

Uji Sensitivitas Amoksisilin dan Eritromisin terhadap Infeksi Sekunder dari Spesimen Pasien Infeksi Saluran Pernafasan Akut

(Sensitivity Test of Amoxicillin and Erythromycin against Secondary Infections from Acute Respiratory Infection Specimens)

Olyvia Yulyani Khaerul Putri, Cholis Abrori, Ida Srisurani Wiji Astuti
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail: polyvia@rocketmai.com

Abstract

Acute respiratory infections (ARI) is one of health problems in Indonesia, which are caused by viruses. But on a visit to health facility, physicians prescribe antibiotics as therapy. Irrational prescribing of antibiotics led to bacterial resistance. The use of amoxicillin and erythromycin as the first and second line drugs in patients with ARI causes high resistance to them. This study aimed to determine differences sensitivity of amoxicillin and erythromycin against secondary infection of ARI. This was a descriptive analytical study, using Mann-Whitney different test and determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) antibiotics using logarithmic regression. The sample was obtained from specimens of patient ARI with secondary infection who visited UPT Pelayanan Kesehatan Universitas Jember. Five of twenty two specimens successfully cultured in Blood Agar Plate (BAP). The cultures showed five bacteria with Gram-positive cocci morphology and two with Gram-negative bacilli morphology. Mann-Whitney test showed significant difference between two drugs ($p=0.008$), where 85% bacteria were resistant to amoxicillin and 40% were to erythromycin. Logarithmic regression results, obtained amoxicillin's MIC was 7.48-9.02 mg/L and erythromycin's was 0.23-4.95 mg/L. It can be concluded, there was a significant difference between two drugs, where bacteria that cause secondary infections are no longer sensitive to amoxicillin.

Keywords: Amoxicillin, Erythromycin, ARI

Abstrak

Infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia yang banyak disebabkan oleh virus. Tetapi pada kunjungan ke sarana kesehatan, dokter meresepkan antibiotika sebagai terapi. Peresepan antibiotika yang tidak rasional menyebabkan meningkatnya resistensi bakteri. Amoksisilin dan eritromisin banyak dipilih sebagai obat lini pertama dan kedua pada pasien ISPA menyebabkan tingginya resistensi pada keduanya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan sensitivitas amoksisilin dan eritromisin terhadap infeksi sekunder pada ISPA. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik, menggunakan uji beda *Mann-Whitney* dan penentuan Kadar Hambat Minimal (KHM) antibiotika menggunakan regresi logaritmik. Sampel penelitian didapatkan dari spesimen pasien ISPA yang berkunjung ke UPT Pelayanan Kesehatan Universitas Jember. Lima dari dua puluh dua spesimen berhasil dikultur dalam media Agar Darah Manusia (ADM). Hasil kultur didapatkan lima bakteri dengan morfologi coccus Gram positif dan dua bakteri dengan morfologi basil Gram negatif. Uji *mann-whitney* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara keduanya ($p=0,008$), dimana 85% bakteri resisten terhadap amoksisilin dan 40% terhadap eritromisin. Hasil regresi logaritmik didapatkan KHM amoksisilin adalah 7,48-9,02 mg/L dan eritromisin 0,23-4,95 mg/L. Sehingga dapat disimpulkan, terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua obat, dimana bakteri penyebab infeksi sekunder sudah tidak lagi sensitif terhadap amoksisilin.

Kata kunci: Amoksisilin, Eritromisin, ISPA

Pendahuluan

Infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) masih merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Pada tahun 2007 Kementerian Kesehatan RI mencatat kasus ISPA baru berjumlah 7,2 juta, lalu meningkat sampai 18,7 juta di tahun 2011 [1]. ISPA juga merupakan salah satu penyebab kunjungan pasien ke sarana kesehatan. Didapatkan bahwa 40%-70% anak yang berobat ke Rumah Sakit adalah penderita ISPA [2].

