

PERBANDINGAN SENSITIVITAS BAKTERI AEROB PENYEBAB OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIK TIPE BENIGNA AKTIF TAHUN 2008 DAN 2012

Hafizah¹, Nur Qamariah², Lia Yulia Budiarti³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lambung
Mangkurat Banjarmasin

² Bagian Telinga Hidung Tenggorokan RSUD Ulin Banjarmasin

³ Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat
Banjarmasin

ABSTRACT: Active benign chronic suppurative otitis media (ABCSOM) was a chronic infection of middle ear with the perforation of tympanic membrane and history of drainage (otorrhea) for more than 2 months. The aim of this research is to compare the bacteria sensitivity to the antibiotic between 2008 and 2012. The antibiotics used for this research are ciprofloxacin, gentamicin, chloramphenicol and polymyxin B. This is an observational analytic research. The bacteria sensitivity was examined with Kirby-Bauer diffusion method and were converted using the standard of CLSI. The data were analyzed with Kolmogorov smirnov and Fisher test. The results has showed that in 2012 ciprofloxacin has 100% sensitivity, gentamicin has 98.2%, chloramphenicol has 81,9% and polymyxin B has 30,8%, while the result in 2008 showed chloramphenicol has 86,1% sensitivity, gentamicin has 40,3% and polymyxin B has 13,8%. Data analysis using Kolmogorov smirnov and Fisher test with 95% confidence level showed that there is significant difference between the sensitivity of *Pseudomonas aureginosa* and *Staphylococcus aureus* to gentamicin and there is no significant difference in the other comparisons. It has been concluded that the most sensitive antibiotics in 2012 is ciprofloxacin and there is a significant difference in sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aureginosa* to gentamicine in 2008 and 2012.

Keywords : CSOMBA, sensitivity of antibiotics, resistance of antibiotics, sensitivity test of bacteria

ABSTRAK: Otitis Media Supuratif Kronik tipe Benigna Aktif (OMSKBA) adalah infeksi kronis pada telinga dengan perforasi membran timpani dan riwayat keluarnya otorea lebih dari 2 bulan. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan sensitivitas bakteri penyebab OMSKBA terhadap beberapa antibiotik pada tahun 2008 dan 2012. Antibiotik yang digunakan adalah siprofloksasin, gentamisin, kloramfenikol dan polimiksin B. Penelitian ini bersifat observasional analitik. Sensitivitas bakteri diuji dengan metode *Kirby Bauer* dan hasilnya dikonversikan dengan standar CLSI. Hasil penelitian pada tahun 2012 didapatkan sensitivitas dari siprofloksasin 100%; gentamisin 98,2%; kloramfenikol 81,9%; dan Polimiksin B 30,8%. Hasil Penelitian pada tahun 2008 didapatkan sensitivitas dari kloramfenikol 86,1%; gentamisin 40,3%; dan polimiksin B 13,8%. Hasil analisis data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan *Fisher* dengan tingkat kepercayaan 95% memperlihatkan adanya perbedaan pada sensitivitas bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aureginosa* terhadap gentamisin, sedangkan pada hasil lainnya tidak didapatkan adanya perbedaan. Dapat disimpulkan bahwa antibiotik yang paling sensitif pada tahun 2012 adalah siprofloksasin dan pada uji analisis terdapat

perbedaan sensitivitas yang bermakna pada bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aureginosa* terhadap antibiotik gentamisin pada tahun 2008 dan 2012.

