



**PERBEDAAN POLA KEPEKAAN TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA *Streptococcus pneumoniae* YANG MENKOLONISASI
NASOFARING BALITA**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ADDY SAPUTRO
G2A009188**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2013**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

**PERBEDAAN POLA KEPEKAAN TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA *Streptococcus pneumoniae* YANG MENKOLONISASI
NASOFARING BALITA**

Disusun oleh:

**ADDY SAPUTRO
G2A009188**

Telah disetujui:

Semarang, 4 September 2013

Pembimbing 1



dr. Helmia Farida, Sp.A, M.Kes
19661213 200112 2 001

Pembimbing 2



dr. Stefani Candra Firmanti, M.Sc
19840420 200812 2 003

Ketua Penguji



dr. Endang Sri Lestari, Ph.D.
19661016 199702 2 001

Penguji



dr. Purnomo Hadi, M.Si
19601107 198811 1 001

PERBEDAAN POLA KEPEKAAN TERHADAP ANTIBIOTIK PADA *Streptococcus pneumoniae* YANG MENKOLONISASI NASOFARING BALITA

Addy Saputro¹, Helmia Farida², Stefani Candra Firmanti²

ABSTRAK

Latar Belakang: *S. pneumoniae* merupakan salah satu penyebab utama terjadinya pneumonia. Kolonisasi *S. pneumoniae* terdapat pada saluran pernapasan. *S. pneumoniae* di nasofaring banyak dijumpai pada anak. Pemberian antibiotik merupakan salah satu kunci terapi pneumonia. Pengobatan infeksi *S. pneumoniae* menjadi lebih kompleks sehubungan dengan munculnya resistensi terhadap antibiotik.

Tujuan: Untuk mengetahui perbedaan prevalensi dan pola kepekaan terhadap antibiotik pada *S. pneumoniae* yang mengkolonisasi nasofaring balita di tengah dan pinggiran kota Semarang.

Metode: Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pengambilan data secara *cross sectional*. Subyek penelitian adalah balita usia 6 – 60 bulan yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel diwawancara dan dilakukan pengambilan swab nasofaring. Hasil swab nasofaring diidentifikasi jenis kumannya dan dilakukan tes kepekaan terhadap antibiotik dengan menggunakan *disk diffusion method*. Pembacaan sesuai dengan kriteria CLSI 2012.

Hasil: Dari 174 subyek diperoleh prevalensi *S. pneumoniae* 13,2%. Terdapat perbedaan pola kepekaan yang bermakna terhadap antibiotik tetracycline pada *S. pneumoniae* yang mengkolonisasi nasofaring balita di daerah tengah dan pinggiran kota Semarang ($p=0,040$). Tidak terdapat perbedaan pola kepekaan yang bermakna terhadap antibiotik penisilin, erythromycin, vankomisin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, *multidrug resistant* ($p>0,05$). Prevalensi pola kepekaan antibiotik keseluruhan didapatkan tetrasiklin (78,3%), trimethoprim-sulfamethoxazole (52,2%), penisilin (47,8%), erythromycin (17,4), vankomisin (8,7%), levofloxacin (8,7%), MDR (39,1%).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna pola kepekaan terhadap antibiotik tetrasiklin pada *S. pneumoniae* yang mengkolonisasi nasofaring balita yang tinggal di tengah kota lebih tinggi daripada balita yang tinggal di pinggiran kota Semarang.

Kata Kunci: *Streptococcus pneumoniae*, pola kepekaan antibiotik, tetrasiklin

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE DIFFERENCE OF SENSITIVITY PATTERN OF ANTIBIOTICS AGAINST *S. Pneumoniae* COLONY IN NASOPHARYNX OF CHILDREN AGED UNDER 5 YEARS

ABSTRACT

Introduction: *S. pneumoniae* is one of the main factors of pneumonia. Their colonization is located at respiratory tract, especially nasopharynx in the children. The key for successful therapy of pneumonia is antibiotic regiment. The complexity of *S. pneumoniae* therapy has increased since the global resistance problem of antibiotics.

Aim: This study is designed to understand the difference of prevalence and sensitivity pattern of antibiotics against *S. pneumoniae* colony in nasopharynx of children aged under 5 years in the urban and suburban area of Semarang.

