

**IDENTIFIKASI BAKTERI PADA SPUTUM PASIEN PENYAKIT PARU
OBSTRUKTIF KRONIS EKSASERBASI AKUT DI RSUD ARIFIN
ACHMAD PROVINSI RIAU**

Nora Aries Marta
Fauzia Andrini
Azizman Saad
nora_ariesmarta@ymail.com

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is characterized by persistent airflow limitation, progressive, associated with chronic inflammatory response caused by noxious particles and gases. The severity of COPD depends on its exacerbations and comorbidities of each individual. One of the most factors cause exacerbation of COPD is bacterial infection. The purpose of this study was to know the percentage of bacterial infection cause the exacerbation and the pattern of its etiologic bacteria. The samples were sputum of hospitalized patients with exacerbation of COPD in the Lung room RSUD Arifin Achmad Riau Province. The sputum specimen was collected using sterile containers and subjected to Gram's stain, culture and biochemical reactions. This study obtained 100% of sputum cultur for pathogenic bacteria was possitive in all 23 cases. The most etiologic bacteria were gram negative 83% which is Klebsiella sp. as the leading bacteria 48%, followed by Acinetobacter sp. 22% and Enterobacter sp. 13%. Gram possitive Staphylococcus aureus were found about 17% in exacerbation of COPD.

Keywords : COPD, exacerbation, bacterial identification

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) telah menjadi salah satu penyakit yang menarik perhatian dunia. Data WHO tahun 2002 menyebutkan bahwa PPOK termasuk dalam 5 besar penyakit mematikan diseluruh dunia.¹ Tingkat kematian PPOK diperkirakan akan terus

meningkat sebanyak 30% selama 10 tahun berikutnya jika faktor risiko tidak dimanajemen dengan baik, terutama risiko kebiasaan merokok. WHO memperkirakan pada tahun 2020 PPOK akan menjadi penyakit 3 besar penyebab kematian tertinggi.¹

Morbiditas dan mortalitas pasien PPOK berhubungan dengan

eksaserbasi periodik atau terjadinya perburukan gejala.² Semakin sering terjadinya eksaserbasi, semakin berat pula kerusakan paru yang akan diikuti dengan memburuknya fungsi paru. PPOK eksaserbasi akut (*AECOPD*) ditandai dengan adanya peningkatan produksi dan purulensi sputum disertai dispneu.^{3,4} Eksaserbasi akut ini disebabkan oleh banyak faktor, seperti infeksi saluran pernapasan, polusi, perubahan temperatur, alergi, dan faktor komorbid lainnya.^{3,5,6}

Dari beberapa faktor tersebut, penyebab tersering eksaserbasi akut PPOK adalah infeksi oleh bakteri. Beberapa penelitian bronkoskopik menunjukkan tidak kurang dari 50% pasien yang terdeteksi mengalami infeksi bakteri yang memicu eksaserbasi.⁵ Namun penelitian tersebut masih menjadi kontroversi karena dari sepertiga kasus eksaserbasi tidak jelas ditemukan infeksi.^{4,5}

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease revisi terbaru tahun 2013 menyebutkan bahwa pada beberapa pasien PPOK stabil juga ditemukan adanya infeksi bakteri.⁵ Namun pasien ini juga mengalami eksaserbasi yang disebabkan adanya peningkatan jumlah koloni dan strain baru bakteri etiologinya.⁵

Penelitian mengenai bakteri sebagai penyebab eksaserbasi akut pada PPOK ini sudah banyak dilakukan. Beberapa bakteri yang ditemukan yaitu *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*.² Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan di University of Barcelona di Spanyol, hanya saja pada penelitian ini

didapatkan *Pseudomonas aeruginosa* sebagai bakteri etiologi terbanyak.⁶

Hasil yang cukup berbeda didapatkan pada penelitian di India pada tahun 2012. Penelitian tersebut menyatakan 30-50% kasus PPOK eksaserbasi akut disebabkan oleh infeksi bakteri dengan *Klebsiella pneumonia* (59%) sebagai penyebab utama, diikuti *Pseudomonas aeruginosa* (15%), *Staphylococcus aureus* (13.6%) , *Streptococcus pneumoniae* (6.8%) dan *Streptococcus pyogenes* (4.5%).³