Sebenarnya, sebagian besar kasus ISPA disebabkan oleh virus, tetapi kebanyakan dokter meresepkan antibiotika pada pasien. Hal ini hanya untuk membuat pasien merasa lega atau dianggap mampu mengurangi gejala yang ada [3]. Dalam praktiknya, amoksisilin banyak dijadikan obat lini pertama pengobatan ISPA, sedangkan lini keduanya adalah eritromisin. Eritromisin juga sering menjadi *drug of choice* bagi yang alergi terhadap amoksisilin [4].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan sensitivitas amoksisilin dan eritromisin terhadap infeksi sekunder pada pasien ISPA, serta mengidentifikasi bakteri penyebab infeksi sekunder, dan mengetahui Kadar Hambat Minimal (KHM) kedua obat terhadap bakteri penyebab infeksi sekunder pada ISPA.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan deskriptif analitik, menguji sensitivitas antibiotika terhadap bakteri penyebab infeksi sekunder dan menentukan KHM antibiotika [5]. Penelitian dilakukan di UPT Pelayanan Kesehatan Universitas Jember dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember selama bulan oktober 2014.

Sampel pada penelitian ini adalah spesimen pasien ISPA berupa dahak atau sekret hidung yang diambil dengan metode total sampling. Spesimen yang telah didapat selanjutnya ditanam pada media Agar Darah Manusia (ADM) dan diinkubasi selama 18-24 jam [6]. setelah diinkubasi, setiap koloni yang bentuknya berbeda masing-masing dilakukan pengecatan Gram. Apabila pada pengecatan didapatkan bakteri Coccus, maka selanjutnya dilakukan uji katalase. Sebaliknya, bila di dapatkan bakteri basil, maka dilakukan penanaman pada media *Eosin Methilen Blue* (EMB).

Selanjutnya setiap koloni yang berbeda dibiakkan pada media cair sesuai dengan

konsentrasi 0,5 *McFarland* dan diinkubasikan selama 24 jam. Biakan pada media cair ini selanjutnya dihapuskan pada media *Mueller Hilton* (MH) untuk dilakukan tes sensitivitas dan uji KHM antibiotika.

Uji sensitivitas antibiotika dan uji KHM masing-masing menggunakan metode *disc diffusion* (*Kirby Bauer*). Uji sensitivitas menggunakan cakram antibiotika amoksisilin dengan dosis 25 µg dan eritromisin 15 µg. Uji KHM dilakukan dengan menggunakan 8 konsentrasi yang berbeda 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32 mg/L pada masing-masing antibiotika. Antibiotika dianggap positif apabila memiliki diameter ≥ 6 mm [7].

Analisis data dilakukan secara komputerisasi dengan IBM SPSS dengan taraf signifikan $p < 0,05$. Untuk mengetahui perbedaan sensitivitas antibiotika dianalisis menggunakan uji beda parametrik *t-test independent* atau non-parametrik *Mann-whitney*. Penentuan nilai KHM antibiotika dianalisis menggunakan uji regresi logaritmik.

Hasil Penelitian

Selama 4 minggu pengambilan data dan spesimen di UPT Pelayanan Kesehatan Universitas Jember diperoleh 54 pasien ISPA, dimana 22 diantaranya terjadi infeksi sekunder. Dari 22 sampel, 10 orang telah mendapatkan intervensi antibiotika, 3 orang tidak bersedia untuk diambil spesimennya, dan 3 orang mengaku dahaknya tidak bisa dikeluarkan. 7 sampel yang berhasil dikultur pada media ADM, 2 diantaranya tidak terjadi pertumbuhan bakteri. Pada penelitian ini sampel yang dapat diuji berjumlah 5 spesimen.

Setelah dilakukan penanaman bakteri dan diidentifikasi dibawah mikroskop didapatkan data sebagai berikut :

Tabel 1. Hasil identifikasi bakteri

Sampel	Morfologi bakteri
A	Basil menyebar Gram negatif Coccus berderet Gram positif
B	Coccus berderet Gram positif
C	Coccus berderet Gram positif Basil menyebar Gram negatif
D	Coccus berderet Gram positif
E	Coccus berderet Gram positif

Pada bakteri coccus B, C, dan E didapatkan hasil uji katalase positif. Berdasarkan data di atas diketahui secara kualitatif bahwa kemungkinan penyebab paling sering kejadian infeksi sekunder pada pasien

ISPA adalah bakteri dengan morfologi coccus bersifat Gram positif.

