyak 9 sampel.

Kepekaan yang tinggi terhadap tobramisin dan gentamisin dikarenakan antibiotik tersebut memang aktif terhadap organisme Gram positif dan Gram negatif. Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein pada bakteri melalui penambahan aminoglikan pada reseptor protein spesifik di subunit 30S ribosom bakteri yang kemudian akan menghasilkan protein nonfungsional.¹⁹ Penambahan aminoglikan ini juga berdampak pada pemecahan polisom menjadi monosom yang tidak dapat menyintesis protein, sehingga proses sintesis protein pada bakteri tersebut saat akan bereplikasi tidak dapat terjadi.²⁰ Polimiksin juga menunjukkan pola kepekaan sensitif yang tinggi terhadap semua isolat bakteri aerob karena polimiksin bekerja dengan cara melekatkan zatnya pada membran sel bakteri sehingga menyebabkan destabilisasi dan kerusakan membran di luar dan di dalam sel bakteri tersebut. Polimiksin juga mengikat dan menginaktifkan endotoksin bakteri.²¹ Sedangkan levofloksasin dan ofloksasin antibiotik ini bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat yaitu dengan cara menghambat replikasi DNA bakteri.²⁰

Kloramfenikol yang memiliki pola kepekaan sensitif yang cukup rendah ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein dari suatu bakteri. Senyawa ini berikatan secara reversibel pada subunit 50S ribosom bakteri dan menghambat tahapan peptidil transferase dalam sintesisnya.²¹

Perbedaan hasil uji pola kepekaan isolat bakteri aerob pada konjungtivitis terhadap antibiotik terpilih dengan penelitian-penelitian sebelumnya dapat terjadi karena perbedaan jumlah sampel, lama penelitian, lokasi penelitian, dan resistensi terhadap antibiotik tertentu. Perbedaan jenis antibiotik yang sering digunakan di masing-masing wilayah akan menghasilkan pola kepekaan yang berbeda.

Resistensi terhadap antibiotik dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain karena penggunaan antibiotik dan pasien itu sendiri. Penggunaan antibiotik yang irasional, seperti pemberian yang terlalu singkat, dosis yang tidak tepat, penggunaan antibiotik secara terus-menerus dan ketidaksesuaian dengan bakteri penyebab dapat meningkatkan resistensi suatu bakteri terhadap antibiotik. Sementara itu, pasien yang sering menggunakan antibiotik untuk mengobati sendiri penyakit yang dideritanya tanpa resep dokter akan meningkatkan intensitas paparan bakteri terhadap antibiotik, sehingga cenderung meningkatkan resistensi bakteri tersebut.²²

Hasil penelitian yang menunjukkan kepekaan tobramisin sebesar 90,48% dapat menjadi indikasi tobramisin sebagai obat pilihan pertama (*first line drug*) untuk terapi konjungtivitis bakteri. Gentamisin atau polimiksin dapat digunakan sebagai pilihan kedua dalam terapi konjungtivitis bakteri, dimana penelitian ini menunjukkan bahwa gentamisin ataupun polimiksin memiliki kepekaan sebesar 80,95%. Ofloksasin atau levofloksasin dapat dijadikan sebagai obat pilihan ketiga karena memiliki kepekaan masing-masing sebesar 61,90%.

Perlu dilakukan peninjauan ulang terhadap kloramfenikol dalam kebijakan penggunaan antibiotik ini untuk terapi konjungtivitis bakteri, dikarenakan berdasarkan hasil penelitian ini, antibiotik tersebut memiliki kepekaan yang cukup rendah, yaitu sebesar 42,86% atau hanya 9 dari 21 sampel isolat bakteri yang sensitif, juga terdapat sebanyak 5 sampel isolat bakteri yang telah resisten serta 7 sampel isolat bakteri yang bersifat intermediet terhadap kloramfenikol. Penggunaan antibiotik dengan kepekaan yang cukup rendah tersebut untuk terapi konjungtivitis bakteri tidak akan cukup kuat untuk menghentikan infeksi yang telah terjadi pada pasien.

Keterbatasan penelitian ini adalah hasil penelitian ini tidak dapat digeneralisasikan di Kota Banjarmasin, karena masih kurangnya jumlah sampel isolat bakteri tersebut. Jumlah sampel yang tidak mencukupi ini disebabkan karena penelitian ini hanya dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin yang merupakan rumah sakit tipe A sehingga sangat sedikit kasus konjungtivitis bakteri dan waktu dalam pengumpulan sampel yang singkat. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama sehingga akan diperoleh hasil yang nantinya dapat digeneralisasikan di Kota Banjarmasin. Selain itu, penelitian ini juga dapat dilakukan di sarana kesehatan tingkat pertama, dimana kasus konjungtivitis bakteri masih banyak, sehingga akan didapatkan jumlah sampel yang mencukupi.