Kata-kata Kunci : OMSKBA, resistensi antibiotik, sensitivitas antibiotik, uji sensitivitas bakteri

PENDAHULUAN

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah radang kronis pada telinga tengah dengan perforasi membran timpani dan riwayat keluarnya sekret dari telinga (*otorea*) lebih dari 2 bulan, baik terus-menerus atau hilang timbul. Sekret biasanya berupa nanah atau bening, dalam bentuk encer atau kental (1,2,3).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2004, sekitar 65-330 juta orang di dunia menderita OMSK disertai dengan *otorea*, 60% diantaranya (39-200 juta) menderita kurang pendengaran yang signifikan. Prevalensi Otitis Media Supuratif Kronik tipe Benigna (OMSKB) di negara berkembang berkisar antara 5-10%. Sedangkan di negara maju diperkirakan sekitar 0,5-2%. Diperkirakan sekitar 10 juta penduduk Indonesia mengalami OMSKB. Survei Nasional Kesehatan Indera Penglihatan dan Pendengaran tahun 1994-1996 menunjukkan prevalensi OMSKB sekitar 2,1-5,2% (4, 5, 6).

Hasil survei pendahuluan yang dilakukan didapatkan bahwa OMSK selalu masuk dalam 10 besar diagnosis penyakit terbanyak di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin dalam 5 tahun terakhir. Data terakhir yang didapatkan pada tahun 2011 total pasien OMSK berjumlah 458 pasien dan menduduki peringkat keempat dari diagnosis penyakit terbanyak di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin, sedangkan pada bulan Januari sampai Februari 2012, total pasien OMSK yang berkunjung sebanyak 93 pasien.

Selama ini pemberian antibiotika untuk OMSKB hanya didasarkan pada “*educated guess*” yaitu berdasarkan laporan terakhir mengenai bakteri yang paling sering ditemukan pada OMSKB. Namun, karena perkembangan resistensi antibiotik serta perubahan pola kepekaan bakteri yang semakin meluas maka ketepatan penatalaksanaan OMSK sangat ditentukan oleh ketepatan terapi antibiotika yang diberikan berdasarkan hasil kultur kepekaan kuman yang dapat dilakukan melalui pendekatan identifikasi kuman penyebab OMSKB aktif sehingga pemilihan terapi secara empiris dapat dilakukan (7).

Sensitivitas bakteri terhadap antibiotik umumnya bervariasi di tiap negara. Berdasarkan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik di beberapa negara pada tahun 2009 sampai 2011 melaporkan bahwa antibiotik yang sensitivitasnya paling tinggi adalah siprofloksasin, gentamisin dan ofloksasin (8). Sedangkan antibiotik yang resistensinya paling tinggi adalah amoksisilin, tetrasiklin, dan eritromisin (8). Hasil uji sensitivitas di Indonesia pada tahun 2003 melaporkan bahwa antibiotik yang sensitivitasnya paling tinggi adalah siprofloksasin (9).

Tahun 2008 telah dilakukan penelitian di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin tentang pola kepekaan bakteri penyebab OMSKB. Dari penelitian tersebut dilaporkan bahwa bakteri terbanyak penyebab OMSKB adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.* dan *Pseudomonas sp.* Sedangkan antibiotik yang sensitif terhadap bakteri penyebab OMSKB berturut-turut adalah ofloksasin,

kloramfenikol, gentamisin dan polimiksin B. Pola bakteri dan kepekaan antibiotik dapat bervariasi pada waktu yang berbeda. Dengan meningkatnya kasus OMSKB pada bulan Januari dan Februari tahun 2012 dapat menjadi dasar untuk dilakukan penelitian tentang sensitivitas bakteri aerob penyebab OMSKB aktif secara *in vitro* di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin yang kemudian dibandingkan dengan tahun 2008.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan rancangan studi *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik THT RSUD Ulin Banjarmasin dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarbaru dari bulan Juli sampai Agustus 2012. Bahan Penelitian yang digunakan adalah isolat bakteri yang diperoleh dari hasil identifikasi bakteri sekret telinga tengah pasien OMSKB, disk antibiotik terpilih (gentamisin, kloramfenikol dan siprofloksasin), media *Mueller Hinton* (MH), media *Brain Hearth Infusion* (BHI), agar *Bouillon*, aquades steril, alkohol, larutan standar *Mc. Farland* 1 sebesar 3×10^8 cfu/ml. Alat yang digunakan adalah alat pemeriksaan THT rutin, swab kapas lidi steril, tabung reaksi dan raknya, cawan petri, autoklaf Amerika model no. 1925X, *incubator* (Sheffield S30 2 RR Orbital®), *Laminary flow* (Holten *Maxisafe*®), *Aluminium foil*, callifer berskala millimeter, ose bulat steril, pinset, lampu bunsen dan pipet tetes.