Masing-masing koloni bakteri diatas dibiakkan dalam media cair dan dilakukan uji sensitivitas antibiotika menggunakan cakram antibiotika, dan didapatkan data sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil uji sensitivitas amoksisilin dan eritromisin pada bakteri basil

Sampel	Morfologi	Diameter Zona Inhibisi (mm)	
		Amoksisilin (25 µg)	Eritromisin (15 µg)
A	Basil	9,9 (S)	19,6 (S)
C	Basil	0 (R)	0 (R)

Data pada tabel 2 dilakukan uji normalitas *saphiro wilk*, didapatkan nilai $p=0,273$ ($p>0,05$). Berarti distribusi data pada tabel 2 normal. Selanjutnya dilakukan uji beda *t-test independent*, didapatkan nilai $p=0,702$ ($p>0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan sensitivitas amoksisilin dan eritromisin pada bakteri basil Gram negatif.

Tabel 3. Hasil uji sensitivitas amoksisilin dan eritromisin pada bakteri coccus

Sampel	morfologi	Diameter Zona Inhibisi (mm)	
		Amoksisilin (25 µg)	Eritromisin (15 µg)
A	Coccus	0 (R)	25 (S)
B	coccus	0 (R)	20,9 (S)
C	coccus	0 (R)	2,2 (R)
D	coccus	0 (R)	4 (R)
E	coccus	0 (R)	26,6 (S)

*R = Resisten
S = Sensitif

Berdasarkan data di atas diketahui secara kualitatif kejadian resistensi terhadap eritromisin lebih kecil daripada amoksisilin. Pada uji normalitas tabel 3, didapatkan nilai $p=0,002$ ($p<0,05$), distribusi data tabel 3 tidak normal, maka selanjutnya dianalisis menggunakan uji beda *mann-whitney*. Pada uji *mann-whitney*, didapatkan nilai $p=0,008$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara amoksisilin dan eritromisin pada bakteri coccus Gram positif.

KHM kedua obat terhadap bakteri coccus kemudian dihitung menggunakan 8 konsentrasi. Dan didapatkan data sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil uji Kadar Hambat Minimal amoksisilin pada bakteri coccus

Konsentrasi (mg/L)	Diameter Zona Inhibisi (mm)				
	Samp .A	Samp. B	Samp .C	Samp. D	Samp. E
32	6,3	6,1	5,6	5,25	0
16	5,9	5,2	4,6	3,9	0
8	5,2	4,5	0	0	0
4	4,6	3,9	0	0	0
2	3,4	3,3	0	0	0
1	2,9	0	0	0	0
0,5	2,1	0	0	0	0
0,25	0	0	0	0	0
Sig.					
<i>Shapiro wilk</i>	0,55	0,1	0	0	-

Dari data tabel 4, amoksisilin dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada sampel A dan B pada konsentrasi 32 mg/L sedang sampel C, D, dan E pertumbuhannya tidak bisa dihambat. Tampak distribusi data normal terdapat pada sampel A dan B. Data pada sampel A dan B selanjutnya dianalisis menggunakan regresi logaritmik, dan didapatkan nilai *antiln*.

Tabel 5. Hasil uji regresi logaritmik amoksisilin

Sampel	constan	b1	<i>Antiln X</i>
A	-0,17	2,99	7,48
B	-2,42	3,24	9,02

Nilai *antiln* pada tabel 5 adalah KHM kuantitatif amoksisilin terhadap sampel bakteri A dan B. KHM kuantitatif pada bakteri A adalah 7,48 mg/L sedangkan KHM pada bakteri B adalah 9,02 mg/L

Tabel 6. Hasil uji Kadar Hambat Minimal eritromisin pada bakteri coccus

Konsentrasi (mg/L)	Diameter Zona Inhibisi (mm)				
	Samp .A	Samp. B	Samp .C	Samp. D	Samp. E
32	27,6	30,85	11,6	13,4	25,1
16	25,1	28,5	0	8,6	20,9
8	23,5	27,85	0	5,96	19,6
4	23,5	24,9	0	4,21	19,6
2	21,3	15	0	3,0	17,6
1	19,4	10	0	0	15,6
0,5	17,4	0	0	0	12,3
0,25	12,6	0	0	0	5,9
Sig.					
<i>Shapiro wilk</i>	0,85	0,14	0,00	0,87	0,66

Data tabel tabel 6, tampak distribusi data normal terdapat pada sampel A, B, D dan E. Data pada sampel A, B, d dan E selanjutnya dianalisis menggunakan regresi logaritmik, dan didapatkan nilai *antiln*. Nilai *antiln* ini adalah KHM secara kuantitatif eritromisin.

