

Escherichia coli Resisten terhadap Seftriskson dan Siprofloksasin (Sebuah Studi di Rumah Sakit Al Islam pada Tahun 2014)

¹ Dhyaning Martha, ² Dhyaning Martha, ³ Maya Tejasari

^{1,2,3} Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,
Jl. Hariangbanga No.20 Bandung 40116

e-mail: ¹ marthadhyaning@yahoo.com

Abstract: Antibiotics are chemical substances used to treat infectious diseases. Irrational used of antibiotics such as inappropriate duration and dosage has lead to microbial resistance. Resistance can cause prolonged duration of treatment and narrower choices of drugs. This study aims to describe the result of susceptibility test E. coli against antibiotics, and comparing the susceptibility test result of E. coli to Ceftriaxone and Ciprofloxacin. This study is an analitic research with cross-sectional method. This study used 31 samples of susceptibility test results from clinical samples at Clinical Pathology Laboratory Al Islam Hospital that show positive result for E. coli in culture. The proportion of the susceptibility test is present in a table and using Mann Whitney Test to compare the differences between Ceftriaxone and Ciprofloxacin. The Result from susceptibility test to antibiotics such as beta-lactam, erythromycin, adn quinolon shows that the resistance rate is high which is more than 50%. Whereas carbapenem and cloramphenicol are still sensitive to E. coli. Susceptibility test E. coli to ceftriaxone show 35,48% still sensitive, 12,90% is intermediate and 51,61% is resistant. Meanwhile 25,81% still sensitive to ciprofloxacin, and 74,19% is resistant. Analysis using Mann Whitney Test determines p-value 0,125 (p-value > 0.05), this showed that there were no significant difference in susceptibility test of E. coli to Ceftriaxone and Ciprofloxacin. The conclusion of this study, there is no difference on resistance between susceptibility test of E. coli to ceftriaxone and ciprofloxacin.

Key Words: Antibiotic, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Escherichia coli, Resistance

Abstrak. Antibiotik merupakan zat kimia yang digunakan untuk mengobati penyakit infeksi. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional, seperti durasi pemakaian yang tidak tepat dan dosis yang tidak sesuai dapat menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotik. Resistensi tersebut dapat menyebabkan menyempitnya pilihan obat dan bertambah lamanya waktu terapi karena pengobatan yang tidak efisien. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan hasil uji kepekaan *E. coli* terhadap antibiotik melalui uji kepekaan antibiotik, serta membandingkan hasil uji kepekaan *E. coli* terhadap seftriakson dan siprofloksasin. Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, dengan menggunakan 31 data hasil uji kepekaan pada sampel dengan hasil uji kultur positif *E. coli* di Laboratorium Patologi Klinik di Rumah Sakit Al-Islam pada tahun 2014. Data hasil uji kepekaan dihitung proporsi dan disajikan dalam bentuk table kemudian dilakukan Uji *Mann Whitney* dengan SPSS 17.0 untuk mengetahui perbandingan antara seftriakson dan siprofloksasin. Hasil Uji Kepekaan didapatkan tingkat resistensi mencapai 50% pada antibiotik golongan β -laktam, makrolid dan fluorokuinolon. Sedangkan *E. coli* masih sensitif terhadap golongan karbapenem dan kloramfenikol. Hasil Uji kepekaan *E. coli* terhadap seftriakson menunjukkan 35,48% masih sensitif, 12,90% *intermediate* dan 51,61% telah resisten. Sedangkan, 25,81% sensitif terhadap siprofloksasin, dan 74,19% telah resisten. Uji *Mann Whitney* dihasilkan *p*-value 0,125 (*p*-value > 0,05) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari hasil uji kepekaan *E. coli* antara seftriakson dengan siprofloksasin. Simpulan penelitian ini yaitu tidak terdapat perbedaan resistensi pada seftriakson dan siprofloksasin.

