POLA KEPEKAAN ISOLAT BAKTERI AEROB PADA RHINOSINUSITIS KRONIS

Tinjauan Terhadap Penderita Dewasa di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin Periode Juni – Agustus Tahun 2016

Alvin Saputra[1], Nur Qamariah[2], Nur Muthmainah[3]

[1]Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.
[2]Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin.
[3]Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

Email koresspondensi: alvienzsaputra@gmail.com

Abstract: Chronic rhinosinusitis is an inflammation of the sinus mucosa caused by viruses or bacteria. *Needed research on antibiotic susceptibility of the bacteria that cause chronic rhinosinusitis targeted antibiotics. The purpose of this study was to determine the sensitivity of some selected antibiotics against bacteria of different causes of chronic rhinosinusitis at the Department of Otolaryngology Ulin General Hospital Banjarmasin. This is a descriptive study with cross sectional approach using diffusion method of Kirby-Bauer zone of inhibition was then compared with standard antibiotics against bacterial antibiotic inhibition zone according to CLSI 2016. The sample in this study were all patients with chronic rhinosinusitis who come for treatment to the Department of Otolaryngology Ulin General Hospital and Moch. Ansari Saleh General Hospital Banjarmasin in the period from June to August 2016. Obtained from 12 samples, 6 samples of Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis 10 samples, 1 sample Eschirechia coli and 1 sample Bacillus sp. Staphylococcus aureus showed the highest sensitivity to antibiotics cefixime, cefuroxime, ciprofloxacin and clindamycin 66,6%, and the lowest amoxicillin clavulanate 50%. Staphylococcus epidemidis showed the highest sensitivity to the antibiotic cefuroxime and clindamycin 100%, cefixime 50% and the lowest amoxicillin clavulanate and cefuroxime 25%. Escherichia coli showed the highest sensitivity to the antibiotic amoxicillin clavulanate and cefixime 100%, and the lowest cefuroxime, ciprofloxacin, and clindamycin 0%. Bacillus sp showed the highest sensitivity to the antibiotic cefuroxime, ciprofloxacin, and clindamycin 100% in the lowest 0% for amoxicillin and cefixime.*

Keywords *: chronic rhinosinusitis, sensitivity test , antibiotics*

Abstrak: Rhinosinusitis kronis adalah peradangan pada mukosa sinus yang disebabkan oleh virus atau bakteri. Perlu adanya penelitian tentang kepekaan antibiotik terhadap kuman penyebab rhinosinusitis kronis agar pemberian antibiotik tepat sasaran. Dengan demikian, tujuan penelitian ini untuk mengetahui kepekaan beberapa antibiotik terpilih terhadap kuman penyabab rhinosinusitis kronis di Bagian THT RSUD Ulin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. Penelitian ini bersifat observasional dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan metode difusi *Kirby-Bauer* kemudian dibandingkan zona hambat antibiotik terhadap bakteri dengan standar zona hambat antibiotik menurut CLSI 2016. Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien rhinosinusitis kronis yang datang berobat ke Bagian THT RSUD Ulin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin pada periode Juni - Agustus 2016. Dari 12 sampel didapatkan, 6 sampel *Staphylococcus aureus*, 4 sampel *Staphylococcus epidermidis*, 1 sampel *Eschirechia coli* dan 1 sampel *Bacillus sp*. *Staphylococcus aureus* menujukkan kepekaan tertinggi terhadap antibiotik sefiksim, sefuroksim, siprofloksasim, dan klindamisin sebesar 66,6% serta yang terendah yakni amoksisilin klavulanat sebesar 50%. *Staphylococcus epidermidis*

menujukkan kepekaan tertinggi terhadap antibiotik sefuroksim dan klindamisin sebesar 100%, sefiksim 50% serta yang terendah amoksisilin klavulanat dan sefuroksim sebesar 25%. *Eschirechia coli* menunjukkan kepekaan tertinggi terhadap antibiotik amoksisilin klavulanat dan sefiksim 100% serta terendah sefuroksim, siprofloksasim dan klindamisin 0%. *Bacillus sp* menunjukkan kepekaan tertinggi terhadap antibiotik sefuroksim, siprofloksasim, dan klindamisin sebesar 100% serta terendah amoksisilin klavulanat dan sefiksim 0%.