Tabel 7. Hasil regresi logaritmik eritromisin

Sampel	constan	b1	Antiln X
A	3,94	21,88	0,23
B	4,25	11,6	0,9
D	3,69	4,11	4,95
E	3,32	20,58	0,43

Nilai *antiln* pada tabel 7 ada KHM kuantitatif eritromisin terhadap sampel bakteri A, B, D dan E. KHM kuantitatif pada bakteri A adalah 0,23 mg/L, pada bakteri B adalah 0,90 mg/L, pada bakteri D adalah 4,95 mg/L dan KHM pada bakteri E adalah 0,43 mg/L.

Pembahasan

Dari 5 spesimen yang diteliti ditemukan 7 bakteri. Dua dari 7 bakteri tersebut dengan bentuk *basil*, menyebar, dan bersifat Gram negatif dan 5 lainnya dengan bentuk *coccus*, dan bersifat Gram positif. Secara kualitatif hasil ini menunjukkan bahwa penyebab tersering infeksi sekunder pada ISPA dalam penelitian ini adalah bakteri dengan morfologi *coccus*, susunan berderet dan bersifat Gram positif.

Banyak dari bakteri dengan morfologi *coccus* dengan sifat Gram positif yang merupakan flora normal mulut dan saluran pernafasan atas pada manusia. Diantaranya *Streptococcus sp.* dan *Staphylococcus sp.* Tetapi pada kondisi imunitas yang menurun, misalnya pada saat terkena infeksi virus, infeksi sekunder pada saluran nafas justru sering disebabkan oleh flora oronasal tersebut [8].

Dalam sebuah penelitian epidemiologi di China menunjukkan 39% dari total ISPA yang disebabkan oleh virus juga terdeteksi adanya infeksi bakteri. Bakteri yang tersering adalah *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri lain yang juga ditemukan diantaranya *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* dan golongan *Streptococcus-a-hemolitik* [9]. Pada tahun 2006 dilaporkan bahwa interaksi antara virus dan bakteri dalam pathogenesis ISPA paling sering terjadi antara Influenza virus dengan *S. pneumonia* [10].

Pada spesimen juga ditemukan bakteri dengan morfologi bentuk *basil*, menyebar dan bersifat Gram negatif. Bakteri batang Gram negatif ini diduga kuat sebagai penyebab pneumonia, karena sejumlah besar batang Gram negatif pada keadaan normal tidak didapati dalam sputum atau flora normal nasofaring. Salah satu bakteri batang Gram negatif yang sering menyebabkan pneumonia adalah *Klebsiella pneumonia* [11].

Pada kelompok bakteri *basil* dan *coccus*, masing-masing dilakukan uji sensitivitas. Hasil uji sensitivitas pada bakteri *basil* ditemukan tidak ada perbedaan sensitivitas antara amoksisilin dan eritromisin. Amoksisilin merupakan antibiotika berspektrum luas, sehingga wajar jika pertumbuhan dari bakteri *basil* Gram negatif pada penelitian ini juga mampu di hambat. Salah satu contoh bakteri Gram negatif yang sensitif terhadap amoksisilin adalah *Haemophilus influenzae*, *Eschericia coli*, dan *Proteus Mirabilis*. Eritromisin juga sensitif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Tetapi spektrumnya tidak selalu amoksisilin. Bakteri Gram negatif yang sensitif terhadap eritromisin misalnya *Haemophilus influenzae* dan *Pasteurella mulcotida* [12].

