

Sensitivitas Antibiotik Paten dan Generik Terhadap Beberapa Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih

Rizki Maulana Syukur¹ dan Dharma Permana^{2*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta Pusat 10510

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta Pusat 10510

*Koresponden : dharmo.permana@yarsi.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi saluran kemih mengenai 150 juta orang di seluruh dunia setiap tahunnya. Mikroorganisme penyebab ISK yang paling sering diisolasi adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Dalam pengobatan ISK digunakan antibiotik paten dan generik, dimana pada masyarakat memiliki asumsi obat generik mempunyai kualitas yang rendah.

Tujuan: Untuk mengetahui sensitivitas antibiotik paten dan generik terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Material dan Metode: Penelitian eksperimental menggunakan pengujian mikrobiologi. Bakteri penyebab ISK didapatkan dari laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. *Escherichia coli* ATCC 11775, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, dan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145. Uji sensitivitas menggunakan metode *disc diffusion* dibandingkan dengan standar CLSI 2015. Antibiotik yang digunakan yaitu siprofloksasin, gentamisin, dan ampicilin paten dan generik.

Hasil: Antibiotik siprofloksasin mempunyai sensitivitas paling tinggi untuk infeksi saluran kemih dibandingkan gentamisin dan ampicilin terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Ampicilin resisten terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Sensitivitas siprofloksasin generik lebih tinggi dari paten terhadap *Escherichia coli*, untuk bakteri *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* siprofloksasin paten lebih tinggi. Gentamisin paten memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan generik pada bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, untuk *Pseudomonas aeruginosa* gentamisin generik lebih tinggi. Sensitivitas ampicilin paten lebih tinggi dibandingkan generik pada bakteri *Escherichia coli*.

Kesimpulan: Siprofloksasin paling sensitif untuk infeksi saluran kemih terhadap mikroba *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* dibandingkan gentamisin dan ampicilin. Perbedaan rerata diameter zona hambat dan pola sensitivitas antibiotik paten dan generik tidak berbeda jauh dan hampir sama.

Kata Kunci: Infeksi saluran kemih, sensitivitas, antibiotik, paten, generik.

ABSTRACT

Background: Urinary tract infections affects 150 million people worldwide each year. The most isolated microorganism that cause UTI are *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *pseudomonas aeruginosa*. In the treatment of UTI, patent and generic antibiotic are used, which in the community assumed that generic drugs have lower quality

Methods: Experimental research using microbiology testing. Bacteria collected from the Laboratory of the Faculty of Medicine University of Indonesia. *Escherichia coli* ATCC 11775, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145. Sensitivity test using disc diffusion method compared to the standard of CLSI 2015. Antibiotics used were ciprofloxacin, gentamicin, ampicilin patent and generic.

Results: Antibiotic ciprofloxacin has the highest sensitivity compared to gentamicin and ampicilin for treatment urinary tract infection on bacteria *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Ampicilin is resistant to *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. The sensitivity of patent ciprofloxacin is higher than generic for *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, for *Escherichia coli* ciprofloxacin generic has higher sensitivity. Gentamicin patent has a higher sensitivity than generic in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, otherwise for *Pseudomonas aeruginosa* gentamicin generic has higher sensitivity. The sensitivity of ampicilin patent is higher than generic in *Escherichia coli*.

Conclusion: Ciprofloxacin has the highest sensitivity for urinary tract infections against microbes *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* compared to gentamicin and ampicilin. The difference in mean diameter of the inhibitory zone and sensitivity pattern of patent and generic is not much different and almost same.

Keywords: Urinary tract infection, Sensitivity, Antibiotic, Patent, Generic

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih adalah reaksi inflamasi sel urotelium yang melapisi saluran kemih. Pada dasarnya infeksi ini dimulai dari saluran kemih yang kemudian menjalar ke organ genitalia bahkan sampai ke ginjal. Infeksi akut pada organ padat (testis, epididimis, prostat, dan ginjal) biasanya lebih berat dari pada yang mengenai organ berongga (buli-buli, ureter, atau uretra) (Purnomo, 2016). ISK sendiri merupakan merupakan salah satu penyakit infeksi bakteri yang paling sering, mengenai 150 juta orang di seluruh dunia setiap tahunnya (Mireles, 2015). Di AS ISK bertanggungjawab atas lebih dari 7 juta kunjungan dokter setiap tahunnya. Kurang lebih 15% dari semua antibiotik yang diresepkan untuk masyarakat di AS diberikan pada kasus infeksi saluran kemih dan data dari beberapa negara Eropa menunjukkan level yang setara (IAUI, 2015).

Mikroorganisme penyebab yang paling sering diisolasi pada pasien pediatrik penderita ISK adalah *Escherichia coli* dengan prevalensi 80-90% diikuti dengan yang lainnya seperti *Enterococcus spesies*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, dan *Staphylococcus spp.* Gejala klasik pada pasien ISK yaitu frekuensi, dysuria, nyeri supra-pubik pada pasien

dewasa. Demam merupakan gejala non spesifik ISK pada infant yang mempunyai asal yang lain seperti otitis media atau infeksi virus (Puladfar, 2016). Pilihan antibiotik untuk infeksi saluran kemih pada pengobatan awal digunakan terapi empirik berdasarkan prevalensi dari pola resistensi antimikroba (WHO, 2001). Namun hal ini harus berbasis ilmiah (*educated guess*) dan yang direkomendasikan untuk infeksi saluran kemih adalah nitrofurantoin, gentamisin, siprofloksasin, ampicilin, dan trimetoprim (Gunawan, 2012).