Kata-kata kunci : rhinosinusitis kronis, uji kepekaan, antibiotic

PENDAHULUAN

Rhinosinusitis didefinisikan sebagai kondisi inflamasi yang melibatkan *sinus maxillaris, frontalis, sphenoidalis, dan ethmoidalis*, yaitu empat struktur sinus yang mengelilingi cavum nasal.[1] Rhinosinusitis timbul bila terjadi peradangan pada mukosa sinus paranasalis, biasanya disebabkan oleh alergi atau infeksi virus. Peradangan menyebabkan edema mukosa, produksi mukus yang terlalu banyak, dan pertumbuhan bakteri yang berlebihan. Rhinosinusitis dibagi menjadi tiga yaitu rhinosinusitis akut, subakut, atau kronis.[2]

Secara epidemiologi menunjukkan bahwa penyakit rhinosinusitis kronis dianggap salah satu penyebab gangguan kesehatan tersering di dunia. Secara global, survei tentang prevalensi penyakit rhinosinusitis menyebutkan bahwa rhinosinusitis kronis mempengaruhi 15.5% dari total penduduk di wilayah Amerika Serikat. Kondisi ini menduduki peringkat kedua diantara semua penyakit kronis.[3]

Penyakit rhinosinusitis kronis di Indonesia merupakan salah satu diagnosis paling umum pada dokter layanan primer dan menduduki peringkat kelima dalam pemberian resep antibiotik. Rhinosinusitis kronis terjadi pada 1 dari 7 orang setiap tahunnya.[1] Data dari DEPKES RI tahun 2003 menyebutkan bahwa penyakit hidung dan sinus berada pada urutan ke-25 dari 50 pola penyakit peringkat utama.[4] Berdasarkan survei dari Divisi Rinologi Departemen THT RSCM Januari hingga Agustus 2005 menyebutkan bahwa jumlah pasien rinologi pada kurun waktu tersebut adalah 435 pasien, dengan 69% nya adalah rhinosinusitis.[5]

Angka kejadian rhinosinusitis kronis di Kalimantan Selatan berdasarkan survei yang dilakukan di RSUD wilayah Banjarmasin, menunjukkan data dari hasil rekam medis Rumah Sakit Umum Daerah Moch. Ansari Saleh mengenai penderita rhinosinusitis kronis mulai dari tahun 2013 sampai 2015 yakni hanya 3 pasien dewasa yang menjalani rawat inap dan 1 rawat jalan, sedangkan di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin pada tahun 2012 ada sebanyak 244 penderita dewasa, kemudian terjadi peningkatan pada tahun 2013 yakni mencapai 461 penderita dewasa, lalu pada tahun 2014 jumlah pasien rhinosinusitis kronis adalah sebanyak 347 penderita dewasa dan pada tahun 2015 sebanyak 303 penderita dewasa.

Prinsip penatalaksanaan rhinosinusitis kronis adalah untuk memberantas infeksi bakteri dari sinus, mempercepat resolusi gejala, dan meningkatkan kualitas perbaikan penyakit secara spesifik. Terapi pemberian antibiotik harus berkhasiat, efektif biaya, dan menghasilkan efek samping yang minimal. Oleh karenanya penentuan antibiotik yang diberikan untuk penderita rhinosinusitis harus sesuai dan memberikan efektivitas maksimal untuk kesembuhan pasien.[6] Antibiotik yang sering digunakan pada rhinosinusitis kronis adalah golongan betalaktam seperti amoksisilin klavulanat, kemudian golongan sefalosporin seperti sefuroksim dan sefiksim, lalu golongan fluorokuinolon seperti siprofloksasin, dan yang terakhir golongan klindamisin.[7]