Pasien yang didiagnosis otitis media supuratif kronik tipe benigna aktif dan bersedia menjadi subjek penelitian diminta untuk mengisi *informed consent*, kemudian sekret yang berasal dari kavum timpani pasien diambil oleh dokter spesialis THT pada perforasi membran timpani dengan cara diusap menggunakan kapas lidi steril. Sekret diambil kemudian dimasukkan ke tabung yang berisi media transport yaitu media cair *Bouillon*. Selanjutnya tabung tersebut dikirim segera ke bagian Mikrobiologi FK Unlam Banjarbaru dan diinkubasi selama 24 jam. Bakteri yang telah diinkubasi ditumbuhkan pada media agar yang sesuai dengan jenis bakteri aerob yang didapat pada hasil identifikasi bakteri. Setelah itu bakteri diinkubasi dalam inkubator selama 24 jam pada suhu 37° C.

Koloni kuman hasil pertumbuhan selama 24 jam pada agar pertumbuhan diambil dan disuspensikan ke dalam 0,5 ml media BHI cair kemudian dilakukan inkubasi selama 5-8 jam pada 37° C. Kemudian ditambahkan aquades steril pada suspensi bakteri dalam BHI, sehingga kekeruhan sesuai dengan standar konsentrasi bakteri *Mc. Farland* 1 (3×10^8 cfu/ml). Kapas lidi steril diambil dan dicelupkan ke dalam suspensi bakteri kemudian ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasitasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media agar MH hingga rata. Kemudian disk antibiotik yang akan diuji diletakkan di atas media dengan menggunakan pinset steril. Kemudian media tersebut diinkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Hasil kemudian dibaca dengan mengukur

diameter zona radikal yang terbentuk dalam satuan millimeter.

Data sensitivitas tiap bakteri terhadap antibiotik pada tahun 2008 dan 2012 di uji secara statistik pada jenis bakteri dan antibiotik yang sama yaitu bakteri *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aureginosa* dan *Streptococcus sp.* terhadap antibiotik Gentamisin, Kloramfenikol dan Polimiksin. Uji dilakukan dengan menggunakan uji *Chy Square*. Karena *expected value* kurang dari 5 lebih dari 20% pada semua perbandingan, maka dilakukan uji alternatif yaitu uji *Fisher* dan *Kolmogorov Smirnov*. Pada hasil didapatkan perbedaan bermakna pada perbandingan sensitivitas bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aureginosa* terhadap antibiotik gentamisin, sedangkan pada perbandingan lainnya tidak ditemukan adanya perbedaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 26 isolat bakteri yang diambil dari sekret telinga penderita OMSKBA. Dari seluruh sampel didapatkan bakteri penyebab terbanyak secara berturut-turut adalah *Proteus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aureginosa*, *Streptococcus sp.* dan *Klebsiella sp.* Seluruh isolat kemudian diuji sensitivitasnya terhadap antibiotik siprofloksasin (CIP), gentamisin (CN), kloramfenikol (C) dan polimiksin B (PB), secara *in vitro* dengan metode difusi *Kirby-Bauer*. Zona radikal yang terbentuk dari masing-masing antibiotika kemudian dibandingkan dengan diameter standar menurut CLSI 2011. Hasil persentase sensitivitas bakteri terhadap antibiotik pada tahun 2008 dan 2012 dapat dilihat pada tabel.

Tabel Persentase sensitivitas antibiotik terpilih terhadap bakteri penyebab OMSKBA pada tahun 2008 dan 2012 secara *in vitro*.