Penelitian yang sama juga telah dilakukan di Indonesia. Penelitian pada awal tahun 2011 di Surakarta mendapatkan insiden infeksi bakteri berdasarkan kultur sputum positif pada PPOK eksaserbasi akut sebesar 71%, dengan *Klebsiella spp* (30,4%) sebagai bakteri patogen yang paling sering dan diikuti *Streptococcus hemolyticus* (15,2%), *Pseudomonas spp* (8,7%), *Acinetobacter spp* (8,7%), *Streptococcus pneumonia* (6,5%) dan *Enterobacter* (4,4%).⁴

Dari beberapa penelitian tersebut didapatkan adanya kecenderungan perbedaan identifikasi bakteri pada isolat sputum pasien PPOK eksaserbasi akut di daerah yang berbeda. Perbedaan ini salah satunya disebabkan perbedaan antara satu daerah dengan daerah lain dan berbeda pula dari waktu ke waktu.⁷ Hasil penelitian yang dilakukan di New York dan Barcelona cenderung berbeda dengan hasil yang didapatkan di India dan Indonesia.

Dari berbagai penjabaran data mengenai infeksi bakteri sebagai penyebab PPOK eksaserbasi akut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau untuk

mengidentifikasi bakteri penyebab tersering pada kasus PPOK eksaserbasi akut.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif laboratorik, yaitu menggambarkan bakteri penyebab eksaserbasi akut pada sputum pasien rawat inap di bangsal Paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau yang didiagnosis menderita PPOK eksaserbasi akut.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2013 sampai dengan bulan Februari 2014.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien PPOK Eksaserbasi Akut yang dirawat inap di bangsal Paru RSUD Arifin Achmad Provinsi

Variabel Penelitian

Variabel dari penelitian ini adalah bakteri yang ditemukan pada sputum pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Pengolahan dan Penyajian Data

Data diolah secara manual, kemudian disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi yang dihitung dalam satuan persen.

Kaji Etik

Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas

Riau. Sampel penelitian adalah pasien PPOK Eksaserbasi Akut yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Kriteria Inklusi

1. Pasien dapat membatukkan sputum
2. Pasien sudah bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani *informed consent*
3. Pasien yang belum mendapatkan terapi antibiotik 3 hari sebelum pengambilan sampel

Kriteria Eksklusi

1. Pasien rawat inap yang menderita infeksi paru dengan hasil pemeriksaan mikrobiologi sputum bakteri tahan asam positif.
 2. Secara klinis atau radiologis foto rontgen dada ditemukan sekuele penyakit lain seperti pneumonia atau Bronkiektasis
- Riau dengan nomor 257/UN19.1.28/UEPKK/2014.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan february 2013 di bangsal paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Sampel penelitian yaitu pasien rawat inap yang menderita PPOK eksaserbasi akut sesuai yg tercantum pada status pasien. Sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 23 pasien.

Dari penelitian didapatkan karakteristik sampel sebagai berikut :

Tabel 4.1.1 Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	n	%
Laki-laki	21	91
Perempuan	2	9
Total	23	100

Tabel 4.1.2 Karakteristik pasien berdasarkan usia

Usia (tahun)	n	%
50-54	2	9
55-59	8	35
60-64	4	17
≥65	9	39
Total	23	100

Tabel 4.1.3 Karakteristik pasien berdasarkan pekerjaan

Pekerjaan	n	%
Wirawasta	18	78
Ibu rumah tangga	2	9
Lainnya	3	13
Total	23	100

Insidens infeksi bakteri berdasarkan kultur sputum positif pasien PPOK eksaserbasi akut

Dari total 23 orang pasien PPOK eksaserbasi akut, ditemukan 100% adanya pertumbuhan bakteri patogen yang menandakan infeksi bakteri sebagai penyebab eksaserbasi pada pasien.