Kata Kunci : Antibiotik, Escherichia coli, resistensi, Seftriakson, Siprofloksasin

A. Pendahuluan

Penyakit infeksi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Sebuah penelitian mengestimasi penyakit infeksi menyumbang 19% dari total kematian global.¹ Seluruh penyakit infeksi menggunakan obat-obatan antibiotik sebagai agen terapi.² Penggunaan antibiotik pada penyakit infeksi tidak selalu berhasil, karena adanya

resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi tersebut salah satunya disebabkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan terlalu bebas.^{3,4} Resistensi antimikroba berdampak pada aspek ekonomi, kesehatan dan generasi mendatang. Individu yang terinfeksi bakteri yang resisten oleh suatu antibiotik, pengobatannya pun akan menggunakan antibiotik yang lebih ampuh dan biasanya harganya lebih mahal. Selain itu, resistensi antibiotik akan memperpanjang masa perawatan atau penyembuhan sehingga akan meningkatkan biaya pengobatan.⁵

Resistensi antibiotik mempersempit pilihan terapi, sehingga jika tinggal sedikit antibiotik yang masih sensitif, tidak memungkinkan pasien untuk menggunakan antibiotik jenis lain dan berpengaruh pada kesembuhan penyakitnya. Resistensi antibiotik yang meluas, dapat menyebabkan generasi selanjutnya tidak dapat menggunakan antibiotik dan bukan tidak mungkin masa yang akan datang akan berubah menjadi masa dimana belum ditemukannya antibiotik.^{1,5}

Antimicrobial Resistance Global Report of Surveillance tahun 2014 yang dilakukan oleh *World Health Organization* menunjukkan tingginya resistensi bakteri terhadap antibiotik pada daerah-daerah yang disurvei. Bakteri yang paling banyak resisten terhadap antibiotik adalah *Escherichia coli*. Bakteri tersebut dilaporkan paling banyak resisten dengan antibiotik golongan sefalosporin generasi ke-3 dan golongan fluorokuinolon.⁶ Salah satu obat yang termasuk golongan sefalosporin generasi ke-3 adalah seftriakson, distribusi antibiotik tersebut yang dapat menembus sawar darah otak menyebabkan seringnya penggunaan di Rumah Sakit. Siprofloksasin yang sering dipakai di Indonesia karena harga yang cukup terjangkau dan merupakan lini pertama untuk infeksi *E. coli* pada saluran kemih. Kedua antibiotik tersebut dilaporkan sudah banyak yang tidak bekerja pada *E. coli* seperti penelitian di beberapa negara di Eropa.

E.coli dilaporkan jumlah resistensi terhadap antibiotik meningkat secara drastis, seperti yang terjadi di Jerman dan beberapa negara di Eropa.⁷ Penelitian Noviana di beberapa rumah sakit swasta di Jakarta menunjukkan banyaknya bakteri tersebut pada sampel urin, pus, sputum, dan lain-lain dengan hasil uji kepekaan menunjukkan sudah banyak *E. coli* yang resisten. Di Indonesia *E.coli* juga sudah banyak yang resisten terhadap beberapa jenis antibiotik, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai resistensi *E. Coli* terhadap berbagai antibiotik. Namun belum banyak penelitian mengenai resistensi *E. coli* di Bandung, maka diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk mengetahui hasil uji kepekaan *E. coli* di Bandung terutama terhadap antibiotik seftriakson dan siprofloksasin yang sering digunakan untuk infeksi *E. coli*.

B. Metode

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik, pendekatan *cross sectional* dengan menggunakan data hasil pemeriksaan mikrobiologi, berupa pemeriksaan kultur spesimen dengan hasil positif ditemukan bakteri *E. coli* dan pemeriksaan uji kepekaan terhadap antibiotik, di Laboratorium Patologi Klinis Rumah Sakit Al-Islam pada tahun 2014. Data pemeriksaan mikrobiologi berupa uji kultur positif *E. coli* dengan uji kepekaan terhadap beberapa antibiotik kemudian direkap dan disajikan dalam bentuk tabel. Data hasil resistensi terhadap seftriakson dan siprofloksasin tersebut akan dihitung proporsinya dan dianalisis dengan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) 17.0 kemudian dilihat perbandingan pada menggunakan Uji *Mann Whitney*.