Pada kelompok bakteri *coccus*, hasil uji sensitivitas menunjukkan perbedaan yang bermakna antara amoksisilin dan eritromisin. Secara kualitatif, tampak semua bakteri *coccus* resisten terhadap amoksisilin. Sebaliknya pada eritromisin, hanya 2 bakteri yang tampak resisten.

Resistensi pada amoksisilin ini terjadi akibat penggunaan obat yang tidak rasional. Menurut penelitian yang dilakukan di Semarang, amoksisilin berada pada urutan ke-5 antibiotika yang paling sering diresepkan. Dan di Indonesia antibiotika dijual secara bebas di apotek mana saja, dapat dibeli tanpa resep dokter.

Eritromisin banyak menjadi obat lini ke-2 pada kasus ISPA, dimana lini pertamanya adalah amoksisilin. Hal ini mungkin yang menyebabkan resistensi pada amoksisilin lebih tinggi dalam penelitian ini [4]. Uji KHM pada kedua antibiotika dilakukan menggunakan 8 konsentrasi, yaitu 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; dan 32 mg/L. Amoksisilin oral, dalam sirkulasi sistemik hanya 20% yang dapat aktif berikatan dengan protein plasma. Pada penelitian ini diketahui KHM kuantitatif amoksisilin pada bakteri A adalah 7,84 mg/L. Konsentrasi ini dalam plasma dapat diperoleh dengan mengkonsumsi amoksisilin oral dengan dosis 1.176 mg. Dosis ini melebihi dosis terapi amoksisilin, diketahui dosis terapi amoksisilin adalah 375 mg–1000 mg per kali pemberian [12].

Pada bakteri B, didapatkan KHM kuantitatifnya 9,02 mg/L. Konsentrasi ini dapat diperoleh apabila mengkonsumsi amoksisilin oral dengan dosis 1353 mg. Dosis ini juga melampaui dosis terapi amoksisilin.

Pada bakteri C, D, dan E ditribusi data tidak normal, sehingga tidak bisa dilakukan uji regresi logaritmik.

Diketahui KHM amoksisilin terhadap bakteri coccus Gram positif adalah 0,008–0,12 mg/mL [13]. Pada penelitian ini KHM amoksisilin adalah 7,84 mg/L dan 9,02 mg/L. Peningkatan ini jauh di atas KHM yang seharusnya. Peningkatan KHM amoksisilin dikarenakan bakteri telah mengalami resistensi. Resistensi terhadap amoksisilin dikarenakan bakteri membentuk sebuah enzim betalaktamase yang dapat mengdegradasi obat menyebabkan kadar obat yang seharusnya dapat menghambat sistensis dinding sel bakteri berkurang, sehingga efek hambatan antibiotik terhadap bakteri pun berkurang [12].

Pada uji KHM eritromisin, didapatkan KHM kuantitatifnya adalah 0,23 mg/L. Diketahui kadar eritromisin yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif adalah 19,8% [14]. Konsentrasi sebesar 0,23 mg/l dalam plasma manusia dapat diperoleh bila mengkonsumsi eritromisin oral dengan dosis 35 mg.

Pada bakteri B, didapatkan KHM kuantitatif eritromisin 0,90 mg/L. Konsentrasi 0,90 mg/l dalam plasma manusia dapat diperoleh bila mengkonsumsi eritromisin oral dengan dosis 137 mg.

Pada bakteri C, distribusi data tidak normal sehingga tidak bisa dilakukan uji regresi logaritmik. Secara kualitatif, tampak hambatan bakteri C terjadi pada konsentrasi 32 mg/l. Konsentrasi 32 mg/L dalam plasma manusia dapat diperoleh bila mengkonsumsi eritromisin oral dengan dosis 4.085 mg. Pada kondisi ini sebaiknya eritromisin tidak digunakan karena pada dosis 1000 mg dapat memberikan efek iritatif pada gastrointestinal.

Pada bakteri D, KHM kuantitatifnya sebesar 4,95 mg/L diperoleh apabila mengkonsumsi eritromisin oral dengan dosis 700 mg.

Pada bakteri E, KHM kuantitatifnya sebesar 0,43 mg/L. Konsentrasi 0,43 mg/L dalam plasma manusia, dapat diperoleh bila mengkonsumsi eritromisin oral dosis 65 mg.