Pola bakteri pada sputum pasien PPOK eksaserbasi akut

Sampel sputum yang ikut dalam analisis identifikasi bakteri ini ada 23 sampel, yang telah sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dan telah memenuhi kriteria layak kultur. Secara keseluruhan, gambaran pola bakteri penyebab infeksi pada pasien PPOK eksaserbasi akut dapat dilihat pada tabel 4.3 sebagai berikut:

Tabel 4.3 Pola bakteri pada sputum pasien PPOK eksaserbasi akut

No.	Jenis bakteri	Isolat n	Persentase %
1.	Bakteri gram positif <i>Streptococcus aureus</i>	4	17
1.	Bakteri gram negatif <i>Klebsiella sp.</i>	11	48
2.	<i>Acinetobacter sp.</i>	5	22
3	<i>Enterobacter sp.</i>	3	13
Total		23	100

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel

Angka kejadian PPOK eksaserbasi akut bergantung dari beberapa faktor, beberapa diantaranya faktor umur dan kebiasaan merokok.^{5,8} Penderita

PPOK eksaserbasi akut yang ditemukan pada penelitian ini dominan pada usia diatas 65 tahun dengan rata-rata usia 61,6 tahun. Usia termuda penderita yaitu 52 tahun dan tertua 72 tahun. Jenis kelamin yang banyak ditemukan

yaitu penderita laki-laki sebanyak 21 orang (91%) sedangkan perempuan hanya ditemukan 2 orang (9%). Hasil ini sejalan dengan yang didapatkan pada penelitian sebelumnya oleh Suradi dkk. yang menemukan rata-rata usia penderita PPOK eksaserbasi akut yaitu 67 tahun dengan proporsi laki-laki 71% dan perempuan 29%.⁴ Hasil ini juga hampir sama dengan penelitian Astuti dkk. di Malang.⁹ Beberapa penelitian juga menyatakan hal yang sama bahwa PPOK eksaserbasi akut terbanyak diderita oleh laki-laki usia pertengahan.^{2,3,5,10}

Penderita PPOK eksaserbasi akut didominasi oleh laki-laki dapat disebabkan oleh kebiasaan merokok yang lebih banyak dilakukan oleh laki-laki daripada perempuan.¹⁰ Perempuan yang menderita PPOK eksaserbasi akut banyak disebabkan oleh paparan asap rokok sebagai perokok pasif.^{9,10} Sedangkan banyaknya penderita pada kelompok usia diatas 65 tahun disebabkan oleh lamanya terpapar pajanan dan penurunan fungsi paru akibat penuaan.^{9,10}

Pekerjaan juga menjadi salah satu faktor terjadinya PPOK eksaserbasi akut. Hal ini dapat dilihat dari 23 orang penderita ditemukan 18 orang (78%) bekerja di bidang wiraswasta, 2 orang bekerja sebagai ibu rumah tangga dan 3 orang merupakan pensiunan. Hasil yang cukup berbeda ditemukan pada penelitian Rahmatika yang menyebutkan pekerjaan penderita PPOK yang terbanyak adalah petani 30,3%, wiraswasta 23,7%, ibu rumah tangga 23,7% dan pensiunan 12,9%.¹⁰ Dari beberapa penelitian lain juga menyebutkan pekerjaan wiraswasta cukup mendominasi penderita PPOK eksaserbasi akut ini.^{5,9} Hal ini disebabkan semakin

banyak dan lamanya paparan partikel inhalan yang masuk ke saluran pernapasan.^{5,8} Pekerjaan yang termasuk wiraswasta beberapa diantaranya yaitu buruh bangunan, pedagang, dan penyedia jasa keliling. Dalam bekerja penderita sehari-hari berada di lingkungan terbuka dan banyak terkena polusi udara. Selain dari paparan polusi udara tersebut, semua penderita yang bekerja wiraswasta juga merupakan bekas perokok yang memperberat resiko PPOK eksaserbasi akut. Sedangkan penderita yang bekerja sebagai ibu rumah tangga dan pensiunan merupakan perokok pasif yang sehari-hari berada di lingkungan yang banyak asap rokok. Selain itu beberapa ibu rumah tangga juga masih ada yang menggunakan alat masak tradisional tradisional yang banyak menghasilkan asap dalam proses memasaknya.