Jenis Antibiotik Jenis Bakteri	CIP (%)		G (%)		C (%)		PB (%)	
	2008	2012	2008	2012	2008	2012	2008	2012
<i>Proteus sp.</i>	-	100	-	91	-	54,5	-	36,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	100	37,5	100	75	75	25	37,5
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	-	100	0	100	83,3	80	16,6	80
<i>Streptococcus sp.</i>	-	100	83,3	100	100	100	0	0
<i>Klebsiella sp.</i>	-	100	-	100	-	100	-	100
Rata-rata Persentase Sensitivitas	-	100	40,3	98,2	86,1	81,9	13,8	30,8

Keterangan :

- CIP : Siprofloksasin
- C : Kloramfenikol
- G : Gentamisin
- PB : Polimiksin B

Pada hasil uji sensitivitas didapatkan siprofloksasin berada pada urutan pertama antibiotik yang paling sensitif dengan persentase 100%. Hasil ini didukung oleh penelitian di India, Nigeria, Ethiopia, Pakistan dan Iran (9,11,12). Siti Nursiah (10) pernah melakukan penelitian serupa dan didapatkan hasil Siprofloksasin sensitif terhadap 100% bakteri penyebab OMSKBA. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa antibiotik golongan fluoroquinolon direkomendasikan sebagai *first line* untuk OMSK (11). Hal ini dikarenakan antibiotik golongan fluoroquinolon memiliki kelebihan yaitu dapat melawan berbagai jenis patogen multiresisten disebabkan cara kerjanya yang melalui target-target yang berbeda dari golongan antimikroba lain (12). Gentamisin berada pada urutan kedua dengan sensitivitas sebesar 98,2 %. Hasil penelitian ini juga didukung dengan penelitian di Ethiopia, Pakistan, Iran dan India (10, 11). Namun, beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa Gentamisin sudah mulai mengalami resistensi seperti di Afrika dan India (13, 14). Ahli Klinisi pun sekarang sudah mulai banyak yang meninggalkan antibiotik Gentamisin, hal ini disebabkan karena sediaan oral gentamisin yang sulit didapatkan serta faktor efek samping berupa ototoksik dan nefrotoksik (13).

Kloramfenikol berada diposisi ketiga dengan persentase 81,9%. Pada penelitian di beberapa negara yaitu Singapura dan Filipina diketahui kloramfenikol sensitivitasnya masih tinggi terhadap bakteri penyebab OMSK (15, 16). Sedangkan hasil penelitian di beberapa negara lain seperti di

India, Ethiopia dan Nigeria didapatkan hasil sensitivitas yang rendah (10, 11, 17). Kloramfenikol akhir-akhir ini jarang digunakan sebagai antibiotik pada OMSK, hal ini disebabkan efek sampingnya yang dapat menyebabkan terjadinya anemia aplastik yang fatal, sehingga penggunaannya hanya pada infeksi-infeksi tertentu seperti tifoid atau meningitis (18).

Pada urutan terakhir dari hasil penelitian adalah sensitivitas bakteri penyebab OMSKBA terhadap polimiksin B dengan persentase sebesar 30,82 %. Polimiksin B diketahui sebagai antibiotik topikal yang paling sering digunakan untuk OMSK pada pelayanan kesehatan tingkat primer, sehingga pemakaiannya yang meluas diduga menjadi penyebab bakteri tersebut mulai mengalami resistensi.

