

Sensitivitas Antibiotik Paten dan Generik Terhadap Beberapa Bakteri Penyebab Diare

Melani Oktavia¹ 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: Diare merupakan penyakit yang umum terjadi pada masyarakat. Prevalensi diare klinis adalah 9,0% (rentang: 4,2% - 18,9%), tertinggi di Provinsi NAD (18,9%) dan terendah di DI Yogyakarta (4,2%). Bakteri yang umumnya sering mengakibatkan diare ialah *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium*, dan *Shigella flexneri*. Untuk mengobati diare digunakan antibiotik baik paten maupun generik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan pengujian mikrobiologi. Bakteri penyebab diare didapatkan dari laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia berupa bakteri *Escherichia coli* ATCC 11775 PK/5, *Salmonella typhimerium* ATCC 14025 PK/5 dan *Shigella flexneri* ATCC 12022 PK/5. Uji sensitivitas menggunakan metode *disc diffusion* Kirby-Bauer dan dibandingkan dengan standar Kirby-Bauer. Antibiotik yang digunakan dalam uji sensitivitas yaitu Kloramfenikol, Siprofloksasin dan Kotrimoksazol paten dan generik.

Hasil: Siprofloksasin memiliki sensitivitas yang tinggi dan sangat efektif terhadap bakteri penyebab penyakit diare yaitu *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium*, dan *Shigella flexneri*. Pada bakteri *Escherichia coli* antibiotik paten dan generik siprofloksasin, kortimoksazol dan kloramfenikol memiliki pola sensitivitas yang hampir sama. Pada *Shigella flexneri* antibiotik siprofloksasin paten lebih tinggi pola sensitivitas dibandingkan generik, sedangkan pada antibiotik kortimoksazol paten dan generik memiliki pola sensitivitas yang hampir sama dan antibiotik Kloramfenikol generik lebih tinggi pola sensitivitas dibandingkan paten. Pada *Salmonella typhimerium* antibiotik paten dan generik siprofloksasin dan kloramfenikol memiliki pola sensitivitas yang hampir sama, sedangkan antibiotik kortimoksazol paten lebih tinggi pola sensitivitas dibandingkan generik.

Kesimpulan: Antibiotik Siprofloksasin paling sensitif terhadap bakteri penyebab diare *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium*, dan *Shigella flexneri* dibandingkan dengan kloramfenikol dan Kotrimoksazol. Antibiotik paten dan generik memiliki pola persamaan sensitivitas tidak berbeda jauh dan hampir sama.

Kata kunci: Diare, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium*, *Shigella flexneri*, sensitivitas, antibiotika, paten, generik.

ABSTRACT

Background: Diarrhea is a common disease in the community. The prevalence of clinical diarrhea is 9.0% (range between : 4,2% - 18,9%), highest in NAD Province (18,9%) and the lowest in DI Yogyakarta (4,2%). The bacteria that commonly cause diarrhea are : *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium*, also *Shigella flexneri*. To treat diarrhea antibiotics are used both patent and generic

Methods: This research is an experimental study using microbiological testing The bacteria that cause diarrhea are obtained from the laboratory of the Faculty of Medicine, University of Indonesia in the form of bacteria. *Escherichia coli* ATCC 11775 PK/5, *Salmonella typhimerium* ATCC 14025 PK/5 dan

Shigella flexneri ATCC 12022 PK/5. The sensitivity test uses the Kirby-Bauer diffusion disc method and is compared to the Kirby-Bauer standard. Antibiotics that are used in sensitivity tests are Chloramphenicol, Ciprofloxacin and patent and generic Kotrimoxazole.

Results: Ciprofloxacin has a high sensitivity and is very effective against bacteria that cause diarrheal diseases, namely *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, and *Shigella flexneri*. In the antibiotic *Escherichia coli* bacteria patent and generic ciprofloxacin, cotrimoxazole and chloramphenicol have almost the same sensitivity pattern. In *Shigella flexneri*, ciprofloxacin antibiotic patent has a higher sensitivity pattern than generic, whereas in cotrimoxazole and generic antibiotics has a similar pattern of sensitivity and generic chloramphenicol antibiotics have a higher sensitivity pattern than patent. In patent antibiotic *salmonella typhimurium* and generic ciprofloxacin and chloramphenicol have almost the same sensitivity pattern, whereas patent cotrimoxazole antibiotics have a higher sensitivity pattern than generic.