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan di Universitas Gadjah Mada, didapatkan hasil bahwa pada penderita rhinosinusitis kronis, jenis bakteri yang paling banyak tumbuh pada cavum nasi dan sinus maksila adalah *Staphylococcus epidermis* (21,7%), *Staphylococcus aureus* (18,3%), *Klebsiella pneumonia* (13,3%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (10,0%). Bakteri terbanyak pada cavum nasi adalah *Staphylococcus aureus* dan pada sinus maksila adalah *Staphylococcus epidermis*. Sensitivitas antibiotik tertinggi pada cavum nasi adalah trimetoprime dan sulfametoxazole (63,3%), sedangkan pada sinus maksila adalah siprofloksasin (66,7%). Untuk resistensi antibiotik tertinggi pada cavum nasi adalah amoksisilin dan klindamisin (40,0%), sedangkan pada sinus maksila adalah amoksisilin dan ceftriaxon (40,0%).[8]

Untuk mendapatkan jenis antibiotik yang sesuai dengan bakteri penyebab rhinosisnusitis kronis, perlu dilakukan uji

kepekaan terhadap berbagai antibiotik. Jenis bakteri yang bervariasi menyulitkan dalam pemberian antibiotik secara empiris tanpa ada uji klinis. Permasalahan resistensi bakteri juga telah menjadi masalah yang berkembang di seluruh dunia sehingga WHO mengeluarkan pernyataan mengenai pentingnya mengkaji faktor-faktor yang terkait dengan masalah tersebut dan strategi untuk mengendalikan kejadian resistensi. Salah satu cara untuk mengendalikan resistensi adalah dengan penggunaan antibiotik secara rasional.[9]

Informasi mengenai kepekaan antibiotik dibidang penyakit THT khususnya mengenai antibiotik rhinosinusitis kronis masih sulit diperoleh. Sejauh ini belum didapatkan data mengenai pola kepekaan isolat bakteri aerob pada rhinosinusitis kronis terhadap penderita dewasa di poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin, oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien penderita penyakit rhinosinusitis kronis yang di diagnosis oleh dokter spesialis THT di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. Sampel dalam penelitian ini adalah hasil dari *swab* hidung. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*.

Bahan penelitian yang digunakan adalah isolat bakteri yang berasal dari *swab* hidung, agar *Mueller Hinton*, media BHI (*Brain Heart Infusion*), NaCl, aquadest steril, larutan hidrogren peroksida (H_2O_2), minyak emersi dan *disk* antibiotik.

Alat yang digunakan adalah kapas lidi steril, tabung reaksi, sarung tangan, masker, bunsen, ose steril, pipet tetes, kaca objek, mikroskop, termos es, alumunium foil, jangka sorong, cawan petri, inkubator, *laminar air flow*, dan autoklaf.

Pengambilan sampel dilakukan setelah memenuhi kriteria sampel. Sampel yang digunakan mengandung isolat bakteri kontaminan yang terdapat pada hidung pasien yang di diagnosis menderita penyakit rhinosinusitis kronis di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara mengusap kapas lidi steril pada hidung pasien. Hasil pengambilan sampel dimasukkan media builon, setelah itu tabung reaksi ditutup menggunakan kapas dan alumunium foil. Kemudian sampel dimasukkan ke dalam termos es dan dibawa ke laboratorium.

Pada proses penanaman dan pembiakan, media isolasi untuk pertumbuhan bakteri yang digunakan adalah agar darah *Mac Conkey*. Media agar darah *Mac Conkey* digunakan pada suhu 37^{o}C selama 18-24 jam. Koloni kuman yang tumbuh kemudian di identifikasi jenis bakterinya.