Method: The study was designed as an analytic observational study with a cross sectional. The subject are children aged <5 years who met the inclusion criterion. The samples are interviewed and nasopharynx swabs are taken from them. These samples then analyzed to identify its species and to find its sensitivity (disk diffusion method) according to CLSI 2012 criterion.

Results: Among 174 subject, the *S. pneumoniae* prevalence was 13.2%. There was a significant difference of sensitivity pattern of tetracycline antibiotic against *S. pneumoniae* colony in nasopharynx of children in the urban and suburban area of Semarang ($p=0.04$). There were no significant difference of sensitivity pattern of penicillin, erythromycin, vancomycin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, *multidrug resistant* ($p>0,05$). Overall prevalence of sensitivity pattern of antibiotic penicillin (52.4%), erythromycin (19%), vancomycin (9.5%), levofloxacin (9.5%), trimethoprim-sulfamethoxazole (57.1%), MDR (39.1%).

Conclusion: There was a significant difference of sensitivity pattern of tetracycline antibiotic against *S. pneumoniae* colony in nasopharynx of children in which found higher in the urban than the suburban area of Semarang.

Keyword: *Streptococcus pneumoniae*, sensitivity pattern of antibiotics, tetracycline

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah infeksi saluran pernafasan yang mengenai parenkim paru. Insiden pneumonia pada balita masih tinggi. Menurut data yang diperoleh dari WHO pada tahun 2012, kasus pneumonia setiap tahunnya menyebabkan kematian sekitar 18% dari seluruh penyebab kematian balita.¹ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, di Indonesia insiden pneumonia menyumbang 15,5% dari total kematian balita.²

Streptococcus pneumoniae merupakan salah satu penyebab utama terjadinya pneumonia.³ *S. pneumoniae* di nasofaring biasanya lebih banyak dijumpai pada anak dibandingkan dengan orang dewasa dan berbeda-beda tergantung dari distribusi geografik. Penyebaran mikroorganisme dipengaruhi adanya faktor-faktor risiko yang menyebabkan peningkatan prevalensi kolonisasi *S. pneumoniae*.⁴

S. pneumoniae secara normal berada di dalam rongga hidung dan tenggorokan balita yang sehat.³ Penelitian oleh Hikmawati (2010) menunjukkan kolonisasi yang paling banyak ditemukan pada nasofaring balita adalah *S. pneumoniae* (45,3%).⁵ Penelitian Rizwana *et al.* (2010) mendapatkan kolonisasi *S. pneumoniae* pada nasofaring sebanyak 13,5%.⁶

Pemberian antibiotik merupakan salah satu kunci terapi pneumonia. Pengobatan infeksi *S. pneumoniae* menjadi lebih kompleks sehubungan dengan munculnya resistensi kuman terhadap berbagai jenis antibiotik.³ Oleh karena itu perlu pengendalian penggunaan antibiotik dengan cara yang bijaksana.⁷

Penelitian oleh Jenkins *et al.* (2003) menunjukkan resistensi *S. pneumoniae* sebesar 24,3% terhadap erythromycin, 23,25% terhadap trimethoprim-sulfamethoxazole. 21,2% terhadap penisilin, 15,05% terhadap tetrasiklin, dan 0,4% terhadap lefloxacin.⁸ Penelitian oleh Al-Tawfiq (2004) menemukan resistensi *S. pneumoniae* sebesar 12% terhadap berbagai macam antibiotik (*multi-drug resistance*).⁹

Terjadinya resistensi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain tinggal di daerah perkotaan, status sosial ekonomi dan riwayat penggunaan antibiotik. Penelitian yang dilakukan Klugman (2007) menyebutkan bahwa anak yang tinggal di perkotaan dan mudah mendapatkan pelayanan kesehatan cenderung lebih resisten terhadap antibiotik dibandingkan dengan anak yang tinggal di pedesaan dan sulit mendapatkan pelayanan kesehatan.¹⁰