Peraturan Menteri Kesehatan No. HK.02.02/MENKES/068/I/2010 tentang fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah wajib menggunakan obat generik. Untuk kebutuhan Puskesmas, Unit Pelaksana Teknis, Dinas Kesehatan provinsi dan kabupaten kota wajib menyediakan obat esensial dengan nama generik sesuai kebutuhan. Ketersediaan obat esensial generik di sarana pelayanan kesehatan baru mencapai 69,74% dari target 95% (Depkes, 2010).

Terdapat beberapa istilah penggolongan obat yaitu obat generik dan paten. Obat paten merupakan obat jadi dengan nama dagang yang terdaftar atas nama pembuat dan dijual dalam bungkus asli dari pabrik, sedangkan obat generik yaitu obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan *International*

Non-proprietary Names dari WHO untuk zat kimia yang dikandungnya (Sari, 2015). Penggunaan obat generik di Indonesia secara umum hanya memiliki pasar sekitar 7% apabila dibandingkan dengan pasar dari obat bermerek. Hal ini disebabkan anggapan masyarakat bahwa obat generik memiliki mutu yang lebih rendah dari obat bermerek dagang. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan beberapa konsumen merasa obat generik dengan harga lebih murah mempunyai kualitas rendah persepsi tersebut muncul karena kurangnya pengetahuan masyarakat, pengaruh persepsi buruk, gencarnya promosi (Morison, 2015). Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian mengenai "Sensitivitas Antibiotik Generik dan Paten terhadap Beberapa Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih.

METODE PENELITIAN

Penelitian uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan pengujian mikrobiologi. Populasi dalam penelitian ini adalah stok bakteri penyebab infeksi saluran kemih yang diperoleh dari laboratorium Fakultas kedokteran Universitas YARSI dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia berupa bakteri *Escherichia coli* ATCC 11775, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, dan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145. Beberapa mikroba penyebab infeksi saluran kemih dibiakkan menggunakan medium Nutrient agar dan Mueller Hinton agar lalu dilakukan uji sensitivitas antibiotik dengan metode difusi agar (Kirby Bauer).

Alat dan bahan

Alat Erlenmeyer, magnetic stirrer, autoklaf, sengkeli(kawat ose), tabung reaksi, cawan petri, shaker incubator, *disk blank*, kapas steril, spirtus, dan mistar. Bahan bubuk Nutrient Agar (28 gram/liter), bubuk Nutrient Broth(8 gram/liter), Mueller Hinton Agar (34 gram/liter), akuades, Gentamisin

injeksi 40 mg/mL, Ampisilin kapsul 500 mg, Siprofloksasin tablet 500 mg, bakteri *Escherichia coli* ATCC 11775, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, dan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145.

Pembuatan Media Pertumbuhan Bakteri Peremajaan Bakteri pada Media Cair dan Pewarnaan Gram

Ambil masing-masing bakteri stok murni *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* lalu dimasukkan ke dalam media cair yaitu BHI dengan menggunakan sengkeli(kawat ose) yang sudah dipanaskan. Inkubasi bakteri ke dalam inkubator pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Koloni bakteri yang telah tumbuh dilakukan pewarnaan Gram untuk memastikan kemurnian masing-masing bakteri (Himedia, 2003).

Kultur Bakteri pada Nutrient Agar Tabung (NAT) dan pewarnaan Gram

Bakteri yang sudah dipastikan murni dipindahkan ke dalam Nutrient Agar Tabung (NAT) untuk *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan sengkeli(kawat ose) yang sudah dipanaskan dengan goresan zig zag. Masukkan Nutrient Agar Tabung (NAT) yang sudah digores bakteri ke dalam inkubator pada suhu 37°C selama 18-24 jam untuk membuat stok biakan dan dilanjutkan pewarnaan Gram untuk memastikan kembali kemurnian masing-masing bakteri (Himedia, 2003).

Pembuatan Suspensi Bakteri

Ambil sebanyak satu kawat ose koloni bakteri dari biakan bakteri murni pada NAT dan ADT kemudian disuspensikan dalam 9 ml media cair yaitu BHI untuk membuat suspensi bakteri. Suspensi bakteri diinkubasi dalam *shaker* inkubator dengan suhu 37°C selama 2-6 jam sampai mencapai kekeruhan standar Mc Farland 0,5 (kepadatan sel

bakteri 1×10^8 sel/mL) dan suspensi bakteri siap digunakan untuk pengujian (Himedia, 2003).

Pembuatan Larutan Konsentrasi

Masukkan masing-masing antibiotik yang sudah digerus dan ditimbang sesuai sediaan, dilarutkan menurut batas kelarutan/*solubility* dari masing-masing antibiotik dan dengan pelarut sesuai pada Tabel 3. Melarutkan untuk mencapai potensi antibiotik pada tabel 4, 5 dan 6. Hal yang pertama dilakukan adalah pengenceran. Antibiotik siprofloksasin tablet 500 mg dibagi dua lalu digerus, ditimbang sampai angka 250 mg. Lalu dilarutkan dengan akuadest steril 500 ml. Dilakukan

pengenceran bertingkat hingga didapatkan 10 μ l larutan dengan potensi 5 μ g antibiotik siprofloksasin. Untuk antibiotik gentamisin dengan sediaan injeksi 40 μ g/ml, diambil 1 ml lalu dilarutkan dengan 39 ml akuadest steril, dilakukan pengenceran bertingkat hingga didapatkan 10 μ l larutan dengan potensi 10 μ g antibiotik gentamisin. Untuk antibiotik ampicilin sediaan kapsul 500 mg, dibuka, ditimbang dan diambil 250 mg. Setelah itu 250 mg antibiotik ampicilin dilarutkan dengan 250 ml akuadest steril, dilakukan pengenceran bertingkat. Hingga didapatkan 10 μ l larutan dengan potensi 10 μ g antibiotik ampicilin. Setelah semua antibiotik dilakukan pengenceran lalu dikocok sampai homogen (Lalitha, 2004).