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pola kepekaan isolat bakteri aerob pada konjungtivitis terhadap antibiotik terpilih di Poliklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin periode Agustus-Oktober 2016 dapat ditarik beberapa kesimpulan yaitu: bakteri aerob penyebab konjungtivitis sensitif terhadap tobramisin

(90,48%), gentamisin (80,95%), polimiksin (80,95%), ofloksasin (60,90%), levofloksasin (60,90%), dan kloramfenikol (42,86%); resisten terhadap kloramfenikol (23,81%), ofloksasin (9,52%), dan levofloksasin (9,52%); serta tobramisin merupakan antibiotik dengan kepekaan tertinggi, diikuti gentamisin, polimiksin, ofloksasin, dan levofloksasin. Kloramfenikol memiliki kepekaan terendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vaughan dan Asbury. Oftalmologi Umum. Edisi 17. Jakarta: EGC; 2012.
2. Tarabishy AB and Jeng BH. Bacterial conjunctivitis: a review for internist. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2008;75:507-5012.
3. Illyas S. Ilmu Penyakit Mata. Edisi 2. Cetakan Ke Tujuh. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010.
4. Cochereau I, Meddeb-Ouertani A, Khairallah M, Amraoui A, Zaghoul K, et al. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children. The British Journal of Ophthalmology.2007;91(4):465-469.
5. Batterbury M, Bowling B and Murphy C. Ophthalmology An Illustrated Colour Text. Edition 3. China: Elsevier Churchill Livingstone.2009.
6. Jawetz, Melnick and Adelberg. Mikrobiologi Kedokteran Edisi 25. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010.
7. John E. Bacterial conjunctivitis. State University of New York–Upstate Medical University. New York : A Publication of BMJ Publishing Group.2010;82(6):665-666.
8. Smith and Waycaster. Estimate of the direct and indirect annual cost of bacterial conjunctivitis in the united states. Journal of BioMed. 2009;9:45-53.

9. Lolowang M, Porotu'o J dan Rares F. Pola bakteri aerob penyebab konjungtivitis pada penderita rawat jalan di Balai Kesehatan Mata Masyarakat Kota Manado. Manado: Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. 2013.
10. Kemenkes RI. 10 Besar Penyakit Rawat Jalan Tahun 2009. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009.2010.
11. Bagian Rekam Medik Poliklinik Mata RSUD Ulin Banjarmasin. Data Rekam Medik Tahun 2013 Hingga 2015.
12. Rubio EF, Urcelay JL and Rodriguez TC. The antibiotic resistance pattern of conjunctival: a key for designing a cataract surgery prophylaxis. Ophthalmic Institute Laboratory Department of Ophthalmology. 2009;23:1321-1328.
13. Tampi GG. Rasionalitas penggunaan antibiotika dalam penatalaksanaan konjungtivitis di bagian mata RSUP DR. Karyadi Semarang tahun 2010. 2010.
14. James HJ and Mary JF. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*.2009;49:1749-1755.
15. Sthapit PR, Tuladhar NR, Marasini S, Khoju U, and Thapa G. Bacterial conjunctivitis and use of antibiotics in dhulikhel hospital. *Kathmandu Univ Med Journal*. 2011;34(2):69-72.
16. Tesfaye T, Beyene G, Gelaw Y, Bakele S, and Saravanan M. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility pattern of external ocular infections in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*. 2013;1(1): 13-20.
17. Shiferaw B, Gelaw B, Assefa A, Assefa Y and Addis Z. Bacterial isolates and their antimicrobial susceptibility pattern among patients with external ocular infections at Borumeda hospital, Northeast Ethiopia. Ethiopia: Department of Medical Microbiology, School of Biomedical and Laboratory sciences. *Biomed Central*. 2015.15;103:1-8.
18. Abdullah FE, Khan MI and Waheed S. Current pattern of antibiotic resistance of clinical isolates among conjunctival swabs. *Pak J Med Sci*.2013;29 (1):81-84.
19. Mitrea LS. *Pharmacology*. Canada: Natural Medicine Books.2008:53.
20. Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2008:585-586.
21. Katzung BG,MD,PhD. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 10*. Jakarta: EGC; 2010.
22. Lin J, Nishino K, Roberts MC, Tolmasky M, Aminov RI and Zhang L. Mechanisms of antibiotic resistance. *Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka, Japan*. 2015;6(34):1-3.