Conclusion Ciprofloxacin antibiotics are most sensitive to bacteria that cause diarrhea *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, and *Shigella flexneri* compared to chloramphenicol and Kotrimoxazole. Patent antibiotics and generic patterns of sensitivity equations do not differ much and are almost the same

Keywords : Diarrhea, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, sensitivity, antibiotics, patents, generics.

PENDAHULUAN

Diare biasanya merupakan gejala infeksi saluran cerna, yang dapat disebabkan oleh berbagai organisme seperti bakteri, virus dan parasit. Infeksi menyebar melalui makanan yang terkontaminasi atau air minum, atau dari orang ke orang sebagai akibat kebersihan yang buruk. Diare berat menyebabkan kehilangan cairan, dan mungkin mengancam jiwa, terutama pada anak kecil dan orang-orang yang kekurangan gizi atau memiliki kekebalan yang terganggu (WHO, 2017). Prevalensi diare klinis adalah 9,0% (rentang: 4,2% - 18,9%), tertinggi di Provinsi NAD (18,9%) dan terendah di DI Yogyakarta (4,2%). Beberapa provinsi mempunyai prevalensi diare klinis >9% (NAD, Sumatera Barat, Riau, Jawa Barat, Jawa Tengah, Banten, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Kalimantan Selatan, Sulawesi Tengah, Sulawesi Tenggara, Gorontalo, Papua Barat dan Papua (Depkes, 2011). Untuk pengobatan diare digunakan antibiotik paten dan generik. Untuk pengobatan penyakit diare digunakan antibiotik paten dan generik. Obat paten diproduksi oleh pabrik yang memiliki hak

paten sehingga umumnya dijual dengan harga yang tinggi karena tidak ada kompetisi. Setiap pabrik memberi nama sendiri sebagai merek dagang. Obat ini di Indonesia dikenal dengan nama obat generik bermerek atau *branded* (Kemenkes RI, 2013). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 memuat aturan tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan pemerintah, hal ini dimaksudkan agar masyarakat mendapatkan harga obat yang lebih rendah sehingga dapat dijangkau oleh masyarakat serta terjamin mutu dan keamanannya (Kemenkes RI, 2010). Berdasarkan hal tersebut, penulis ingin melakukan penelitian mengenai sensitivitas antibiotik generik dan paten terhadap beberapa bakteri penyebab penyakit diare.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan untuk penelitian ini merupakan penelitian uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan pengujian mikrobiologi. Populasi adalah stok bakteri penyebab diare dari laboratorium Fakultas Kedokteran

Universitas YARSI dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia berupa bakteri *Escherichia coli* ATCC 11775 PK/5, *Salmonella typhimerium* ATCC 14028 dan *Shigella flexneri* ATCC 12022 PK/5. Rancangan penelitian adalah beberapa mikroba penyebab diare dibiakkan menggunakan medium agar dengan metode Difusi Agar (Kirby Bauer). Setelah itu, dilakukan uji sensitivitas antibiotik.

HASIL

Hasil penelitian ini dilakukan uji sensitivitas Siprofloksasin, kloramfenikol dan Kotrimoksazol paten dan generik terhadap bakteri penyebab diare yaitu *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium* dan *Shigella flexneri* sebagai berikut :

Tabel 1. Hasil pengamatan morfologi secara mikroskopik

No	Bakteri	Pengecatan Gram	
		Warna	Bentuk
1.	<i>Escherichia coli</i>	Merah	Batang Pendek
2.	<i>Salmonella typhimerium</i>	Merah	Batang
3.	<i>Shigella flexneri</i>	Merah	Batang

Tabel 2. Hasil pengukuran diameter zona hambat antibiotik terhadap bakteri *E.coli*