Tabel 1. Kelarutan dan Pelarut untuk Antibiotik

Antibiotik	Kelarutan	Pelarut
Gentamisin	100 mg/mL	Akuadest
Siprofloksasin	30.000 mg/L	Akuadest
Ampisilin	10.100 mg/L	Akuadest

Sumber: (O'Neil, 2013; Nowara *et al*, 1997; Yalkowsky, *et al* 1992)

Data perhitungan:

- Siprofloksasin tablet 500 mg (5 μ g)
Tablet 500 mg : 2 = 250 mg
250 mg + 500 ml akuadest
1 ml = 0,5 mg
1000 μ l = 500 μ g
10 μ l = 5 μ g
- Gentamisin injeksi 40 mg/ml (10 μ g)
1 ml antibiotik gentamisin + 39 ml akuadest = 40 ml

- 40 ml = 40 mg
1 ml = 1 mg
1000 μ l = 1000 μ g
10 μ l = 10 μ g
- Ampisilin kapsul 500 mg (10 μ g)
Isi Kapsul ditimbang dan diambil 250 mg
Kapsul 250 mg + 250 ml akuadest
1 ml = 1mg
1000 μ l = 1000 μ g
10 μ l = 10 μ g

Pengujian Sensitivitas Antibiotik

Siapkan Mueller Hinton Agar yang telah diberi nama bakteri dan antibiotik. Oleskan suspensi bakteri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* masing-masing pada seluruh

permukaan media Mueller Hinton Agar secara merata sesuai dengan nama bakteri sebanyak dua hingga tiga kali dengan memutar plat sebesar 60° menggunakan kapas steril. Panaskan kembali pinset untuk mengambil *disk blank* antibiotik dan

tempelkan *disk blank* pada lempeng Mueller Hinton agar yang telah ditanami kuman. Tetes larutan konsentrasi antibiotik yang sudah dibuat menggunakan pipet ukur ke *disk blank* lalu masukkan ke inkubator selama 1x24 jam. Dalam satu Mueller Hinton Agar terdapat satu golongan antibiotik generik/paten dengan satu konsentrasi/potensi (Kirby & Bauer, 1966; Lalitha, 2004; CLSI, 2015). Amati yang terjadi dan ukur zona hambat menggunakan mistar. Dilakukan tiga kali pengulangan (Tripliket).

Analisa Data

Uji sensitivitas antibiotik generik dan paten menggunakan metode difusi agar (Kirby Bauer) dan data yang diperoleh dari hasil penelitian dengan cara mengamati zona hambat pada media menggunakan mistar. Hasil yang di dapat dibandingkan dengan tabel untuk mendapatkan sensitivitas antibiotik menurut *Clinical Laboratory Standard Institute 2015 (CLSI)*, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2018 (EUCAST)*, dan Kirby-Bauer. Serta menentukan antibiotik yang paling sensitif dari ketiga antibiotik tersebut.

Tabel 2. Konsentrasi Antibiotik dan Diameter Zona Hambat Berdasarkan CLSI.

Evaluasi Zona Hambat				
Antibiotik	Potensi	Diameter Zona Hambat (mm)		
		Resisten (mm)	Intermediet (mm)	Sensitif (mm)
- Gentamisin	10 µg	≤12	13-14	≥15
<i>Escherichia coli</i>		≤12	13-14	≥15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		≤12	13-14	≥15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 µg	≤12	13-14	≥15
- Siprofloksasin		≤15	16-20	≥21
<i>Escherichia coli</i>		≤15	16-20	≥21
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤15	16-20	≥21	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 µg	≤15	16-20	≥21
- Ampisilin		≤13	14-16	≥17
<i>Escherichia coli</i>		≤13	14-16	≥17
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤13	14-16	≥17	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				

Sumber: (CLSI, 2015).

Tabel 3. Konsentrasi Antibiotik dan Diameter Zona Hambat Berdasarkan EUCAST

Evaluasi Zona Hambat				
Antibiotik	Potensi	Diameter Zona Hambat (mm)		
		Resisten (mm)		Sensitif (mm)
- Gentamisin	10 µg			
<i>Escherichia coli</i>		≤14		≥17
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		≤14		≥17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		≤15		≥15
- Sipprofloksasin	5 µg			
<i>Escherichia coli</i>		≤24		≥26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		≤24		≥26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		≤26		≥26
- Ampisilin	10 µg			
<i>Escherichia coli</i>		≤14		≥14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		≤14		≥14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				

Sumber: (EUCAST,2018).

Tabel 4. Konsentrasi Antibiotik dan Diameter Zona Hambat Berdasarkan Kirby Bauer

Evaluasi Zona Hambat				
Antibiotik	Kode Disk	Diameter Zona Hambat (mm)		
		Resisten (mm)	Intermediet (mm)	Sensitif (mm)
Siprofloksasin	CIP-5	≤15	16-20	≥21
Gentamsin	GM	≤12	13-14	≥15
Ampisilin	AM	11	12-13	14

Sumber: (Kirby Bauer, 1966).

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini dilakukan uji sensitivitas antibiotik siprofloksasin, gentamisin, dan ampisilin paten dan generik terhadap bakteri yang berpotensi menjadi penyebab infeksi saluran kemih yaitu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*.