Tingginya insiden pneumonia pada balita dan pengelolaan pneumonia yang rumit akibat peningkatan resistensi terhadap antibiotik menjadi masalah serius.^{1, 11} Penelitian ini bertujuan mendapatkan gambaran tentang perbedaan prevalensi kolonisasi *S. pneumoniae* dan pola kepekaannya terhadap antibiotik pada balita yang tinggal di daerah tengah kota dan di pinggir kota.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan pengambilan data secara *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan dari bulan Mei hingga Juli 2013. Data diperoleh dari wawancara dan swab nasofaring balita yang berusia 6 bulan – 5 tahun di posyandu dan PAUD di daerah tengah kota Semarang (Kecamatan Gayamsari) dan pinggiran kota Semarang (Kecamatan Gunungpati). Sampel diambil dari swab nasofaring, pemilihan subyek dengan sistem *consecutive sampling*. Setiap subyek yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi, yaitu jumlah sampel minimal 86 sampel tiap kecamatan. Identifikasi mikrobiologi di laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Apusan nasofaring diambil menggunakan alat swab nasofaring. Apusan nasofaring diambil dengan standar metode klinis, dengan cara memasukkan swab kedalam hidung sampai nasofaring. Spesimen swab dimasukkan kedalam media transport STGG. Tiap media STGG diberi kode dengan nama subyek dan tanggal pengambilan.^{12,13}

Isolasi primer dikerjakan dengan cara Streak-Plate technique. Swab digoreskan pada permukaan media Agar darah + gentamisin 5% seluas 2 cm². Menyeterilkan osse, kemudian bekas goresan alat swab tadi dilakukan goresan berulang dan

rapat. Osse kembali disterilkan, piring petri ditutup kemudian diberi kode dan tanggal inkubasi. Media dieramkan pada inkubator CO₂ 5% dengan suhu 37°C selama 24 jam. Pertumbuhan koloni dilihat setelah 24 jam.^{14, 15}

Identifikasi bakteri menggunakan uji optochin. Koloni murni pada media agar darah diambil, kemudian digoreskan diatas media agar darah yang baru. Optochin disk diletakkan ditengah-tengah inokulasi. Media diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam dalam 5% CO₂. Mengamati zona inhibisi yang terbentuk, bila zona inhibisi memiliki diameter >14 mm menunjukkan positif *S. pneumoniae*.^{16, 17}

Membuat suspensi bakteri *S. pneumoniae* sesuai Standar McFarland 0,5. Langkah berikutnya mengoleskan suspensi *S. pneumoniae* pada permukaan media agar darah sebanyak tiga kali sambil diputar 60° setiap melakukan goresan. Meletakkan disk antibiotik pada permukaan agar dengan menggunakan pinset. Menginkubasi pada suhu 35°C selama 24 jam. Mengukur zona inhibisi dengan satuan milimeter. Kemudian mengkategorikan kepekaan terhadap antibiotik sesuai rekomendasi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 1012). *S. pneumoniae* dikatakan sensitif terhadap antibiotik apabila termasuk dalam kriteria *susceptible*, dan dikatakan resisten apabila termasuk dalam kriteria *intermediate* dan *resistant*.^{15, 18}

Pengolahan data dilakukan dengan tahapan cleaning, coding, tabulasi dan analisis data. Data dianalisis dengan analisis deskriptif, bivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan *Chi square*. Apabila syarat-syarat *Chi square* tidak dipenuhi maka dilakukan uji alternatif yaitu *Fischer exact test*. Perbedaan dianggap bermakna jika $p < 0,05$.¹⁹

HASIL

Karakteristik Subyek Penelitian

Dari 174 subyek penelitian, terdapat 100 (57,5%) balita berjenis kelamin laki-laki dan 74 (42,5%) balita berjenis kelamin perempuan. Subyek penelitian berusia antara 6 – 12 bulan (18 orang) dan usia 7 – 60 bulan (156 orang). Distribusi subyek dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Kecamatan Gayamsari	Kecamatan Gunungpati	Total
Jumlah responden	86	88	174
Jenis kelamin			
Laki-laki	55	45	100
Perempuan	31	43	74
Usia			
6 – 12 bulan	9	9	18
13 – 60 bulan	77	79	156

Distribusi Kolonisasi *S. pneumoniae* pada Nasofaring Balita

Identifikasi bakteri yang mengkolonisasi nasofaring responden berdasarkan pada kultur media agar darah, tes identifikasi menggunakan disk optochin. Dari 174 sampel yang diteliti diperoleh 23 subyek (13,2%) yang memiliki kolonisasi *S. pneumoniae*, yaitu 21 (12,1%) dari Gayamsari, dan 2 (1,1%) dari Gunungpati. Distribusi kolonisasi *S. pneumoniae* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil analisis bivariat mengenai kolonisasi kuman