Insidens infeksi bakteri berdasarkan kultur sputum positif pasien PPOK eksaserbasi akut

Eksaserbasi akut pada penderita PPOK dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah infeksi bakteri.¹¹ Dari hasil penelitian ini didapatkan 100% eksaserbasi pada penderita PPOK disebabkan oleh infeksi bakteri. Dari 23 sampel sputum yang diidentifikasi, semuanya dinyatakan layak kultur karena telah memenuhi syarat dari kriteria Bartlett. Sputum dinyatakan layak kultur jika secara mikroskopis ditemukan sejumlah neutrofil untuk menggambarkan infeksi akut oleh bakteri.¹²

Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Astuti dkk. yang melakukan penelitian deskriptif retrospektif juga menemukan 100% penderita PPOK eksaserbasi ditemukan adanya

infeksi bakteri.⁹ Rosel *et al* dalam penelitiannya menemukan 63% kasus PPOK eksaserbasi disebabkan oleh infeksi bakteri.¹³ Demikian halnya dengan penelitian Patel *et al* yang menemukan infeksi bakteri menyebabkan 71% kasus PPOK eksaserbasi.¹⁴ Beberapa penelitian lain dirangkum oleh *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) 2013 yang menyatakan tidak kurang dari 50% kasus eksaserbasi pada PPOK disebabkan oleh infeksi bakteri.⁵

Kolonisasi bakteri ini berhubungan dengan tingkat keparahan PPOK dan kebiasaan merokok penderita.¹¹ Proses inflamasi akibat kebiasaan merokok yang terjadi secara kronis pada pasien PPOK mempermudah terjadinya kolonisasi bakteri pada saluran napas bawah.¹⁵ Kolonisasi bakteri tersebut menciptakan siklus yang terus menerus menyebabkan semakin parahnya proses inflamasi yang ditandai dengan semakin menyempitnya saluran napas dan hipersekresi mukus. Sehingga kolonisasi bakteri ini sangat mempengaruhi frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK.¹¹

Pola bakteri pada sputum pasien PPOK eksaserbasi akut

Hasil kultur dari 23 sampel yang dikumpulkan dalam penelitian ini didapatkan bakteri gram negatif lebih banyak dibandingkan bakteri gram positif. Sebesar 83% merupakan bakteri gram negatif, yang didominasi oleh *Klebsiella sp.* (48%), *Acinetobacter sp.* (22%) dan *Enterobacter sp.* (13%). Selebihnya merupakan bakteri gram positif yaitu *Staphylococcus aureus* sebesar 17%. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya. Suradi dkk. yang meneliti penderita

PPOK eksaserbasi akut di RS Dr. Moewardi Surakarta menemukan 52,2% eksaserbasi disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif dengan bakteri penyebab terbanyak adalah *Klebsiella sp.* (30,4%) diikuti *Streptococcus hemolyticus* (15,2%), *Pseudomonas sp.* (8,7%), *Acinetobacter sp.* (8,7%), *Streptococcus pneumoniae* (6,5%) dan *Enterobacter* (4,4%).⁴ Penelitian oleh Madhavi *et al* di India juga menemukan hal yang sama yaitu bakteri gram negatif lebih sering menyebabkan eksaserbasi pada PPOK dengan distribusi bakteri *Klebsiella pneumoniae* (59%) diikuti *Pseudomonas aeruginosa* (15%), *Staphylococcus aureus* (13,6%), *Streptococcus pneumoniae* (6,8%) dan *Streptococcus pyogenes* (4,5%).³