Deskripsi Bakteri

Dilakukan pewarnaan Gram dengan hasil sesuai Tabel 5. Pengamatan dilakukan

dengan melihat bentuk dan morfologi dan warna dari bakteri. Bakteri Gram-positif menunjukkan warna ungu, sedangkan bakteri Gram-negatif menunjukkan warna merah. *Escherichia coli* berbentuk kokobasil, Gram-negatif. *Klebsiella pneumoniae* berbentuk batang, Gram-negatif, mempunyai kapsul polisakarida yang besar. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang.

Tabel 5. Hasil pengamatan morfologi secara mikroskopik

No	Bakteri	Pengecatan Gram	
		Warna	Bentuk
1.	<i>Escherichia coli</i>	Merah	Kokobasil
2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Merah	Batang
3.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Merah	Batang

Potensi Antibiotik terhadap *Escherichia coli*

Dilakukan uji sensitivitas tiga antibiotik yaitu siprofloksasin, gentamisin, dan ampisilin paten dan generik terhadap

bakteri *Escherichia coli*. Percobaan dilakukan lalu dibandingkan dengan standar CLSI sehingga didapat keterangan sensitivitas antibiotik sensitif, intermediet, atau resisten.

Tabel 6. Hasil pengukuran zona hambat antibiotik terhadap bakteri

Antibiotik		Diameter			Rata-rata (mm)	Standar CLSI	Ket
		I	II	III			
		Siprofloksasin (5 µg)	Paten	38			
	Generik	38	34	32	34,66	I=16-20 S= ≥21	Sensitif
Gentamisin (10 µg)	Paten	26	24	22	24	R= ≤12	Sensitif
	Generik	24	24	22	23,33	I=13-14 S= ≥15	Sensitif
Ampisilin (10 µg)	Paten	18	16	18	17,33	R= ≤12	Sensitif
	Generik	18	14	16	16	I=13-14 S= ≥15	Sensitif

Keterangan: R: Resisten, I: Intermediet, S: Sensitif

Berdasarkan Tabel 6. Zona hambat antibiotik siprofloksasin generik memiliki rerata sebesar 34,66 mm lebih besar dari diameter zona hambat antibiotik siprofloksasin paten yaitu 34 mm. Sedangkan antibiotik gentamisin paten memiliki rerata zona hambat 24 mm lebih besar dari zona hambat antibiotik gentamisin generik sebesar rerata 23,33 mm. Antibiotik ampisilin paten zona hambat sebesar rerata 17,33 mm lebih besar dari diameter zona hambat antibiotik ampisilin generik yaitu sebesar 16 mm. Dari ketiga antibiotik, siprofloksasin memiliki diameter zona

hambat terbesar, selanjutnya diikuti oleh gentamisin lalu ampisilin.

Potensi Antibiotik Terhadap Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Dilakukan uji sensitivitas tiga antibiotik yaitu siprofloksasin, gentamisin, dan ampisilin paten dan generik terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Percobaan dilakukan lalu dibandingkan dengan standar CLSI sehingga terdapat keterangan sensitivitas antibiotik sensitif, intermediet, atau resisten.

Tabel 7. Hasil pengukuran zona hambat antibiotik terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotik		Diameter			Rata-rata (mm)	Standar CLSI	Ket
		I	II	III			
Siprofloksasin (5 µg)	Paten	32	34	34	33,33	R= ≤15	Sensitif
	Generik	32	32	32	32	I=16-20 S= ≥21	Sensitif
Gentamisin (10 µg)	Paten	28	22	26	25,33	R= ≤12	Sensitif
	Generik	26	22	24	24	I=13-14 S= ≥15	Sensitif
Ampisilin (10 µg)	Paten	0	0	0	0	R= ≤12	Resisten
	Generik	0	0	0	0	I=13-14 S= ≥15	Resisten

Keterangan: R: Resisten, I: Intermediet, S: Sensitif

Berdasarkan Tabel 7. Zona hambat antibiotik siprofloksasin generik memiliki rerata sebesar 32 mm lebih kecil dari diameter zona hambat antibiotik siprofloksasin paten yaitu 33,33 mm. Sedangkan antibiotik gentamisin paten memiliki rerata zona hambat 25,33 mm lebih besar dari zona hambat antibiotik gentamisin generik sebesar rerata 24 mm. Antibiotik ampisilin paten dan antibiotik ampisilin generik tidak mempunyai diameter zona hambat sehingga *Klebsiella pneumoniae* sudah resisten terhadap antibiotik ampisilin. Antibiotik siprofloksasin memiliki rerata diameter zona

hambat terbesar, diikuti gentamisin dan ampisilin sudah resisten terhadap *Klebsiella pneumoniae*.

Potensi Antibiotik Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

Dilakukan uji sensitivitas tiga antibiotik yaitu siprofloksasin, gentamisin, dan ampisilin paten dan generik terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Percobaan lalu dibandingkan dengan standar CLSI dan Kirby Bauer sehingga terdapat keterangan sensitivitas antibiotik berupa sensitif, intermediet, atau resisten.