C. Hasil

Sebanyak 31 sampel yang berasal dari pus, urin, feses dan sputum yang memiliki hasil kultur positif *Escherichia coli* dan dilakukan uji kepekaan antibiotik, didapatkan hasil seperti yang disajikan dalam Tabel 1 :

Tabel 1 Data Hasil Uji Kepekaan *Escherichia coli* terhadap Berbagai Antibiotik di RS Al-Islam Tahun 2014.

No.	Nama Antibiotik	Sensitif		Intermediet		Resisten		Total	
		f	%	f	%	f	%	f	%
1	Amoksisilin	7	22,58	0	0	24	77,42	31	100
2	Amox-clav	12	38,71	0	0	19	61,29	31	100
3	Ampisilin	0	0	0	0	31	100	31	100
4	Sefadroksil	6	19,35	6	19,35	19	61,29	31	100
5	Sefaleksin	6	19,35	4	12,9	21	67,74	31	100
6	Sefepim	16	51,61	2	6,45	13	41,94	31	100
7	Sefiksim	10	32,26	0	0	21	67,74	31	100
8	Sefoperazon	10	32,26	4	12,9	17	54,84	31	100
9	Sefotaksim	12	38,71	2	6,45	17	54,84	31	100
10	Seftazidim	16	51,61	3	9,68	13	41,94	31	100
11	Seftriakson	11	35,48	4	12,9	16	51,61	31	100
12	Sefuroksim	12	38,71	0	0	19	61,29	31	100
13	Sef-sulb	15	48,39	0	0	6	19,35	31	100
14	Sefazolin	9	29,03	1	3,23	21	67,74	31	100
15	Kloramphenikol	20	64,52	2	6,45	9	29,03	31	100
16	Siprofloksasin	8	25,81	0	0	23	74,19	31	100
17	Levofloksasin	10	32,26	4	12,9	17	54,84	31	100
18	Ofloksasin	8	25,81	0	0	23	74,19	31	100
19	Kotrimoksazol	8	25,81	1	3,23	22	70,97	31	100
20	Fosfomisin	29	93,55	0	0	2	6,45	31	100
21	Klindamisin	0	0	0	0	31	100	31	100
22	Eritromisin	2	6,45	3	9,68	26	83,87	31	100
23	Doripenem	15	48,39	0	0	3	9,68	31	100
24	Imipenem	29	93,55	0	0	2	6,45	31	100
25	Meropenem	27	87,1	1	3,23	3	9,68	31	100
26	Amikasin	0	0	0	0	31	100	31	100
27	Gentamisin	21	67,74	0	0	10	32,26	31	100
28	Kanamisin	18	58,06	7	22,58	6	19,35	31	100
29	Netilmisin	26	83,87	1	3,23	4	12,9	31	100
30	Doksisiklin	10	32,26	3	9,68	18	58,06	31	100
31	Tetrasiklin	7	22,58	3	9,68	21	67,74	31	100

Hasil uji kepekaan menunjukkan tingginya tingkat resisten terhadap antibiotik β -laktam golongan penisilin, seperti amoksisilin (77,42%), amoksisilin asam kluvanat (61,29%), dan ampisilin (100%). Sefalosporin golongan pertama dan kedua seperti sefadroksil (61,29%), sefaleksin (67,74%), dan sefuroksin (61,29%) juga menunjukkan tingkat resistensi yang tinggi mencapai lebih dari 50%. Begitu juga dengan sefalosporin generasi ketiga seperti sefiksim (67,74%), sefoperazon (54,84%), sefotaksim (54,84%),

seftriakson (51,61%), dan sefuroksim (61,29%) tingkat resistensinya pun mencapai lebih dari 50%.