Beberapa penelitian lain menemukan hasil yang cukup berbeda. Penelitian oleh Setiyanto dkk. di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta tahun 2007 menemukan bakteri Gram positif (71,38%) sebagai bakteri penyebab infeksi terbanyak dengan distribusi *Streptococcus pyogenes* sebesar 37,5%, diikuti *Streptococcus pneumoniae* 18,75%, *Streptococcus haemolyticus* 15,63%, *Pseudomonas sp.* 14,06%, *Klebsiella pneumoniae* 7,81% dan *Escherichia coli* 6,25%.¹⁶ Hasil yang hampir sama juga ditemukan oleh Hadiarto M tahun 2003 yang mendapatkan bahwa bakteri terbanyak penyebab PPOK eksaserbasi adalah bakteri Gram positif sebesar 80% namun bakteri *Streptococcus viridians* lebih dominan sebesar 72%.⁸

Patogenesis terjadinya infeksi saluran pernapasan bawah dapat melalui beberapa cara, salah satunya adalah kolonisasi bakteri di permukaan mukosa akibat adanya

aspirasi dari sekret orofaring.¹⁷ Aspirasi sekret ini dipermudah oleh adanya penurunan daya tahan tubuh dan fungsi fisiologis tubuh.^{17,18} Mojon menyebutkan aspirasi sekret dari saluran pernapasan atas terjadi 45% pada orang sehat sewaktu tidur dan 70% pada orang yang mengalami penurunan kesadaran.¹⁷ Sekret orofaring tersebut mengandung beberapa flora komensal seperti *Staphylococcus aureus* pada saliva¹⁸, *Klebsiella pneumonia* dan *Serratia marcescens* pada plak dental, serta *Pseudomonas aeruginosa* pada lidah.¹⁷

Proses kronis yang dialami pasien PPOK serta lamanya hari rawat inap menyebabkan rentan terjadi infeksi nosokomial. Daya tahan tubuh dan fungsi fisiologi tubuh pasien PPOK umumnya telah terjadi penurunan, sehingga mempermudah terjadinya infeksi. Infeksi nosokomial tersebut umumnya disebabkan oleh bakteri gram negatif.^{19,20} Faktor virulensi yang paling penting dimiliki bakteri gram negatif dalam menyebabkan infeksi adalah berupa lipopolisakarida pada dinding sel bakteri.²⁰

Penelitian oleh Lawlor yang menggunakan tikus sebagai hewan coba membuktikan bahwa mutan *Klebsiella pneumonia* (strain *Klebsiella pneumonia* tanpa lipopolisakarida) tidak dapat tumbuh dengan baik di saluran pernapasan. Hilangnya lipopolisakarida menyebabkan mutan *Klebsiella pneumonia* tersebut tidak dapat bertahan hidup di jaringan saluran pernapasan dan tidak mampu menyebabkan infeksi walaupun dalam jumlah inokulum besar. Selain itu, kapsul polisakarida tersebut juga dapat melindungi bakteri dari

serangan sistem imun intraseluler pasien.²⁰

Data diatas memperlihatkan bahwa pola bakteri dari sputum penderita PPOK eksaserbasi akut di beberapa tempat di Indonesia cukup berbeda. Hal ini dianggap wajar mengingat kolonisasi bakteri juga dipengaruhi oleh perbedaan antara satu daerah dengan daerah lain dan juga perbedaan waktu penelitian.⁷ Hasil penelitian pola bakteri di Pekanbaru ditemukan sama dengan di Surakarta, namun berbeda dengan pola bakteri penyebab PPOK eksaserbasi di Jakarta. Selain itu juga ditemukan adanya kesamaan bakteri pada infeksi saluran napas atas dan bawah yang kemudian mencetuskan eksaserbasi pada pasien PPOK.¹⁷

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Dari hasil penelitian identifikasi bakteri pada sputum pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis eksaserbasi akut di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dapat disimpulkan hal hal sebagai berikut :

1. Pasien penderita PPOK eksaserbasi akut dominan usia tua diatas 65 tahun mencapai 39%, pasien laki-laki (91%) lebih banyak daripada pasien perempuan (9%), serta pekerjaan wiraswata (78%) merupakan yang paling banyak dibanding pensiunan (13%) dan ibu rumah tangga (9%)
2. Eksaserbasi pada penderita PPOK dominan disebabkan oleh adanya infeksi bakteri.
3. Gram negatif merupakan bakteri terbanyak penyebab infeksi pada PPOK eksaserbasi akut daripada gram positif dengan pola distribusi sebagai berikut: *Klebsiella sp.* (48%),

Acinetobacter sp. (22%),
Staphylococcus aureus (17%)
dan *Enterobacter sp.* (13%).