Tabel 8. Hasil pengukuran zona hambat antibiotik terhadap bakteri

Antibiotik		Diameter			Rata-rata (mm)	Standar CLSI & Kirby Bauer	Ket
		I	II	III			
Siprofloksasin (5 µg)	Paten	34	30	32	32	R= ≤15	Sensitif
	Generik	32	30	32	31,33	I=16-20 S= ≥21	Sensitif
Gentamisin (10 µg)	Paten	22	20	20	20,66	R= ≤12	Sensitif
	Generik	24	20	20	21,33	I=13-14 S= ≥15	Sensitif
Ampisilin (10 µg)	Paten	0	0	0	0	R= ≤11	Resisten
	Generik	0	0	0	0	I=12-13 S= ≥14	Resisten

Keterangan: R: Resisten, I: Intermediet, S: Sensitif

Berdasarkan Tabel 8. Zona hambat antibiotik siprofloksasin generik memiliki rerata sebesar 31,33 mm lebih kecil dari diameter zona hambat antibiotik siprofloksasin paten yaitu 32 mm. Sedangkan antibiotik gentamisin paten memiliki rerata zona hambat antibiotik gentamisin generik sebesar rerata 21,33 mm. Antibiotik ampisilin paten dan antibiotik ampisilin generik tidak mempunyai diameter zona hambat sehingga *Pseudomonas aeruginosa* sudah resisten terhadap antibiotik ampisilin. Antibiotik siprofloksasin memiliki rerata zona hambat paling besar, diikuti oleh gentamisin dan ampisilin sudah resisten terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.

PEMBAHASAN

Pembahasan hasil penelitian ini berupa potensi antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* penyebab infeksi saluran kemih.

Potensi Antibiotik Terhadap Bakteri *Escherichia coli*

Urutan dari diameter zona hambat pada penelitian ini yaitu siprofloksasin paling sensitif, diikuti oleh gentamisin, dan

ampisilin. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan sensitivitas antibiotik terhadap *Escherichia coli* di RSUD Dr. Soetomo namun dengan urutan yang berbeda, didapatkan antibiotik gentamisin dalam kategori sensitif yaitu peka terhadap 50,9 % bakteri *Escherichia coli*, sedangkan siprofloksasin dalam kategori kurang sensitif 13,2% dan ampisilin 11,3% (IAUI,2015). Penelitian lain oleh Pouladfar (2017) di Shiraz terhadap 104 bakteri *Escherichia coli* dari isolat pasien anak penderita infeksi saluran kemih didapatkan pola sensitivitas antibiotik gentamisin paling sensitif 80,8 % diikuti oleh siprofloksasin 61,5 % sedangkan ampisilin memiliki tingkat sensitivitas paling rendah yaitu hanya 13,5%.

Pada penelitian ini didapatkan rerata zona hambat gentamisin paten dan generik sebesar 24 dan 23,33 mm dan masuk kategori sensitif, hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Prof.DR. R.D Kandao Manado menyatakan terdapat zona hambat gentamisin lebih kecil yaitu rerata 18,6 mm sehingga masuk kategori sensitif (Sondakh, 2016). Antibiotik siprofloksasin pada penelitian ini memiliki rerata zona hambat sebesar 34 mm sehingga masih dikategorikan sensitif, hal ini didukung dengan penelitian lain oleh Sikome et al (2018) didapatkan zona hambat

siprofloksasin lebih kecil yaitu sebesar 27,7 mm dengan tingkat sensitivitas 52,94 %.

Mekanisme kerja dari siprofloksasin dengan cara memblok sintesis DNA bakteri dengan menghambat DNA girase (topoisomerase II) dan topoisomerase IV. Inhibisi dari DNA girase mencegah relaksasi positif supercoil dari DNA yang dibutuhkan untuk proses normal transkripsi dan translasi (Katzung, 2012). Sedangkan tempat kerja utama gentamisin di intrasel adalah sub-unit ribosom 30S, yang terdiri atas 21 protein dan satu molekul RNA 16 S. Sedikitnya tiga dari protein-protein ini serta kemungkinan RNA ribosom 16 S, juga turut berperan pada tempat pengikatan streptomisin, dan perubahan dalam molekul-molekul ini dapat mempengaruhi pengikatan dan kerja streptomisin. Aminoglikosida merusak siklus fungsi ribosom normal dengan mengganggu inisiasi sintesis protein, setidaknya sebagian, yang menyebabkan akumulasi kompleks-kompleks inisiasi abnormal atau monosom-monosom streptomisin (Goodman, 2017).

Antibiotik yang digunakan untuk tatalaksana infeksi saluran kemih oleh *Escherichia coli* adalah golongan florokuinolon yaitu siprofloksasin dan ofloksasin sedangkan antibiotik aminoglikosida digunakan untuk alternatif infeksi *Escherichia coli* (sepsis) (Pasaribu, 2018). Menurut Madappa et al (2017) florokuinolon di rekomendasikan untuk bakteri *Escherichia coli* pada terapi pasien *uncomplicated* sistitis dan akut *uncomplicated* pielonefritis.

Potensi Antibiotik Terhadap Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Siprofloksasin memiliki rerata zona hambat terbesar, diikuti oleh gentamisin dan keduanya masih masuk dalam kategori sensitif terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*, namun pada antibiotik ampisilin tidak didapatkan adanya zona

hambat sehingga masuk kategori resisten. Hal berbeda didapatkan oleh penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo, gentamisin dan siprofloksasin termasuk kategori antibiotik yang kurang sensitif terhadap isolat 24 bakteri *Klebsiella pneumoniae* yaitu sebesar 29,2 % dan 20,8 % sedangkan ampisilin paling rendah yaitu 4,1 % (IAUI, 2015). Hal ini dapat disebabkan karena pajanan sebelumnya terhadap antibiotik yang sudah lama terhadap pasien di rumah sakit, berbeda dengan penelitian ini yang menggunakan stok bakteri. Menurut Gunduz (2018) Tingkat resistensi antibiotik ampisilin yang tinggi 98,4 % telah dilaporkan pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* dari isolat pasien anak penderita ISK di Turki.

Mekanisme kerja dari ampisilin yaitu dengan menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Ampisilin termasuk golongan antibiotika betalaktam, karena pada struktur kimianya terdapat cincin betalaktam (Gunawan, 2012).