Antibiotik golongan makrolid seperti eritromisin (83,87%) dan klindamisin (100%) memiliki resistensi yang tinggi yakni mencapai lebih dari 80%. Golongan fluorokuinolon yaitu siprofloksasin (74,19%) dan levofloksasin (54,84%) juga memiliki tingkat resistensi yang tinggi. Tabel 4.1 menunjukkan bahwa *E. coli* masih sensitif terhadap kloramfenicol dan golongan carbapenem seperti doripenem, imipenem, dan meropenem. Sementara, antibiotik golongan lain seperti kontrimoksazol, tetrasiklin dan aminoglikosid menunjukan sudah banyak yang resisten.

Tabel 2 Data Hasil Uji Kepekaan *Escherichia coli* terhadap Seftriakson dan Siprofloksasin di RS Al-Islam Tahun 2014.

Nama Antibiotik	Sensitif		Intermediet		Resisten		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Seftriakson	11	35,48	4	12,9	16	51,61	31	100
Siprofloksasin	8	25,81	0	0	23	74,19	31	100

Uji kepekaan *E. coli* terhadap seftriakson menunjukan sebanyak 11 sampel (35,48%) masih sensitif, 4 sampel (12,90%) intermediate dan sebanyak 16 sampel (51,61%) telah resisten. Sedangkan, sebanyak 8 sampel (25,81%) sensitif terhadap siprofloksasin, dan 23 sampel (74,19%) telah resisten. Dari tabel tersebut maka dapat terlihat bahwa tingkat resistensi siprofloksasin lebih tinggi dari seftriakson. Uji normalitas kemudian dilakukan untuk mengetahui distribusi data. Dikarenakan besar sampel pada penelitian ini adalah dibawah 50 buah, maka dilakukan uji normalitas dengan metode *Saphiro-Wilk*.

Tabel 3 Hasil Pengujian Normalitas Data Hasil Uji Kepekaan *E. coli* terhadap Beberapa Antibiotik

Nama Antibiotik	Saphiro-Wilk	
	n	Sig.
Seftriakson	31	0.000
Siprofloksasin	31	0.000

Hasil uji normalitas menunjukan nilai *p*-value 0.000 atau kurang dari 0.01, maka dapat disimpulkan bahwa data penelitian ini tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$). Data yang tidak berdistribusi normal kemudian dilakukan uji non-parametrik yaitu Uji *Mann Whitney*. Hasil dari Uji *Mann Whitney* adalah sebagai berikut:

Tabel 4 Hasil uji beda *Man Whitney* pada Data Hasil Uji Kepekaan *E. coli* Terhadap Seftriakson dan Siprofloksasin

Nama Antibiotik	n	Hasil Uji Kepekaan			p-value (Sig.)
		Resisten	Intermediet	Sensitif	
Seftriakson	31 100%	16 25,8%	4 6,5%	11 17,7%	0,125
Siprofloksasin	31 100%	23 37,1%	0 0%	8 12,9%	
Total	39 62,9%	4 6,5%	19 30,6%	62 100%	

Keterangan : n: jumlah sampel

Hasil Uji *Mann Whitney* didapatkan *p*-value sebesar 0,125 ($p > 0,05$). Pada derajat kepercayaan 95%, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil uji kepekaan *E. coli* terhadap seftriakson dan siprofloksasin.