	Gayamsari (n = 86)	Gunungpati (n = 88)	Total (n = 174)	<i>p</i>
Kolonisasi + <i>S. pneumoniae</i>	21 (24,4)	2 (2,3)	23 (13,2)	0,000
Kolonisasi – <i>S. pneumoniae</i>	65 (75,6)	86 (97,7)	151 (86,8)	

Pada penelitian ini, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna kolonisasi *S. pneumoniae* pada nasofaring balita antara balita di kecamatan Gayamsari dengan balita di kecamatan Gunungpati. Prevalensi kolonisasi *S. pneumoniae* pada balita di kecamatan Gayamsari lebih besar dibandingkan dengan balita di kecamatan Gunungpati.

Pola kepekaan kuman

Dari 23 sampel penelitian yang positif memiliki kolonisasi *S. pneumoniae* dilakukan tes pola kepekaan kuman terhadap 6 golongan antibiotik (oxacilin, tetrasiklin, erythromycin, vankomisin, levofloxacin, dan trimethoprim-sulfamethoxazole) dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis bivariat pola kepekaan antibiotik pada *S. pneumoniae*

Pola kepekaan antibiotik	Kolonisasi <i>S. pneumoniae</i>		Total n = 23	<i>p</i>
	Gunungpati n = 2	Gayamsari n = 21		
Levofloxacin	0 (0,00)	2 (9,5)	2 (8,7)	1,000
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0 (0,00)	12 (57,1)	12 (52,2)	0,217
Tetrasiklin	0 (0,00)	18 (85,7)	18 (78,3)	0,040
Oxacilin	0 (0,00)	11 (52,4)	11 (47,8)	0,478
Vankomisin	0 (0,00)	2 (9,5)	2 (8,7)	1,000
Erythromycin	0 (0,00)	4 (19)	4 (17,4)	1,000
MDR*	0 (0,00)	9 (39,1)	9 (39,1)	0,502

*Multi-drug Resistant yaitu *S. pneumoniae* resisten terhadap antibiotik golongan penisilin dan ≥ 2 jenis antibiotik lain.^{18, 20}

Dari 23 sampel yang positif terkolonisasi *S. pneumoniae*, sebesar 78,3% sampel resisten terhadap tetrasiklin, 52,2% terhadap trimethoprim-sulfamethoxazole, 47,8% terhadap oxacilin, 17,4% terhadap erythromycin, dan 8,7% terhadap levofloxacin dan vankomisin. Dari penelitian ini sebesar 39,1% sampel merupakan *Multi-drug Resistant*, 17,4% resisten terhadap penisilin dan 2 golongan antibiotik lain, dan 21,7% resisten terhadap penisilin dan 3 golongan antibiotik lain. *Multi-drug Resistant* yang paling banyak terjadi adalah kolonisasi *S. pneumoniae* resisten terhadap penisilin dan 3 golongan antibiotik lain (tetrasiklin, trimethoprim-sulfamethoxazole, dan erythromycin) sebesar 17,4%. Berdasarkan hasil analisis bivariat mengenai pola kepekaan antibiotik, diperoleh bahwa terdapat perbedaan pola kepekaan antibiotik yang bermakna terhadap tetrasiklin pada balita di daerah tengah kota yang lebih tinggi daripada balita di pinggiran kota Semarang. Sedangkan untuk 5 jenis antibiotik lainnya, tidak terdapat perbedaan pola kepekaan antibiotik yang bermakna. Selain itu, untuk Multi Drug Resistant *S. pneumoniae* juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, meskipun prevalensi resistensi antibiotik pada balita di daerah tengah kota lebih tinggi daripada balita di pinggiran kota Semarang.