Sensitivitas pada tahun 2008 dan 2012 dibandingkan pada jenis bakteri dan antibiotik yang sama yaitu bakteri *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aureginosa* dan *Streptococcus sp.* terhadap antibiotik gentamisin, kloramfenikol dan siprofloksasin, sehingga ada 9 perbandingan yang didapatkan. Perbandingan dilakukan dengan menggunakan uji analisis statistik *Chi square* dan dari semua perbandingan didapatkan *expected value* kurang dari 5 lebih dari 20%, hal ini berarti semua data tidak memenuhi syarat untuk diuji dengan uji *Chi square*, sehingga dilakukan uji alternatif yaitu uji *kolmogorov smirnov* untuk tabel 3 x 3 yaitu pada perbandingan sensitivitas bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik kloramfenikol, sedangkan sisanya dilakukan uji alternatif *Fisher-exact* karena tabel yang digunakan 2 x 3. Dari semua uji

didapatkan hasil perbedaan bermakna pada perbandingan sensitivitas bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aureginosa* terhadap antibiotik gentamisin, sedangkan pada perbandingan lainnya tidak ditemukan adanya perbedaan.

Sensitivitas bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aureginosa* mengalami peningkatan jika dilihat dari persentase yaitu sebesar 62,5% pada bakteri *Staphylococcus aureus* dan 100% pada bakteri *Pseudomonas aureginosa*. Hasil uji statistik didapatkan hasil adanya perbedaan. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor salah satunya adalah antibiotik gentamisin sekarang cukup jarang digunakan karena sifatnya yang ototoksik. Di Poliklinik THT RSUD Ulin penggunaan antibiotik Gentamisin sebagai terapi OMSK jarang digunakan, dikarenakan sediaan oralnya yang sulit didapatkan dan efek samping ototoksiknya. Hal ini dapat mengurangi faktor terjadinya resistensi akibat penggunaan antibiotik secara meluas (19).

Sensitivitas antibiotik dapat berubah dari waktu ke waktu. Strain yang sensitif hari ini terhadap antibiotik tertentu, bisa saja menjadi resisten di masa yang akan datang (9). Dalam penelitian Peng X *et al* (21) yang dikutip oleh Stephen menyebutkan bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan sensitivitas terhadap antibiotik antara lain faktor epidemiologi, peraturan penggunaan antibiotik lokal, karakteristik pasien, jenis strain antibiotik dan lokasi geografis. Terjadinya perbedaan sensitivitas juga dapat disebabkan karena terjadinya resistensi yang disebabkan

oleh banyak faktor salah satunya adalah kemampuan alami dari bakteri untuk mengalami perubahan mutasi DNA (20).

Pada beberapa analisis perbandingan didapatkan hasil tidak ada perbedaan. Hasil ini dapat terjadi karena di RSUD Ulin pasien OMSK tipe benigna jarang diberikan antibiotik kloramfenikol dan polimiksin B. Hal ini mungkin terkait dengan efek samping dari Kloramfenikol yaitu anemia aplastik yang fatal sehingga penggunaannya di Rumah Sakit hanya pada kasus infeksi tertentu seperti tifoid dan meningitis. Kurangnya penggunaan obat jenis ini akan mengurangi kemungkinan terjadinya resistensi akibat penggunaan antibiotik secara meluas. Perkembangan resistensi kuman terhadap antibiotika sangat dipengaruhi oleh intensitas pemaparan antibiotika di suatu wilayah. Tidak terkendalinya faktor-faktor pada penggunaan antibiotika, cenderung akan meningkatkan resistensi kuman yang semula sensitif (4). Dikatakan pula, setelah disebarkan secara meluas, antibiotik akan mengalami resistensi terhadap obat-obatan sekitar 8-12 tahun kemudian (20).

PENUTUP

Simpulan dari penelitian ini adalah sensitivitas bakteri aerob penyebab OMSKBA terhadap beberapa antibiotik pada tahun 2008 dan 2012 didapatkan hasil adanya perbedaan pada perbandingan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aureginosa* terhadap antibiotik Gentamisin, sedangkan pada hasil lainnya tidak terdapat adanya perbedaan.