Lalu dilakukanlah tes kepekaan antibiotic dengan metode difusi *Kirby Bauer* pada media agar *Mueller Hinton*. Caranya adalah dengan memilih koloni kuman yang akan diuji diambil dengan ose dari pertumbuhan 24 jam pada agar, disuspensikan ke dalam 0,5 ml BHI cair, diinkubasikan selama 5-8 jam pada suhu 37^{o}C. Suspensi tersebut ditambah aquades steril sampai terdapat kekeruhan sesuai standar *Mc. Farland I* atau konsentrasi kuman 3x10^8 CFU/ml (CFU=*Colony Forming Unit*). Selanjutnya kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi kuman lalu ditekan-tekan pada dinding tabung sehingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media *Mueller Hinton* hingga rata. Kemudian masing-masing *disk* antibiotik diletakkan diatas media dan diinkubasikan pada suhu 37^{o}C selama 19-24 jam, kemudian diameter diukur zona radikal yang terbentuk pada media *Mueller Hinton*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan didapatkan 12 sampel *swab* hidung penderita rhinosinusitis kronis. Dari 12 sampel tersebut didapatkan 6 sampel mengandung bakteri *Staphylococcus aureus*, 4 sampel

mengandung bakteri *Staphylococcus epidermidis*, 1 sampel mengandung bakteri *Eschirechia coli*, dan 1 sampel mengandung bakteri *Bacillus sp*. Hasil penelitian disajikan pada tabel 1.

Hasil uji kepekaan antibiotic menunjukkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki tingkat sensitivitas yang sama terhadap keempat antibiotik yakni sefuroksim, sefiksim, siprofloksasnm dan klindamisin sebesar (66,6%). Sedangkan pada antibiotik amoksisilin klavulanat tingkat sensitivitasnya hanya sebesar (50%). Pada bakteri *Staphylococcus epidermidis* memperlihatkan tingkat sensitivitas yang sangat tinggi terhadap antibiotik sefuroksim dan klindamisin (100%), diikuti dengan sefiksim (50%), lalu amoksisilin klavulanat dan siprofloksasin (25%). Pada bakteri *Eschirechia coli* menunjukkan tingkat sensitivitas paling tinggi terhadap antibiotik amoksisilin klavulanat dan sefiksim (100%), dan sama sekali tidak menunjukkan sensitivitas terhadap ketiga antibiotik lainnya yakni sefuroksim, siprofloksasin dan klindamisin (0%). Sedangkan pada bakteri *Bacillus sp*. menunjukkan tingkat sensitivitas paling tinggi terhadap sefuroksim, siprofloksasin dan klindamisin (100%), dan sama sekali tidak menunjukkan sensitivitas pada kedua antibiotik lainnya yakni amoksisilin klavulanat dan sefiksim.

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa sefuroksim dan klindamisin memiliki tingkat efektivitas yang sama dalam mengatasi bakteri penyebab rhinosinusitis kronis dan menempati urutan pertama diantara 5 antibiotik terpilih yang di uji coba, dengan hasil sebesar 66,6% pada bakteri *Staphylococcus aureus*, 100% pada bakteri *Staphylococcus epidermidis*, 100% pada bakteri *Bacillus sp*., namun pada bakteri *Eschericia coli* hanya didapatkan hasil yang intermediet (100%) terhadap sefuroksim dan klindamisin. Penelitian ini memiliki perbedaan dengan penelitian Putra NP yang mendapatkan hasil bahwa antibiotik siprofloksasin menempati urutan pertama pada uji sensitivitas antibiotik pada bakteri rhinosinusitis kronis di RSUP Dr, Sardjito pada tahun 2015.[8]

Antibiotik sefiksim menunjukkan tingkat sensitivitas paling tinggi terhadap bakteri *Eschirechia coli* (100%) dan memberikan hasil yang cukup baik pada bakteri *Staphylococcus aureus* (66,6%) dan *Staphylococcus epidermidis* (50%). Namun pada bakteri jenis *Bacillus sp.,* sefiksim hanya memberikan hasil yang intermediet (100%).