PEMBAHASAN

S. pneumoniae di nasofaring banyak dijumpai pada anak dibandingkan dengan orang dewasa dan berbeda-beda tergantung dari distribusi geografik.⁴ Prevalensi kolonisasi *S. pneumoniae* yang didapat dalam penelitian ini sebesar 24,4% berasal

dari kecamatan Gayamsari dan 2,3% berasal dari kecamatan Gunungpati. Sedangkan untuk besar kolonisasi keseluruhan yaitu 7,2%. Penelitian Rizwana *et al.* (2010) mempunyai hasil data yang hampir sama dengan penelitian ini yaitu sebesar 7,5% , dari subyek anak-anak di Pakistan.⁶

Pada sampel penelitian yang positif terkolonisasi *S. pneumoniae* (23 sampel) dilakukan pemeriksaan pola kepekaan *S. pneumoniae* terhadap 6 golongan antibiotik, didapatkan resistensi *S. pneumoniae* terhadap tetrasiklin sebesar 73,3%. Hasil yang diperoleh tidak jauh beda dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhou *et al.* sebesar 74,3% pada pasien anak dibawah 5 tahun di Beijing.²¹

Salah satu faktor yang dapat menyebabkan tingginya resistensi tetrasiklin pada manusia adalah penggunaan antibiotik untuk ternak.²² Penggunaan antibiotik untuk menangkal penyakit hewan ternak memberikan kontribusi terhadap resistensi manusia dalam menanggulangi berbagai penyakit menular. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Massachusetts-based Union of Concerned Scientist menemukan bahwa tetrasiklin dan antibiotik lainnya yang bermanfaat bagi manusia digunakan secara luas untuk non-terapi dalam produksi ternak, yang apabila dikonsumsi manusia akan cepat terabsorpsi pada saluran pencernaan.^{23, 24}

Resistensi *S. pneumoniae* terhadap Trimehroprim-sulfamethoxazole pada penelitian ini sebesar 52,2%. Penelitian sebelumnya oleh Erica *at al.* didapatkan resistensi Trimehroprim-sulfamethoxazole terhadap *S. pneumoniae* sebesar 51% pada anak-anak.²⁵ Resistensi kuman terhadap Trimehroprim-sulfamethoxazole dalam penlitian ini tidak berbeda jauh dengan penelitian sebelumnya.

Resistensi *S. pneumoniae* terhadap antibiotik golongan penisilin menggunakan disk oxacilin pada penelitian ini sebesar 47,3%. Pada penelitian-penelitian sebelumnya oleh Song *et al.* (1999) dilaporkan 21% isolat yang diambil dari Indonesia resisten terhadap penisilin.²⁶ Penelitian lain di Cina pada tahun 2005 sampai 2006 menunjukkan bahwa kolonisasi *S. pneumoniae* pada anak usia < 5 tahun resisten terhadap penisilin sebesar 64,3%.²⁷

Penisilin merupakan golongan antibiotik yang pertama kali dipakai untuk membunuh *S. pneumoniae*. Menurut Reechaipicitkul (2006) salah satu faktor

risiko meningkatnya resistensi penisilin adalah adanya riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya dalam waktu 3 bulan.²⁸ Penelitian lain oleh Chiu *et al.* (2001) peningkatan resistensi penisilin disebabkan oleh penggunaan antibiotik secara tidak bijak, dimana seseorang dapat dengan mudah mendapatkan antibiotik tersebut baik dengan atau tanpa resep dokter.²⁹

Resistensi *S. pneumoniae* terhadap erythromycin pada penelitian ini sebesar 17,4%. Penelitian yang dilakukan oleh Kargar *et al.* (2012) di negara-negara Eropa telah menunjukkan prevalensi resistensi erythromycin sebanyak 17,2%.³⁰ Resistensi *S. pneumoniae* terhadap erythromycin dalam hal ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya.

Resistensi *S. pneumoniae* terhadap levofloxacin yang didapatkan pada penelitian ini sebesar 8,7%. Pada penelitian sebelumnya oleh Low (2004) resistensi levofloxacin sebesar 13,3%. Pada awalnya levofloxacin direkomendasikan sebagai terapi empiris untuk CAP, namun dalam beberapa tahun terakhir ini resistensi levofloxacin dapat terjadi beberapa hari setelah dilakukan terapi.³¹