D. Pembahasan

Sebanyak 31 sampel hasil uji kultur positif *E. coli* yang dilakukan uji kepekaan terhadap beberapa antibiotik di Laboratorium Rumah Sakit Al-Islam pada tahun 2014. Hasil uji kepekaan *E. coli* terhadap golongan β -laktam menunjukkan tingkat resistensi melebihi 50%. Hal tersebut dapat disebabkan oleh seringnya penggunaan antibiotik golongan β -laktam untuk mengobati berbagai penyakit infeksi ringan seperti faringitis, tonsilitis, dan lain-lain. Amoksisilin sudah cukup populer di antara masyarakat dan sangat mudah didapat sehingga memungkinkan penggunaan yang irrasional. Data menunjukkan resistensi banyak terjadi pada antibiotik ampisilin (100%), amoksisilin (77,42%), sefazholin (67,74%), sefaleksin (67,74%), dan amoksisilin asam klavunat (61,29%).

Amoksisilin asam klavunat merupakan amoksisilin yang dikombinasikan dengan inhibitor enzim beta-laktamase yaitu asam klavunat, yang bekerja dengan menginaktivasi enzim betalaktamase. Enzim beta-laktamase merupakan enzim yang menghancurkan cincin beta-laktam dan menginaktivasinya sehingga bakteri tidak dapat dihancurkan. Tingkat resisten yang tinggi pada amoksisilin asam klavunat menunjukkan sudah banyak *E. coli* yang memiliki mekanisme resistensi dengan memproduksi beta-laktamase. Mekanisme ini dapat menyebar pada *E. coli* lain yang belum memiliki mekanisme tersebut melalui plasmid atau ekstrakromosomal seperti yang telah dipaparkan dalam Bab Tinjauan Pustaka.

Persentase resistensi seftriakson yaitu 51,61% cukup rendah dibandingkan dengan antibiotik segolongannya, yaitu sefalosporin generasi ke-3 seperti sefiksim (67,74%) dan sefoperazon (54,84%). Hal tersebut sesuai dengan yang dilaporkan oleh WHO, bahwa *E. coli* telah banyak yang resisten dengan antibiotik golongan sefalosporin generasi ke-3.⁶ Data tersebut juga sesuai dengan penelitian oleh Noviana yang dilakukan pada Rumah Sakit Swasta di Jakarta Utara, yang menemukan tingginya resistensi *E. coli* terhadap antibiotik golongan sefalosporin. Namun, belum ada penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Al-Islam Bandung sehingga tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

Antibiotik golongan β -laktam yang masih sensitif yaitu golongan carbapenem, seperti doripenem, imipenem dan meropenem. Hal tersebut sesuai dengan beberapa referensi yang menganjurkan golongan carbapenem sebagai antibiotik untuk bakteri penghasil beta-laktamase.^{8,9} Harga antibiotik golongan karbapenem yang cukup mahal, sehingga jarang digunakan untuk pasien dengan ekonomi yang rendah, mungkin dapat menjadi penyebab cukup rendahnya resistensi terhadap golongan tersebut.

Antibiotik golongan makrolid, seperti eritromisin juga menunjukkan tingkat resistensi yang tinggi (83,87%), pola ini mirip dengan penelitian di Ethiopia yang melaporkan bahwa resistensi mencapai lebih dari 80%. Resistensi klindamisin sebesar 100% sesuai dengan penelitian Endriani di Pekanbaru.¹⁰ Tingkat resistensi yang tinggi juga terlihat pada antibiotik golongan fluorokuinolon yang sering dipakai untuk infeksi *E. coli* pada saluran kemih, seperti siprofloksasin yang resistensinya mencapai 74,19%. Dibandingkan dengan levofloksasin, antibiotik yang satu golongan dengan

siprofloksasin, levofloksasin memiliki tingkat resistensi lebih rendah yaitu sebesar 54,84%. Data tersebut sejalan dengan penelitian Schaeffer (2007) yang menunjukkan tingginya resistensi *E. coli* penyebab infeksi saluran kemih, yang menjadi permasalahan di beberapa negara di Eropa. Sesuai dengan *The European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) yang melaporkan tingkat resistensi *E. coli* terhadap kuinolon dan sefalosporin tinggi dan terus meningkat tiap tahunnya.¹¹