Saran dari penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian serupa dengan menambah jumlah sampel dan strain antibiotik serta memperpanjang periode penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Helmi. Otitis Media Supuratif Kronik. Jakarta : FKUI, 2005.
2. Dzaafar ZA. Kelainan Telinga Tengah ; Buku Ajar Penyakit Telinga, Hidung, Tenggorok. Edisi 3. Jakarta : FKUI, 1997.
3. Adenosun AA, Ibekwe TS, Olowookere SA. Pattern of tympanic membrane perforation in Ibadan : a retrospective study. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine* 2008; 6(2): 31-3.
4. World Health Organization. Suppurative otitis media burden of illness and management options. *Child and Adolescent Health and Development Prevention of Blindness and Deafness*. Geneva, Switzerland. 2004.
5. Bambang Udji, Kartono Sudirman, Utami TF, et al. Rinitis alergi sebagai faktor risiko otitis media supuratif kronis. *Cermin Dunia Kedokteran* 2010; 179: 425-9.
6. Departemen Kesehatan RI. Pedoman upaya kesehatan telinga dan pencegahan gangguan pendengaran untuk puskesmas. 1998.
7. Agus S, Christanto A, Soepomo S, et al. Pendekatan Molekuler (RISA) untuk membedakan spesies bakteri otitis media supuratif kronik benigna aktif. *Cermin Dunia Kedokteran* 2007; 115: 81-6.
8. Kumar H, Sonia S. Bacterial and fungal study of 100 cases of chronic suppurative otitis media. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011; 5(6): 24-27.
9. Nursiah S. Pola kuman aerob penyebab OMSK dan kepekaan terhadap beberapa antibiotika di bagian THT FK USU RSUP H. Adam Malik Medan. Digitized by USU Digital Library 2003.
10. Bayeh A, Mulugeta K. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of otitis media at dessie regional health research laboratory, Ethiopia. *Ethiop. J. Health Dev.* 2011; 25(2): 161-167.
11. Adeyi A, Bakari AA, Olushola A, et al. Pattern of chronic suppurative otitis media at the national ear care centre Kaduna, Nigeria. *Journal of Medicine in the Tropics* 2010; 12; 22-5.
12. Gehanno R. Multicenter study of the efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of chronic suppurative otitis media in adults. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 1997; 117(1): 82-90.
13. Reddy NS, Sanjana RK, Singh YI. Aerobic bacteriology of chronic suppurative otitis media (CSOM) in a tertiary care hospital: a retrospective study. *Journal of Collage of Medical Sciences* 2011; 7(2): 1-8.
14. Nwabuisi C, Ologe FE. Pathogenic Agents of Chronic Suppurative Otitis Media in Ilorin, Nigeria. *East Africa-*

- Medical Journal 2002; 75: 202-5.
15. Loy AHC, Tan AL, Lu PKS. Microbiology of Chronic Suppurative Otitis Media in Singapore. Singapore Med J 2002;43(6):296-9.
 16. Erasmo G, Jan EGL, Patricia NA. Chronic Suppurative Otitis Media: Bacteriology and Drug Sensitivity Patterns at the Quirino Memorial Medical Center (2004-2005): A Preliminary Study. Hilipp J Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 21(1,2): 20-3.
 17. Ameer A, Arfat JA, Tahir M. Bacterial Culture and Sensitivity in Active Chronic Otitis Media: 500 Cases in Combined Military Hospital Rawalpindi. Pakistan Journal of Otolaryngology 2012; 28 : 56-58.
 18. Ellen W, Muktiningsih SR, Sudibyo S, et al. Pola Penulisan Resep Antibiotika di Kota Banjarmasin. Cermin Dunia Kedokteran 1987; 46: 24-7.
 19. Brad S, David G, Robert G, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections 2008; 46: 155-164.
 20. Kennedy KA, Stephen TO. Bacteria Resistance to Antibiotics : Recent Trends and Challenges. Int J Biol Med Res 2011; 2(4): 1204-10.
 21. Ellen Wijaya, Nani Sukasediati, Retno Gitawati, Umi Kadarwati. Pola Penggunaan Antibiotika di Beberapa Puskesmas dan Beberapa Faktor Yang Berkaitan. Cermin Dunia Kedokteran 1987; 46: 3-6.