Antibiotik		Diameter (mm)			Rata-Rata (mm)	Standar <i>Kirby Bauer</i>	Keterangan
		I	II	III			
Kloramfenikol (30 µg)	Paten	26	26	26	26	S = ≥ 18	Sensitif
	Generik	26	26	26	26	I = 13 - 17 R = ≤ 12	Sensitif
Siprofloksasin (5 µg)	Paten	38	38	38	38	S = ≥ 21	Sensitif
	Generik	40	38	38	38,67	I = 16 - 20 R = ≤ 15	Sensitif
Kotrimoksazol (22,8 µg) (1,25-23,75µg)	Paten	30	30	30	30	S = ≥ 16	Sensitif
	Generik	30	30	30	30	I = 11 - 15 R = ≤ 10	Sensitif

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

Tabel 3. Hasil pengukuran diameter zona hambat antibiotik terhadap bakteri *S.fkexneri*

Antibiotik		Diameter (mm)			Rata-Rata (mm)	Standar Kirby Bauer	Keterangan
		I	II	III			
Kloramfenikol (30 µg)	Paten	28	30	30	29,33	S = ≥ 18	Sensitif
	Generik	30	30	30	30	I = 13 - 17 R = ≤ 12	Sensitif
Siprofloksasin (5 µg)	Paten	36	36	38	36,67	S = ≥ 21	Sensitif
	Generik	34	36	34	34,66	I = 16 - 20 R = ≤ 15	Sensitif
Kotrimoksazol (22,8 µg) (1,25-23,75µg)	Paten	32	32	32	32	S = ≥ 16	Sensitif
	Generik	32	32	32	32	I = 11 - 15 R = ≤ 16	Sensitif

Keterangan: R : Resisten I : Intermediet S : Sensitif

Tabel 4. Hasil pengukuran diameter zona hambat antibiotik terhadap bakteri *S.typhimerium*

Antibiotik		Diameter (mm)			Rata-Rata (mm)	Standar Kirby Bauer	Keterangan
		I	II	III			
Kloramfenikol (30 µg)	Paten	28	32	32	30,67	S = ≥ 18	Sensitif
	Generik	28	32	32	30,67	I = 13 - 17 R = ≤ 12	Sensitif
Siprofloksasin (5 µg)	Paten	38	38	38	38	S = ≥ 21	Sensitif
	Generik	38	38	38	38	I = 16 - 20 R = ≤ 15	Sensitif
Kotrimoksazol (22,8 µg) (1,25-23,75µg)	Paten	32	32	32	32	S = ≥ 16	Sensitif
	Generik	32	32	30	31,33	I = 11 - 15 R = ≤ 16	Sensitif

Keterangan: R : Resisten I : Intermediet S : Sensitif

PEMBAHASAN

Uji sensitivitas didahului dengan pemastian bakteri penyebab diare dengan pengujian pengecatan Gram dan identifikasi bakteri. Pengecatan Gram merupakan identifikasi awal dan dimaksudkan untuk mengidentifikasi bakteri dengan melihat morfologi dan warna dari bakteri secara mikroskopik. Jenis bakteri penyebab diare *Escherichia coli*, *Salmonella typhimrium* dan *Shigella flexneri*. Pada tabel 1. hasil pengecatan Gram menunjukkan bahwa bakteri penyebab diare merupakan Gram Negatif yang menunjukkan warna merah,

berbentuk batang pendek untuk *Escherichia coli* dan berbentuk batang untuk *Salmonella typhimerium* dan *Shigella flexneri*.

Escherichia coli didapatkan bakteri Gram negatif dengan bentuk batang pendek, koloni berukuran sedang berwarna merah bata atau merah tua, metallic, smooth,keeping atau sedikit cembung. Pada pewarnaan gram *Shigella flexneri* bersifat nonmotil dan biasa tidak memfermentasi laktosa didapatkan bakteri Gram negatif dengan bentuk batang pendek tipis, koloni berwarna merah muda terang, translusent, dengan atau tanpa pinggir koloni bergerigi

atau kasar., dan pada pewarnaan Gram bakteri *Salmonella typhimerium* batang motil memfermentasi glukosa dan manosa didapatkan bakteri Gram negatif dengan bentuk batang, koloni berwarna merah muda terang, translusent. Ketiga bakteri tersebut merupakan Batang Gram-Negatif Enterik(Enterobacteriaceae)(Jawetz *et all* , 2008).