Penggunaan golongan fluorokuinolon sebagai terapi utama pada infeksi saluran kemih tanpa komplikasi mungkin yang menyebabkan seringnya penggunaan antibiotik golongan fluorokuinolon.^{12,13} Diduga tingginya tingkat resistensi terhadap kuinolon disebabkan oleh adanya gen *qnr* yang ditransfer secara horizontal melalui plasmid. Gen *qnr* seperti gen *qnrA* juga berasosiasi dengan terjadinya resistensi *E. coli* terhadap aminoglikosid.¹⁴

Dalam penelitian ini dibandingkan antara seftriakson dengan siprofloksasin yang masing-masing adalah contoh dari salah satu antibiotik yang sering digunakan untuk pengobatan penyakit infeksi akibat *E. coli* yaitu antibiotik sefalosporin generasi ke-3 dan golongan fluorokuinolon. Sesuai dengan data di Laboraturium RS Al-Islam, tingkat resistensi seftriakson (51,61%) lebih rendah dibandingkan siprofloksasin (74,19%). Pemberian seftriakson melalui intravena yang biasanya diberikan di rumah sakit, menyebabkan tingkat resistensi yang lebih rendah dibandingkan siprofloksasin yang digunakan secara peroral. Seftriakson seringkali digunakan untuk pre- dan post- operasi dan sifat antibiotik tersebut yang dapat menembus sawar otak menyebabkan sering digunakannya seftriakson untuk trauma kepan. Namun, penggunaan kedua antibiotik tersebut sama-sama sering digunakan di Rumah Sakit sehingga tingkat resistensi keduanya tergolong tinggi.

Perbandingan hasil uji kepekaan antara kedua antibiotik tersebut menggunakan Uji *Mann Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Kedua antibiotik tersebut cenderung sudah tidak sensitif terhadap *E. coli*. Masalah tingginya resistensi *E. coli* terhadap berbagai antibiotik merupakan masalah serius dan perlu dilakukan pencegahan agar resistensi tidak meluas dan menyebabkan kerugian seperti semakin lamanya pengobatan dan rawat inap serta sempitnya pilihan antibiotik.

E. Kesimpulan

Simpulan pada penelitian ini resistensi tinggi pada antibiotik golongan β -laktam, eritromisin, aminoglikosid dan fluorokuinolon, sedangkan *E. coli* masih sensitif terhadap golongan carbapenem dan kloramfenikol. Hasil Uji Kepekaan *E. coli* terhadap seftriakson di Rumah Sakit Al-Islam tahun 2014 menunjukkan lebih banyak yang resistensi dibandingkan dengan yang sensitif begitu juga dengan siprofloksasin. Perbandingan hasil Uji Kepekaan *E. coli* terhadap seftriakson dan siprofloksasin menunjukkan tidak ada perbedaan resistensi antara kedua antibiotik tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Unfinished Business: Infectious Disease Priorities, *Cock KM De, Simone PM, Davison V, Slutsker L*, www.nc.cdc.gov/eid/article/19/8/13-0121_article, 17 Februari 2015

Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age group in 1990 and 2010, *Lazano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K,*

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=23245604
&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=23245604&dopt=Abstract)

Melnick & Adenberg's Medical Microbiology , 2010, *Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T, editors. Jawetz, Mc-Graw Hill*

Antibiotika, resistensi, dan rasionalitas terapi ,2011, *Utami E, El-Hayah*

Mardiastuti HW, Karuniawati A, Kiranasari A, Kadarsih R. *Emerging Resistance Pathogen : Situasi Terkini di Asia , Eropa , Amerika Serikat , Timur Tengah dan Indonesia.* Maj Kedokteran Indonesia

WHO. 2014. *Summary of antimicrobial global report on surveillance*

Lestari ES, Severin JA. 2009. *Antimicrobial Resistance in Indonesia Prevalence , determinants and genetic basis.* Erasmus Universiteit Rotterdam

Bauman R. *Microbiology with disease by taxonomy.* 3rd ed. Pearson; 2011.