Antibiotik siprofloksasin menunjukkan tingkat sensitivitas paling tinggi terhadap bakteri *Bacillus sp.* (100%) dan memberikan hasil yang cukup baik pada bakteri *Staphylococcus aureus* (66,6%) dan *Staphylococcus epidermidis* (25%). Namun siprofloksasin memberikan hasil yang resisten terhadap bakteri *Eschirechia coli* (100%). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Putra NP yang justru mendapatkan hasil bahwa siprofloksasin memiliki sensitivitas paling tinggi terhadap bakteri penyebab rhinosinusitis kronis yaitu sebesar (66,7%).

Antibiotik amoksisilin klavulanat menunjukkan tingkat sensitivitas tertinggi pada bakteri *Eschirechia coli* (100%) dan memberikan hasil yang cukup baik pada bakteri *Staphylococcus aureus* (50%) dan *Staphylococcus epidermidis* (25%). Namun pada bakteri jenis *Bacillus sp*., amoksisilin klavulanat hanya memberikan hasil yang intermediet (100%).

Dalam uji penelitian ini terdapat hasil resistensi antibiotik pada bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap amoksisilin klavulanat (33,3%) dan sefiksim (33,3%), Lalu resistensi antibiotik pada bakteri *Staphylococcus epidermidis* terhadap amoksisilin klavulanat (25%) dan siprofloksasin (25%), kemudian resistensi antibiotik pada bakteri *Eschirechia coli* terhadap siprofloksasin (100%).

Amoksisilin klavulanat merupakan kombinasi dari antibiotik beta-laktam yakni amoksisilin dengan senyawa inhibitor enzim beta laktamase yakni asam klavulanat. Tujuan dari penggabungan ini adalah untuk mengatasi bakteri yang resisten terhadap

antibiotik beta-laktam. Oleh karena penggabungan amoksisilin dan asam klavulanat ini, seharusnya resistensi bakteri seperti *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik golongan beta-laktam dapat diatasi. Pada penelitian ini hasil resistensi amoksisilin klavulanat terhadap *Staphylococcus aureus* (33,3%) dan *Staphylococcus epidermidis* (25%) menunjukkan gambaran bahwa memang obat ini memiliki tingkat resistensi yang tinggi dikarenakan amoksisilin klavulanat memang sering menjadi pilihan utama dalam pengobatan rhinosinusitis kronis khususnya dan terapi infeksi di bidang penyakit THT pada umumnya sehingga meningkatkan kemungkinan bermutasinya kuman.[10]

Hasil resistensi terhadap antibiotik siprofloksasim terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis* (25%) dan *Eschirechia coli* (100%) dapat dikarenakan 3 mekanisme yang sering menyebabkan resistensi pada obat golongan fluorokoinulon seperti siprofloksasim. 3 mekanisme yang terjadi yaitu : 1) Mutasi yang menyebabkan giras kuman berubah sehingga tidak dapat diduduki molekul obat lagi, 2) Perubahan pada permukaan sel kuman yang mempersulit penetrasi obat ke dalam sel, dan 3) Peningkatan mekanisme pemompaan obat keluar sel (*efflux*).[10]

Terdapat keterbatasan dalam penelitian ini dikarenakan jumlah sampel yang masih sedikit akibat dari waktu penelitian yang hanya dibatasi selama 3 bulan yakni dari bulan Juni hingga Agustus 2016. Kemudian hal lain yang menjadi keterbatasan dalam penelitian ini adalah tempat pengambilan sampel yang hanya dilakukan di dua rumah sakit yakni RSUD Ulin Banjarmasin dan RSUD Moch. Ansari Saleh Banjarmasin.