Secara natural isolat *Klebsiella pneumoniae* mengekspresikan kromosomal β laktamase secara konstitutif sehingga menyebabkan resisten terhadap antibiotik ampisilin dan amoksisilin. Enzim β laktamase disekresi oleh kuman Gram-negatif hanya sedikit tetapi tempatnya strategis, yaitu di rongga periplasmik diantara membran sel bagian dalam dan luar. Karena enzim-enzim yang digunakan dalam sintesis dinding sel terdapat dipermukaan luar membran dalam, β laktamase ini terletak secara strategis untuk perlindungan maksimal mikroba (Goodman, 2017).

Siprofloksasin menunjukkan sensitivitas intrinsik yang baik terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Sebagai obat yang diabsorpsi oral dengan baik dan sering dijadikan terapi empirik untuk infeksi saluran kemih (Bouamri, 2015). Menurut penelitian di Taiwan konsumsi

Oflorokuinolon telah meningkat dalam bertahun-tahun. Rerata sensitivitas siprofloksasin pada anak-anak adalah 98,2 % namun menurun pada orang dewasa yaitu hanya 78,6 %, hal ini secara tidak langsung berhubungan dengan akumulasi pajanan florokuinolon dengan bertambahnya usia. Pengendalian konsumsi florokuinolon merupakan suatu kewajiban untuk melawan peningkatan resistensi florokuinolon (Lin, 2016).

Pada penelitian ini diameter rerata zona hambat gentamisin sebesar 25,33 mm hal ini lebih tinggi dari penelitian terhadap isolat *Klebsiella* sp. di Manado yaitu 16,3 mm, namun keduanya masih dalam kategori sensitif. Gentamisin masih dapat dijadikan terapi empirik infeksi saluran kemih namun dengan tetap memperhatikan keamanan terapinya (Sondakh, 2016).

Potensi Antibiotik Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotik siprofloksasin merupakan antibiotik dengan diameter zona hambat terbesar, diikuti oleh gentamisin, kedua antibiotik ini termasuk kategori sensitif. Namun, ampisilin tidak menunjukkan diameter zona hambat sehingga masuk kategori resisten. Hal ini didukung oleh penelitian terhadap 28 isolat *Pseudomonas aeruginosa* antibiotik gentamisin dalam kategori sensitif 53,6 % diikuti oleh siprofloksasin kategori sensitif 35,8 %, namun ampisilin sudah resisten terhadap seluruh isolat (IAUI, 2015).

Resistensi antibiotik ampisilin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* juga dilaporkan pada beberapa penelitian lain, salah satunya yang dilakukan di Karachi, Pakistan terdapat resistensi 99,6 % pada 254 kultur isolat *Pseudomonas aeruginosa* (Shah, 2015). Hal ini dikarenakan *Pseudomonas sp* secara intrinsik resisten terhadap banyak antibiotik, umumnya disebabkan sistem pompa efluks yang

memindahkan antibiotik dari tempat kerjanya sebelum senyawa itu dapat bekerja, produksi AmpC β -lactamase tipe 1, dan rendahnya permeabilitas dari membran luar (Javiya, 2008).

Resistensi antibiotik berhubungan dengan frekuensi penggunaan obat, dimana tempat obat bebas terjual di toko-toko menjadikan resistensi antibiotik tumbuh dengan sangat cepat. Peningkatan prevalensi bakteri patogen yang persisten membuat sulit untuk dieradikasi (Javiya, 2008).

Antibiotik siprofloksasin pada penelitian ini mempunyai rerata zona hambat 32 mm dan tergolong sensitif, hal ini sesuai dengan penelitian oleh Rustini (2016) terhadap *P. aeruginosa* ATCC 27853 yaitu diameter zona hambat siprofloksasin 38,50 mm lebih tinggi dari penelitian ini. Penelitian lain terhadap *P. aeruginosa* MTCC 1688 dengan probiotik didapatkan zona hambat siprofloksasin 27 mm lebih rendah dari penelitian ini (Sharma, 2014).

Antibiotik gentamisin memiliki rerata zona hambat 20 mm dan masih sensitif, sama dengan penelitian yang dilakukan terhadap *P. aeruginosa* ATCC 27853 yaitu 20 mm (Rustini, 2016). Aminoglikosida merupakan komponen penting sebagai antipseudomonal kemoterapi dan dapat digunakan dalam banyak infeksi, pada penelitian di Pakistan didapatkan antibiotik gentamisin memiliki tingkat sensitivitas 69,5 % dari 1662 isolat (Tanvir, 2015).

Antibiotik Paten dan Generik

Dari hasil yang didapatkan pada bakteri *Escherichia coli* antibiotik paten gentamisin dan ampisilin lebih besar zona hambatnya dari antibiotik generiknya, sedangkan untuk antibiotik siprofloksasin, generik lebih sensitif dari paten. Pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* antibiotik siprofloksasin dan gentamisin paten memiliki diameter zona hambat yang lebih

besar dari generik. Sedangkan untuk *Pseudomonas aeruginosa* antibiotik siprofloksasin paten lebih sensitif dari generik, sedangkan untuk gentamisin generik lebih sensitif dari gentamisin paten. Namun terdapat kesamaan dari semua antibiotik bahwa perbedaan diameter zona hambat tidak terlalu bermakna karena selisihnya sangat kecil.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang membandingkan antibiotik generik dan paten terhadap *E.coli* di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang menyatakan tidak terdapat perbedaan yang bermakna, walaupun antibiotik generik dengan rerata diameter 32,33 mm lebih besar dari paten 32,16 mm memakai uji hipotesis t-independent test, hasilnya $P=0,918$ ($p \geq 0,05$). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat generik dan paten terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* sebagai penyebab infeksi saluran kemih secara in vitro (Sari, 2015). Penelitian oleh Pathak et al 2016, menyebutkan antibiotik generik amoxicilin mempunyai zona inhibisi yang lebih besar dari dua produk antibiotik paten yaitu paten inisial F dan C, namun memiliki zona inhibisi yang hampir sama dengan antibiotik paten inisial A,B, dan E. Peraturan yang ketat dari *Central Drugs Standard Control Organization* (CDSCO) mengharuskan obat generik melalui serangkaian uji invitro dan invivo sebelum dijual ke publik, sehingga tidak ada alasan obat generik lebih rendah standar nya dari obat paten (Kritkumar, 2014).