Resistensi *S. pneumoniae* terhadap vankomisin didapatkan sebesar 8,7% pada penelitian ini. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Erdem (2006) memberikan hasil bahwa tingkat resistensi terhadap vankomisin sebesar 8% pada pasien salah satu rumah sakit di Turki.³² Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Muench (2013) di Amerika Serikat memberikan hasil bahwa tidak terdapat resistensi vankomisin terhadap *S. pneumoniae*. Dengan demikian vankomisin masih menjadi pilihan terapi untuk pasien pneumonia.³³

Melalui tes pola kepekaan antibiotik *S. pneumoniae* terhadap 6 golongan antibiotik dalam penelitian ini, didapatkan 39,1% sampel merupakan *Multi-drug Resistant* (resisten terhadap golongan antibiotik golongan penisilin dan ≥ 2 golongan antibiotik lain).^{18, 20} Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mera (2005) di Amerika Serikat menunjukkan prevalensi MDR pada *S. pneumoniae* sebesar 27,8%.³⁴

Tingginya perbedaan pola kepekaan terhadap tetrasiklin pada balita di tengah kota dengan balita di pinggiran kota Semarang dapat disebabkan adanya perbedaan gaya hidup, dimana balita di tengah kota lebih mudah mendapatkan antibiotik pada saat sakit dikarenakan jarak rumah dengan pelayanan kesehatan cukup dekat.¹⁰

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan pada penelitian ini terdapat perbedaan bermakna pola kepekaan antibiotik tetrasiklin pada balita yang tinggal di daerah tengah kota Semarang yang lebih tinggi daripada balita yang tinggal di pinggiran kota Semarang. Sedangkan untuk 5 jenis antibiotik lainnya, tidak terdapat perbedaan pola kepekaan antibiotik yang bermakna pada *S. pneumoniae* yang mengkolonisasi nasofaring balita di tengah kota Semarang dan balita di pinggiran kota Semarang.

Saran

Dari hasil penelitian ini, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai fakto-faktor risiko yang dapat mempengaruhi pola kepekaan terhadap antibiotik. Penelitian dapat dilanjutkan dengan jumlah sampel yang lebih banyak. Vankomisin masih sensitif terhadap *S. pneumoniae* sehingga dapat dijadikan sebagai terapi empirik infeksi *S. pneumoniae* pada anak. Selain itu diperlukannya peran serta tenaga kesehatan dan pemerintah dalam mengaplikasikan penggunaan antibiotik secara rasional di masyarakat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Helmia Farida, Sp.A, M.Kes, dan dr. Stefani Candra Firmanti, M.Sc selaku pembimbing, Terima kasih kepada dr. Endang Sri Lestari, Ph.D selaku ketua penguji dan dr. Purnomo Hadi, M.Si selaku penguji. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada segenap staf laboratorium Mikrobiologi FK UNDIP yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini. Serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Pneumonia [internet]. c1012 [updated 1012 Nov; cited 107 Jan 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>.
2. Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi. Situasi pneumonia balita di Indonesia. Buletin jendela epidemiologi. Jakarta: Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi; 1010.
3. Brooks GF, Butel JS, Morse SA, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology. 23rd ed. Jakarta: Salemba Medika; 1007.
4. Rasini A. Faktor risiko kolonisasi *Streptococcus pneumoniae* pada nasofaring anak. Semarang: Universitas Diponegoro; 1010.
5. Hikmawati. Perbedaan pola kolonisasi bakteri potensial patogen respiratori pada nasofaring anak-anak dan orang tua sehat. Semarang: Universitas Diponegoro; 1010
6. Rizwana Y, Kharal SA, Qamar S, Siddiqui KJ. Evaluation of sampling sites for detection of potential pathogenic bacteria in children with upper respiratory infections (URTIs). Pakistan Journal of Pharmacology. 1010;27:31-35.
7. Soh SW, Poh CL, Lin RV. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric patients in Singapore. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1000 Aug;44(8):2193-6. PubMed PMID: 10898701. Pubmed Central PMCID: PMC90039. Epub 1000/07/18. eng.
8. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 1008;7:1. PubMed PMID: 18190701. Pubmed Central PMCID: PMC2261084. Epub 1008/01/15. eng.
9. Al-Tawfiq JA. Pattern of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a hospital in the Eastern Province of Saudi Arabia. Journal of chemotherapy (Florence, Italy). 1004 Jun;16(3):259-63. PubMed PMID: 15330322. Epub 1004/08/28. eng.
10. Klugman KP. Risk factors for antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. South African Medical Journal. 2007;97:1129-1132.
11. Liu Y, Wang H, Chen M, Sun Z, Zhao R, Zhang L, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years. Diagnostic