Pada tabel 2. Hasil penelitian uji sensitivitas antibiotik pada bakteri *E.coli* zona hambat antibiotik kloramfenikol paten memiliki rata-rata sebesar 26 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat 26 mm. Antibiotik siprofloksasin paten memiliki rata-rata zona hambat sebesar 38 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 38,67 mm. Antibiotik Kotrimoksazol paten memiliki rata-rata zona hambat sebesar 30 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 30 mm.

Pada penelitian ini antibiotik Siprofloksasin lebih sensitif daripada kortimoksazol dan kloramfenikol. Hasil tersebut sesuai dengan teori yang ada dan dikemukakan oleh beberapa penelitian sebelumnya, yaitu Elliott *et all* (2013) dan Zein,U.(2004) melaporkan bahwa *E.coli* sensitif terhadap Siprofloksasin hasil ini sesuai dengan penelitian ini. Refdanita *et al* (2004) di rumah sakit Fatmawati Jakarta bahwa bakteri *Escherichia coli* juga sensitif terhadap antibiotik golongan flurokuinolon yaitu sipfloksasin dan ofloxasin. Penelitian ini sesuai dengan Drug Information Portal (2008) yang menyatakan bahwa Siprofloksasin merupakan agen antimikroba yang dapat mengobati beberapa infeksi yang disebabkan oleh *Escherichia coli*. Todar (2008) mengatakan bahwa siprofloksasin merupakan antibiotik golongan flourquinolone dan diperoleh secara sintesis. Siprofloksasin efektif melawan bakteri Gram negatif seperti *E.coli*, *S.typhimerium* dan *S.flexneri* dan Gram positif dengan cara menghambat proses replikasi *Deoksiribosa Nucleat Acid* (DNA / Asam nukleat

deoksiribosa) Pada penyakit ISK karena *E.coli first-line therapy* ialah golongan trimethoprim dan sulfamethoxazole yaitu kortimoksazol dikemukakan Duployez *et al* (2018).

Pada tabel 3. Hasil penelitian uji sensitivitas antibiotik pada bakteri *Shigella flexneri* zona hambat antibiotik kloramfenikol paten memiliki rata-rata sebesar 29,33 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 30 mm. Antibiotik Siprofloksasin paten memiliki rata-rata zona hambat sebesar 36,67 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 34,66 mm. Antibiotik kotrimoksazol paten memiliki rata-rata zona hambat sebesar 32 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 32 mm.

Dari hasil pengukuran diameter zona hambat didapatkan bahwa antibiotik Siprofloksasin lebih sensitif dibandingkan kotrimoksazol dan kloramfenikol yang telah diuji termasuk dalam kriteria sensitif.. Hasil sesuai dengan penelitian Sari,M (2015) yang menunjukkan bahwa *Shigella flexneri* sensitivitas 100% terhadap antibiotik siprofloksasin dan merupakan pilihan utama terima empiris untuk shigellosis Niyogi (2007). Untuk pengobatan diare pada orang dewasa juga dianjurkan menggunakan siprofloksasin CDC (2018). Dari hasil yang didapatkan tidak terdapat perbedaan daya hambat yang bermakna antara sensitivitas antibiotic kloramfenikol, siprofloksasin dan kotrimoksazol paten dan generik terhadap bakteri *Shigella flexneri*. Antibiotik siprofloksasin dan kortimoksazol ini paling populer dan masih digunakan dimasyarakat dan rumah sakit dalam mengobati diare akut akibat Tjay dan Rahardja (2007)

Pada tabel 4. Hasil penelitian uji sensitivitas antibiotik pada bakteri *Salmonella typhimerium* zona hambat antibiotik Kloramfenicol paten memiliki rata-rata sebesar 30,67 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 30,67 mm. Antibiotik Siprofloksasin paten memiliki rata-rata zona hambat

sebesar 38 mm dan antibiotik generik memiliki rata-rata zona hambat sebesar 38 mm. Antibiotik kotrimoksazol paten memiliki rata-rata zona hambat sebesar 32 mm dan antibiotik generik memiliki zona hambat sebesar 31,33 mm.