Obat generik mempunyai zat aktif yang sama, indikasi terapi, farmakotikal, dan bioekuivalen terhadap obat paten. Hanya saja pada obat paten terdapat bahan tambahan lainnya. Salah satu contoh dari bahan tambahan lain dari obat paten adalah adanya zat yang dapat mengurangi reaksi alergi seseorang terhadap zat aktif yang dikandungnya (Sari, 2015). Penelitian oleh

Silva (2010) di Kolombia menunjukkan tidak ada perbedaan dalam hal MIC (Minimum Inhibitory Concentration), MIC (Minimal lethal concentration) dan CC (Critical Concentration), hal ini disebabkan baik antibiotik generik maupun paten sudah memenuhi kriteria standard dari USP Pharmacopoenia sebagai lembaga yang mengatur standar regulasi obat. Perbedaan dalam beberapa kasus antibiotik generik dikarenakan jika tidak memenuhi standard produk farmasi dalam hal kemurnian dan konten, misalnya kontaminan dalam antibiotik generik bisa mengganggu aktivitas antibiotiknya (Silva, 2010).

Obat generik mempunyai keunggulan dalam harganya yang murah dan terjangkau, hal ini penting terhadap kondisi sosioekonomi negara. Harga yang murah dikarenakan tidak ada biaya yang mahal untuk *clinical trials* dan kegiatan *marketing* produk (Pathak, 2016). Namun penelitian di Indonesia menunjukkan beberapa konsumen merasa obat generik dengan harga lebih murah mempunyai kualitas rendah. Persepsi tersebut muncul karena kurangnya pengetahuan masyarakat, pengaruh persepsi buruk, dan gencarnya promosi (Morison, 2015).

Pola persepan obat di Pulau Jawa untuk obat generik di fasilitas kesehatan pemerintah sebesar 93,3 % dan di swasta 62% sedangkan untuk obat paten di fasilitas kesehatan pemerintah dan swasta 80,6 % dan 64,5 %. Terdapat perbedaan pada fasilitas kesehatan publik obat generik selalu lebih tinggi presentase peresepannya, hal ini dikarenakan fasilitas kesehatan pemerintah mendapatkan pasokan obat dari pemerintah (Yuniar, 2017). Sesuai dengan anjuran *guidline* KEMENKES 2013 tentang penyediaan obat generik di fasilitas kesehatan primer dan rujukan. Pada penelitian lain di RSPAD Gatot soebroto menunjukkan pada tahun 2015 penggunaan antibiotik dengan nama generik mencapai

100% tertinggi dan terendah pada tahun 2016 mencapai 59,8 % hal ini dikarenakan RSPAD merupakan fasilitas kesehatan milik pemerintah. Berdasarkan indikator persepsian, persepsian antibiotik generik mencapai 86% memenuhi estimasi WHO yang menyatakan estimasi persepsian obat generik yang di rekomendasikan sebesar $\geq 82\%$ (Pontoan, 2017).

KESIMPULAN

1. Antibiotik Siprofloksasin memiliki sensitivitas paling tinggi untuk infeksi saluran kemih terhadap mikroba *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* dibandingkan dengan gentamisin dan ampicilin. Sedangkan antibiotik ampicilin sudah resisten

terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Pola sensitivitas antibiotik gentamisin dan ampicilin paten mempunyai sensitivitas yang lebih tinggi dari generik terhadap bakteri *Escherichia coli*, namun antibiotik siprofloksasin generik mempunyai sensitivitas yang lebih tinggi dari paten. Untuk bakteri *Klebsiella pneumoniae*, siprofloksasin dan gentamisin paten mempunyai sensitivitas yang lebih tinggi dari generik. Pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotik siprofloksasin paten lebih tinggi dari generik, sedangkan antibiotik gentamisin generik lebih tinggi dari pada paten. Perbedaan rerata diameter zona hambat dan sensitivitas antibiotik paten dan generik tidak berbeda jauh dan hampir sama.

DAFTAR PUSTAKA

- Anita dan Rahmi. 2011. Karakteristik Tingkat Kepuasan Konsumen Antara Penggunaan Obat Generik dan Obat Paten di Apotek Ketandaan Farma Klaten. Klaten: *CERATA Journal Of Pharmacy Science*.
- Baron S. 1996. *Medical Microbiology 4th Edition*. Galveston: University of Texas Medical Branch.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. 1966. "Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method". *American Journal of Clinical Pathology*. Volume 45(4):493-6. PMID 5325707.
- Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni YE, Zouhair S. 2015. Antimicrobial Susceptibility of urinary *Klebsiella pneumoniae* And The Emergence of Carbapenem-Resistant Strains: A Retrospective Study From a University Hospital In Morocco, North Africa. *African Journal Of Urology*. Volume 21, Issue 1, Pages 36-40.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. *Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement*. Pennsylvania: Clinical Laboratory Standards institute.
- Depkes RI. 2010. *Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah Wajib Menggunakan Obat Generik*. <http://www.depkes.go.id/article/print/788/fasilitas-pelayanan-kesehatan-pemerintah-wajib-menggunakan-obat-generik.html>. [Diakses pada: 11 April 2018].
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2018. *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters*. Version 8.0.
- Goodman & Gilman. 2017. *Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Vol 3. Jakarta: EGC.
- Gunawan. 2012. *Farmakologi dan Terapi FK UI*. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI.
- Gunduz S, Altun HU. 2018. Antibiotic Resistance Patterns Of Urinary Tract Pathogens In Turkish Children. *Glob Health Res Policy*. doi: [10.1186/s41256-018-0063-1].