Mahon C, Lehman D, Manuselis G. 2013. *Textbook of diagnostic microbiology*

Mechanisms of antimicrobial resistance in bakteri, *Am J Med, Tenover FC.* 2006, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735149>, 29 Agustus 2014

Departemen Farmakologi dan Terapeutik. *Farmakologi dan Terapi*, 2012, *Gunawan S, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysaabeth,* Jakarta: Badan Penerbit FKUI

Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC et al. 2009. *Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. Clin Microbiol*

Endriani R, Andrini F, Alfina D, 2010, *Pola Resistensi Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih (ISK) terhadap antibakteri di pekanbaru.* Jurnal Natur Indonesia

Schaeffer, A.J. & Schaeffer, E.M. 2007. *Infections of the Urinary Tract. Campbell-Walsh Urology Ninth Edition. Saunders Elsevier*

Hwang TJ, Hooper DC. 2014. *Association between fluoroquinolone resistance & resistance to other antimicrobial agents among E. coli urinary isolates in the outpatient setting. Antimicrob chemoter*

Gagliotti C, Balode A, Baquero F. 2011. *Escherichia coli & Staphylococcus aureus : Bad News and Good News from The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)*

Melnick & Adenberg's Medical Microbiology , 2010, *Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T, editors. Jawetz, Mc-Graw Hill*

Antibiotika, resistensi, dan rasionalitas terapi ,2011, *Utami E, El-Hayah*

Mardiastuti HW, Karuniawati A, Kiranasari A, Kadarsih R. *Emerging Resistance Pathogen : Situasi Terkini di Asia , Eropa , Amerika Serikat , Timur Tengah dan Indonesia*. Maj Kedokteran Indonesia

WHO. 2014. *Summary of antimicrobial global report on surveillance*

Lestari ES, Severin JA. 2009. *Antimicrobial Resistance in Indonesia Prevalence , determinants and genetic basis*. Erasmus Universiteit Rotterdam

Bauman R. *Microbiology with disease by taxonomy*. 3rd ed. Pearson; 2011.

Mahon C, Lehman D, Manuselis G. 2013. *Textbook of diagnostic microbiology* Departemen Farmakologi dan Terapeutik. Farmakologi dan Terapi, 2012, Gunawan S, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, Jakarta: Badan Penerbit FKUI

Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC et al. 2009. *Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat*. *Clin Microbiol*

Endriani R, Andriani F, Alfina D, 2010, *Pola Resistensi Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih (ISK) terhadap antibakteri di pekanbaru*. *Jurnal Natur Indonesia*

Sumber lain :

Infectious disease and antimicrobial agents , Pitout J, antimicrobe.org/b104.asp, 27 januari 2015

Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age group in 1990 and 2010, *Lazano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K*, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=23245604 &dopt=Abstract

Cock KM De, Simone PM, Davison V, Slutsker L, www.nc.cdc.gov/eid/article/19/8/13-0121_article, 17 Februari 2015

Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age group in 1990 and 2010, *Lazano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K*, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=23245604 &dopt=Abstract

Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteri, *Am J Med*, *Tenover FC*. 2006, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735149>, 29 Agustus 2014

Martin K. Treatment of ESBL-producing E.coli in lower urinary tract infection [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 27]. Available from: pharmacytimes.com/publications/health-system-edition/2013/November2013/Treatment-of-ESBL-producing-E-coli-Lower-Urinary-Tract-Infection

Unfinished Business: Infectious Disease Priorities, *Cock KM De, Simone PM, Davison V, Slutsker L*, www.nc.cdc.gov/eid/article/19/8/13-0121_article, 17 Februari 2015

Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age group in 1990 and 2010, *Lazano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K*, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=23245604 &dopt=Abstract

Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteri, *Am J Med, Tenover FC*. 2006, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735149>, 29 Agustus 2014