Dari hasil pengukuran diameter zona hambat didapatkan bahwa antibiotik Siprofloksasin lebih sensitif dibandingkan kotrimoksazol dan kloramfenikol yang telah diuji termasuk dalam kriteria sensitif. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu Zein,U(2004) yang menyatakan *Salmonella typhimerium* yang menunjukkan bahwa mempunyai sensitivitas lebih terhadap siprofloksasin. Siprofloksasin merupakan golongan flourquinolone generasi ke dua yang berspektrum luas, bekerja dengan menyekat sintesis DNA bakteri dengan menghambat topoisomerase II bakteri (DNA gyrase) dan topoisomerase IV bakteri. Yang dimana infeksi dengan bakteri *Salmonella typhimerium* biasanya melalui makanan dan minuman yang tercemar. Pada penelitian Guilfoile (2007) Kloramfenikol dinyatakan resisten terhadap *Salmonella typhimerium*, Hal ini dikarenakan antibiotik tersebut sering digunakan dan berspektrum luas Martin *et al* (2005). Penelitian sebelumnya tentang pola sensitivitas *S.typhimerium* memberikan hasil yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan Osama *et al* (2011) di Egypt menunjukkan bahwa *S. typhimerium* resistensi terhadap kloramfenikol sebesar 8% dan terhadap kotrimoksazol sebesar 40%. Penelitian oleh Mathura *et al* (2005) di Nepal diperoleh angka sensitivitas *S. typhimerium* terhadap kloramfenikol sebesar 37%, serta kotrimoksazol sebesar 15,2%. Penelitian yang dilakukan Varsha *et al* (2009) di India menunjukkan sensitivitas *S. typhimerium* terhadap kloramfenikol sebesar 93,2% dan kotrimoksazol sebesar 86,2%. Sedangkan penelitian Joshi *et al* (2011) di Nepal terhadap pasien anak menunjukkan

hasil yang berbeda yaitu *S. typhimerium* memiliki sensitivitas 100% terhadap kloramfenikol dan kotrimoksazol.

Dari hasil yang didapatkan memiliki pola sensitivitas yang hampir sama antara antibiotik Amoksisilin, Siprofloksasin dan Kotrimoksazol antibiotik paten dan generik. Hal ini dapat terjadi karena zat aktif, bahan tambahan kekuatan maupun dosis yang dikandung di dalam kedua obat ini sama, 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 (Salingga, 2011). Perbedaan yang mencolok dari obat generik dan paten hanya terlihat dari harga, dikarenakan di dalam obat paten terdapat biaya pemasaran, biaya penelitian, laba perusahaan dan biaya pendaftaran nama dagang (FDA, 2012).

Rendahnya ketersediaan obat generik di rumah sakit pemerintah dapat berdampak secara langsung pada akses obat generik, sebagai gantinya pasien membeli obat generik di apotek atau di praktek dokter. Apotek swasta mempunyai obat generik lebih sedikit dibandingkan dengan yang disediakan oleh dokter, sehingga apotek menyediakan obat paten lebih banyak. Selama banyak obat yang tidak tersedia, pasien mengeluarkan uang lebih banyak untuk membayar obat (Suryani, 2008).

Dari hasil penelitian Harianto (2006) menunjukkan harga tidak menentukan mutu. Hal ini sebagaimana penelitian yang telah dilakukan Destiani (2013), pada dasarnya obat generik memiliki mutu, khasiat, dosis, dan indikasi yang sama dengan obat paten tetapi harga yang lebih murah daripada obat paten. Faktor yang mempengaruhi harga yang lebih murah daripada obat paten dikarenakan harga obat generik diatur oleh pemerintah, tidak ada biaya promosi besar-besaran dan biaya produksi yang rendah.

Tujuannya dibuatnya obat generik adalah pemerataan kesehatan di masyarakat.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Siprofloksasin memiliki sensitivitas yang tinggi dan sangat efektif terhadap bakteri penyebab penyakit diare yaitu *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium*, dan *Shigella flexneri*.
2. Pada bakteri *Escherichia coli* antibiotik paten dan generik siprofoloksasin, kortimoksazol dan kloramfenikol memiliki pola sensitivitas yang hampir