4. Bakteri penyebab yang paling banyak ditemukan adalah bakteri gram negatif yaitu *Klebsiella sp.*

Saran

1. Perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui uji sensitivitas bakteri penyebab infeksi pada sputum pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.
2. Perlunya penelitian lebih lanjut secara rutin untuk mengetahui pola bakteri penyebab infeksi pada sputum pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau, dosen pembimbing dan RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau atas segala fasilitas dan kemudahan yang telah diberikan kepada penulis selama melaksanakan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Burden of COPD. Dikutip dari www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html. Diakses pada tanggal 25 Maret 2013
2. Sethi S, Evans N, Grants BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2002;347(7):465-71.
3. S Madhavi, Rao MVR, Rao RJ. Bacterial etiology of acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Microbiol Biotech Res.* 2012;2 (3):440-4.
4. Suradi, Sutanto YS, Reviono, Harsini, Mahendra D. Hubungan antara Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi Akut dengan hasil kultur sputum bakteri pada Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta. *J Respir Indo.* 2012; 32:218-22.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013 update.
6. Boixeda R, Rabella N, Sauca G, Delgado M, Mauri M, Vicente V, et al. Microbiological study of patients hospitalized acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE Study). *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2012;7:327-35.
7. Hikmawati, Farida H. Perbedaan Pola Kolonisasi Bakteri Potensial Patogen Respiratori Pada Nasofaring Anak-Anak dan Orang Tua Sehat. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. 2010.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit Paru Obstruktif Kronik : Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. 2003.
9. Astuti T, Alamsyah A, Pradana RD. Profil patogen penyebab pasien Penyakit Paru obstruksi

- Kronis eksaserbasi akut (studi di Rumah sakit Saiful Anwar Malang Periode Januari-Desember 2010). Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2010. Available from www.old.fk.ub.ac.id/artikel/id/failedownload/kedokteran/majalah.pdf. [Diakses pada tanggal 28 Maret 2014]
10. Rahmatika A. Karakteristik penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronik yang dirawat inap di RSUD Aceh Tamiang tahun 2007-2008 [skripsi]. Universitas Sumatra Utara. 2009.
 11. Jadwiga A, Wedzicha MD, Gavin C. Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Care*. 2003;48(12):1204–13.
 12. Gandasoebrata R. Penuntun laboratorium klinik. Jakarta: Dian Rakyat; 2009.
 13. Rosel A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic Determinants of exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
 14. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759–64.
 15. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:991–8.
 16. Setiyanto H, Yunus F, Soepandi PZ, Wiyono WH, Hartono S, Karuniawati A. Pola dan sensitiviti kuman PPOK eksaserbasi akut yang mendapat pengobatan *Echinacea purpurea* dan antibiotik Siprofloksasin. *J Respir Indo*. 2007;28(3):107-25.
 17. Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc*. 2002; 68(6):340-5.
 18. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*. 2001 May; 49(5):557-63.
 19. Berendt RF, Long GG, Abeles FB, Canonico PG, Elwell MR, Powanda MC. Pathogenesis of respiratory Klebsiella pneumoniae infection in rats: bacteriological and histological findings and metabolic alterations. *Journal of America Society for Microbiology*. 1977 Feb; 15(2):586-93.
 20. Lawlor MS, Hsu J, Rick PD, Miller VL. Identification of Klebsiella pneumoniae virulence determinants using an intranasal infection model. *Journal of Molecular Microbiology*. 2005 Oct; 58(4):1054-73.