Kadar Hambat Minimal eritromisin terhadap bakteri coccus Gram Positif adalah 0,06-8 mg/L [13]. Pada penelitian ini didapatkan KHM eritromisin adalah 0,23 mg/L-4,95 mg/L. Nilai KHM eritromisin pada penelitian ini masi berada pada batas normal KHM eritromisin terhadap bakteri coccus Gram positif. Hal ini berarti bakteri penyebab infeksi sekunder pada ISPA belum mengalai resistensi terhadap eritromisin. Sehingga, eritromisin masih dapat dijadikan pilihan terapi pada pasien ISPA dengan infeksi sekunder.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data dapat disimpulkan bahwa penyebab terbanyak infeksi sekunder pada pasien ISPA adalah bakteri dengan morfologi coccus dan bersifat Gram positif. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa 5 bakteri coccus menunjukkan resistensi terhadap amoksisilin, sehingga sebaiknya amoksisilin tidak lagi dijadikan obat lini pertama pada terapi ISPA, hal ini juga ditunjukkan pada peningkatan KHM yang sangat tinggi dari amoksisilin. Eritromisin masih dapat digunakan sebagai terapi ISPA, karena nilai KHM yang didapat masih berada dalam batas normal KHM eritromisin pada bakteri Gram positif.

Daftar Pustaka

- [1] Indonesia. Kementrian Kesehatan RI. Data Epidemiologi ISPA di Indonesia. Jakarta: Depkes RI; 2007
- [2] Indonesia. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Pemberantasan Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan Akut untuk Penanggulangan Pneumonia Pada Balita. Jakarta: Depkes RI; 2002
- [3] Bae SM, Jaehoon L, Jaehwa L, Eunah K, Yoenho K. Antimicrobial Resistance in Haemophilus influenza Respiratory Tract Isolates in Korea: Results of a Nationwide Acute Respiratory Infections Surveillance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2010 Jan. Vol 54(1): 65-71
- [4] Bakung TC. Studi Penggunaan Antibiotika pada Pasien ISPA Rawat Jalan di RS Prof. dr. Aloe Saboe Kota Gorontalo [internet]. 2014. Available from: www.eprints.ung.ac.id/id/eprint/7053
- [5] Riwidikdo H. Statistik Kesehatan Dengan Aplikasi SPSS dalam Prosedur Penelitian. Yogyakarta: Rohima Press; 2010
- [6] Taura DW, Hassan A, Takalmawa. Bacterial Isolates of The Respiratory Tract Infection and Their Current Sensitivity Pattern Among Patients Attending Aminu Kang Teaching Hospital Kano-Nigeria. *International Research Journal of Microbiology*; 2013 Oct. Vol 4(9): 226-231
- [7] Bell SM, JN Pham, TT Nguyen. Antibiotic Susceptibility Testing by the CDS Method 6th Edition. Department of Microbiology The Prince of Wales Hospital Australia; 2012 Dec.

- [8] Jawetz, Melnick, Adelberg's. Mikrobiologi Kedokteran. Jakarta: Salemba Medika;2007
- [9] Ip M. Secondary Bacterial Infection Following Viral Respiratory Infection. Dept of Microbiology Chinese University of Hong Kong; 2007
- [10] JA Mc Cullers, Ann RF, Kenneth B, Andrew JS. Bacterial Complications of Respiratory Tract Viral Illness: A Comprehensive Evaluation. Department of Medicine and Biostatistics and Computational Biology University of Rochester and Rochester General Hospital. Journal of Infections Diseases. 2013 Aug; 432-441
- [11] Jawetz, Melnick, Adelberg's. Mikrobiologi Kedokteran Buku 2. Jakarta: Salemba Medika; 2005
- [12] Setiabudi R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 2007
- [13] Andrews JM. Determination of Minimum Inhibitory Concentration. Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 2010. vol (48) 5-16.
- [14] Larkitz J, David W. Eritromicin: Pharmacokinetics, Bioavailability, Nonantimicrobial Activity, and Possible Mechanism Associated with Adverse Reaction. AAEP Proceedings. 2007; vol(43) 83-86