- microbiology and infectious disease. 2008 Jul;61(3):256-63. PubMed PMID: 18358662. Epub 2008/03/25. eng.
12. Utah Department of Health. Nasopharyngeal swab collectin [pamphlet]. Utah: Utah Department of Health, Government of Utah; 2005.
 13. Department of Health. Nova scotia health system pandemic influenza plan. Canada: Government of Nova Scotia Canada; 2010.
 14. Nugroho RK. Faktor resiko kolonisasi penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* pada nasofaring balita. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
 15. Low DE. Quinolone resistance among pneumococci: Therapeutic and diagnostic implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38: 357-362.
 16. Bennett NJ. Pediatric pneumonia [Internet]. c2013 [cited 2013 Feb 17]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/967822-overview#aw2aab6b2b5aa>.
 17. Bakdash S, Couce M, Nichols L, Pasculle W. A man in his 40s with severe headaches after a fall: Microbiology diagnosis. 2003. Available from: <http://path.upmc.edu/cases/case349/microbiol.html>.
 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards of antimicrobial susceptibility; twenty second informtional supplement. Amerika Serikat: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
 19. Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Antimicrobial resistance invited article. Finland: National Public Health Institute; 2001.
 20. Lalitha MK, Pai R, Manoharan A, Appelbaum PC. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from India. *Lancet*. 2002 Feb 2;359(9304):445. PubMed PMID: 11844549. Epub 2002/02/15. eng.
 21. Zhou L, Ma X, Gao W, Hu K, Shen A, Yu S, et al. Molecular characteristic of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients younger than five years in Beijing. Beijing. 2010
 22. Setiabudy R. Farmakologi dan terapi. 5th ed. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2009.
 23. Delaney J. Animal Boosts Antibiotic Resistance. *The Epoch Times*. 2009.
 24. Bintoro VP. Peranan Ilmu dan Teknologi Dalam Peningkatan Keamanan Pangan Asal Ternak. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2009.
 25. Dueger E L, Austrias E, Matheu J, Gordila R, Torres O, Halsey N. Increasing penicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from Guatemalan children, 2001-2006.
 26. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, et al. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clinical infectious*

- diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1999 Jun;28(6):1206-11. PubMed PMID: 10451154. Epub 1999/08/18. eng.
27. Liu Y, Wang H, Chen M, Sun Z, Zhao R, Zhang L, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008 Jul;61(3):256-63. PubMed PMID: 18358662. Epub 2008/03/25. eng.
 28. Reechaipicitkul W, Assawasanti K, Chaimanee P. Risk factors and clinical outcomes of Penicillin-Resistant *S. pneumoniae* community acquired pneumonia in Khon Kaen, Thailand. Khon Kaen: Faculty of Medicine Khon Kaen University; 2006
 29. Chiu S, Ho PL, Chow FK, Yuen KY, Lau YL. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant *S. pneumoniae* among young children attending 79 Kindergartens and Day Care Centers in Hong Kong. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001 October; 45(10): 2765-2770.
 30. Kargar M, Baghernejad M, Dalini SG, Najafi A. Multi-drug resistance and molecular pattern of erythromycin and penicillin resistance genes in *Streptococcus pneumoniae*. *African Journal of Biotechnology* [Internet]. 2012 [cited 2013 Feb 28]; Available from: <http://www.academicjournals.org>
 31. Low DE. *Quinolone Resistance among pneumococci: Therapeutic and Diagnostic Implications*. Toronto: Department of Microbiology University of Toronto; 2004.
 32. Erdem H, Oncul O. A review of the current place of glycopeptides in turkish medical practice. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2007;68(1):49-66.
 33. Muench DF, Cunha BA. Pneumococcal Infection Medication. *Medscape Medical News*. February 28, 2013. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/225811-medication>. Accessed July 22, 2013.
 34. Mera RM, Miller LA, Daniels JJ, Weil JG, White AR. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States over a 10-year period: Alexander Project. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2005 Mar;51(3):195-200. PubMed PMID: 15766606. Epub 2005/03/16. eng.