- Hannan TJ, Toksika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA. 2012. Host-Pathogen Checkpoints and Population Bottlenecks in Persistent and Intracellular Uropathogenic *E. coli* Bladder Infection. *FEMS Microbiol.* 36(3): 616–648.
- Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUD). 2015. *Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria*. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Javiya VA, Somsuvra BG, Kamlesh RP. 2008. Antibiotic Susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* at a Tertiary Care Hospital In Gujarat, India. *Indian J Pharmacol.* 40(5): 230–234. doi: [10.4103/0253-7613.44156].
- Kirtikumar N, Maheshwari D. 2014. Documentation requirements for generic drug application to be marketed in india- a review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research.* (4):237–42.
- Lalitha M.K. 2004. *Manual on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Vellore: Christian Medical College.
- Lin WP, Jann TW, Shan CC. 2016. The Antimicrobial Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* From Community Settings in Taiwan, a Trend Analysis. *Sci Rep.* 6: 36280. doi: [10.1038/srep36280]
- Morison F, Untari EK, Fajriaty I. 2015. Analisis Tingkat Pengetahuan dan Persepsi Masyarakat Kota Singkawang terhadap Obat Generik. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* Vol.4 No.1, hlm 39-48 ISSN: 2252-6218.
- Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 269–284.
- Nowara A et al. 1997. *J Agric Food Chem* 45:1459-1463.
- Pasaribu D. 2018. Uji Kepekaan Isolat Klinis *Escherichia coli* Terhadap Antibiotika. *Repositori Institusi USU*.
- Pathak P, Jayshree D. 2016. In Vitro Comparasion of Generic and Branded Preparations of Amoxicillin with Potasium Clavulanate. *J Clin Diagn Res.* FC07–FC09. doi: [10.7860/JCDR/2016/20009.8466].
- Pontoan J, Okpri M, Nurma AF. 2017. Pola Peresepan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih di RSPAD GATOT SOEBROTO, JAKARTA. *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal.* Vol. 2, No. 1. Issn Online: 2502-8413
- Pouladfar G, Basiratnia M, Anvarinejad M, Abbasi P, Amirmoezi F, Zare S. 2017. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection in Shiraz. *Medicine (Baltimore).* 96(37): e7834.
- Rustini Silvy I, Fithriani A. 2016. Penentuan Multi Drug Resisten *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) Yang Berasal Dari Sampel Klinis Pasien RSUP DR.M. Djamil. Padang. *Prosiding Rakernas dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2016.* e-ISSN : 2541-0474.
- Sagita D, Laila A, Desi S. Identifikasi Bakteri Dan Uji Sensitivitas Antibiotik Pada Infeksi Saluran Kemih Di RSUD Jambi. *Seminar Nasional Farmasi (SNIFA) UNJANI.* ISBN: 978-602-73060-1-1.
- Sari. 2015. Perbandingan Efektivitas Daya Hambat Kotrimoksazol Generik dan Paten terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* sebagai Penyebab Infeksi Saluran Kemih secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan ANDALAS.* Vol:4, No:1, 227-232.
- Shah DA, Shehnaz W, Farhan EA. 2015. Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Urine Samples of Urinary Tract Infections Patients in Karachi, Pakistan. *Pak J Med Sci.* 31(2): 341–345. doi: [10.12669/pjms.312.6839].
- Sharma J, Chauhan DS. 2014. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by Antibiotics and Probiotics Combinations- In Vitro Study. *European Journal of Experimental Biology.* 4(6):10-14.
- Sikome CM, Fatimawali Triana ET. 2018. Isolasi dan Identifikasi Secara Biomolekuler Bakteri Penyebab Penyakit Infeksi Saluran Kemih yang Resisten terhadap Antibiotik Ciprofloxacin di RSUP Prof. DR.R.D. Kandou Manado.

- Pharmacon. Jurnal Ilmiah Farmasi* – UNSRAT Vol. 7. ISSN 2302 – 2493.
- Silva E, Jorge AD, Maria JA. 2010. Comparative In Vitro study of The Antimicrobial Activities of Different Commercial Antibiotic Products for Intravenous Administration. *BMC Clinical Pharmacology*.
<https://doi.org/10.1186/1472-6904-10-3>
- Sondakh FA, Fatimawali Defny SW. 2016. Uji Kepekaan Bakteri Yang Diisolasi Dan Diidentifikasi Dari Urin Penderita Infeksi Saluran Kemih Di RSUP PROF.DR.R.D. Kandou Manado Terhadap Antibiotik Amoksisilin, Gentamisin, dan Seftriakson. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi* – UNSRAT Vol. 5. ISSN 2302 – 2493.
- Tanvir R, Shuamalia A, Ali S. 2015. Susceptibility Pattern of *Pseudomonas aeruginosa* to Aminoglycosides (Gentamicin and Amikacin) in a Tertiary Care Hospital of Karachi, Pakistan. *European Journal of Biotechnology and Bioscience (EJBB)*. Volume: 3, Issue: 7, 31-34. ISSN: 2321-9122.