sama. Pada *Shigella flexneri* antibiotik siprofloksasin paten lebih tinggi pola sensitivitas dibandingkan generik, sedangkan pada antibiotik kortimoksazol paten dan generik memiliki pola sensitivitas yang hampir sama dan antibiotik Kloramfenikol generik lebih tinggi pola sensitivitas dibandingkan paten. Pada *Salmonella typhimerium* antibiotik paten dan generik siprofloksasin dan kloramfenikol memiliki pola sensitivitas yang hampir sama, sedangkan antibiotik kortimoksazol paten lebih tinggi pola sensitivitas dibandingkan generik.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, Lukman Zulkifli. 2015. *Managemant of Acute Diarrhea*. Jakarta
- Anita dan Rahmi. 2011. *Karakteristik Tingkat Kepuasan Konsumen Antara Penggunaan Obat Generik dan Obat Paten di Apotek Ketandan Farma Klaten*. Klaten: CERATA Journal Of Pharmacy Science
- Ariani,Ayu Putri. 2016. *Diare Pencegahan dan Pengobatannya*. Yogyakarta : Nuha Medika.
- Bauer, AW, Kirby, WM; Sherris, JC; Turck, M (April 1966). "Antibiotic susceptability testing by a standardized single disk method". *American journal of clinical pathology*. **45** (4): 493–6.
- Depkes RI. 2010. *Profil Kesehatan 2010*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI. 2013. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2018. *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters*. Vesion 8.0
- FDA (U.S. Food and Drug Administration). Facts about generic drugs. Med J USA. 2012: 1-4.
- Gillman. 2017. *Dasar Farmakologi Dasar*. Edisi 10. Vol 3. Jakarta: EGC
- Gunawan, Sulistia Gan. 2016. *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. Jakarta: Bagian Farmakologi FK UI.
- Himedia. 2003. *Technical Data for Nutrient Agar*. Mumbai: HiMedia Laboratories
- Jawetz, Melnick, dan Adelberg. 2014. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 25. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Kemenkes. 2010. *Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah Wajib Menggunakan Obat Generik*. Jakarta
- Kemenkes RI. 2013. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta : Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Lamberti LM, Walker CLF, Noiman A, Victoria C, Black RE. 2011. Breastfeeding and the Risk for Diarrhea Morbidity and Mortality. *BMC Public Health*.
- Mariyam, Neneng Sari. 2015. *Mikrobiologi Kedokteran*. Surabaya : Sagung Seto
- Natsir Djide dan Sartini, 2006. *Mikrobiologi farmasi Dasar* (Universitas Hasanuddin: Makassar). h. 126.
- Putro, W.A. 2009. Obat Paten vs Obat Generik. Available online at: <http://winardiandalas-putro.blogspot.com/2009/03/obat-paten-vs-obat-generik.html> [Diakses tanggal 10 April 2018]

- Salingga, Indra. 2011. Obat Generik: Don't Judge by The Name!. Bandung: Chem ITB article;2-3. 5.Setiap Penyakit Pasti Ada Obatnya. 2013. <https://kesehatanmuslim.com/setiap-penyakit-ada-obatnya/> [Diakses pada: 19 Oktober 2018].
- Setiabudy, Rianto. 2012. *Farmakologi Dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi Dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Setiawan B, 2014 . *Diare akut*, Dalam: Sudoyo A, Setyohadi B, Alwi I dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi VI*. Jakarta.
- Simadibrata, Marcellus dan Daldiyono, 2015. Diare Akut In: Aru W. Sudoyo, Bambang Setiyohadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K., Siti Setiati. Editors: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II edisi VI. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal.1901-1910
- Thielman dan Guerrant. 2004. *Acute Infectious Diarrhea*. USA: NEJM <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp031534> (Diakses pada 17 Januari 2018).
- Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of anatomy and Physiology*. 12th ed. Hoboken : John Wiley & Sons; 2009
- Tribble DR.2017. *Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery*. *Mil Med*. 2017 Sep;182(S2):17-25. doi: 10.7205/MILMED-D-17-00068.
- UNICEF. 2009. *Diarrhoea - Why children are still dying and what can be done* : UNICEF and WHO joint report on preventing and treating the second leading killer of children <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>. 2017. Diarrhoea. (Diakses pada 25 Desember 2017).
- Zein U, Huda ZK dan Ginting J. 2004. *Diare Akut Disebabkan Bakteri*. Sumatera Utara: Universitas Sumatera Utara, 2004.