Tabel 1. Hasil Uji Kepekaan Antibiotik Terpilih Pada Bakteri Penyebab Rhinosinusitis Kronis

No	Antibiotik Terpilih	Jenis Bakteri											
		Staphylococcus aureus			*Staphylococcus epidermidis*			*Eschirechia coli*			*Bacillus sp.*		
		S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)
1	Amoksisilin Klavulanat	50	16,6	33,3	25	50	25	100	0	0	0	100	0
2	Sefuroksim	66,6	33,3	0	100	0	0	0	100	0	100	0	0
3	Sefiksim	66,6	0	33,3	50	50	0	100	0	0	0	100	0
4	Siprofloksasin	66,6	33,3	0	25	50	25	0	0	100	100	0	0
5	Klindamisin	66,6	33,3	0	100	0	0	0	100	0	100	0	0

PENUTUP

Bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki tingkat sensitivitas yang sama terhadap keempat antibiotik yakni sefuroksim, sefiksim, siprofloksasin dan klindamisin sebesar (66,6%). Sementara itu, pada antibiotik amoksisilin klavulanat tingkat sensitivitasnya hanya sebesar (50%). Pada bakteri *Staphylococcus epidermidis* memperlihatkan tingkat sensitivitas yang sangat tinggi terhadap antibiotik sefuroksim dan klindamisin (100%), diikuti dengan sefiksim (50%), lalu amoksisilin klavulanat dan siprofloksasin (25%). Pada bakteri *Eschirechia coli* menunjukkan tingkat sensitivitas paling tinggi terhadap antibiotik amoksisilin klavulanat dan sefiksim (100%), dan sama sekali tidak menunjukkan sensitivitas terhadap ketiga antibiotik lainnya yakni sefuroksim, siprofloksasin dan klindamisin (0%). Sedangkan pada bakteri *Bacillus sp*. menunjukkan tingkat sensitivitas paling tinggi terhadap sefuroksim, siprofloksasin dan klindamisin (100%), dan sama sekali tidak menunjukkan sensitivitas pada kedua antibiotik lainnya yakni amoksisilin klavulanat dan sefiksim (0%).

Dari hasil penelitian ini disarankan agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pola kepekaan isolat bakteri aerob pada rhonosinusitis kronis di tiap daerah dan rumah sakit karena adanya perbedaan dalam

hal pola resistensi ditemukan. Perlu adanya uji kepekaan berkala pada antibiotik yang digunakan sebagai terapi penyakit infeksi khususnya rhinosinusitis kronis karena adanya mutasi kuman dari waktu ke waktu. Perlu dilakukan penelitian faktor-faktot yang terkait dengan penyebab resistensi bakteri penyebab rhinosinusitis kronis terhadap antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17thEdition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
2. Greenberg MI, Hendrickson RG, Silverberg M. Teks-Atlas Kedokteran Kedaruratan Greenberg Jilid 1. Jakarta: Erlangga; 2008: 124-125.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012 :European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A Summary For Otorhinolaryngologist. Rhinology. 2012;50(1):55-153
4. Mangunkusumo E, Soetjipto D. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan Kepala dan Leher. Jakarta: FKUI; 2008: 150-3.
5. PERHATI. Fungsional endoscopic sinus surgery. HTA Indonesia. 2006 : 1-6.
6. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et all. Clinical practice guideline : adult sinusitis. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. 2007; 06: 726.
7. Adam GL, Boies LR Jr, Higler PA. Boies Buku Ajar Penyakit THT Edisi Bahasa Indonesia. Jakarta: EGC; 1997.
8. Putra NP. Perbedaan jenis bakteri di cavum nasi dengan di sinus maksila pada pasien rhinosinusitis maksilaris kronis : Tesis. Jogjakarta: Universitas Gadjah Mada ; 2015
9. Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe. Emerg Infect Dis. 2002; 8(3): 278–82.
10. Neal MJ. Medical Pharmacology At a Glance. Edisi 5. Jakarta: Erlangga; 2006.