

Profil Resistensi Isolat *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus sp.* dan *Streptococcus viridans* dari Sputum Pasien ISPA terhadap Amoksisilin

Dian Natasya Raharjo¹, Ridho Islamie¹, Mariana Wahjudi², Dhea Orinta Apriyani¹, Luh Risma Wartini¹ dan Ni Putu Nila Sulistia Dewi¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

²Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

Korespondensi: Dian Natasya Raharjo

Email: natasya@staff.ubaya.ac.id

Submitted : 31-05-2024, Revised : 06-06-2024, Accepted : 10-06-2024

ABSTRAK: Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) merupakan radang akut yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme dengan angka kejadian cukup tinggi di Indonesia. Sebanyak total 49 bakteri yang terdiri dari 13 isolat *Klebsiella pneumoniae*, 18 isolat *Haemophilus sp.*, dan 18 isolat *Streptococcus viridans* koleksi laboratorium setempat diperoleh dari sputum pasien ISPA di berbagai puskesmas di Kota Surabaya selama bulan Desember 2022. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui resistensi dari 49 koleksi isolat tersebut terhadap amoksisilin. Pengujian dilakukan untuk memperoleh MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) amoksisilin menggunakan metode agar dilution pada media Mueller Hinton Agar. Nilai MIC kemudian dibandingkan dengan MIC breakpoints pada *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) dan *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing* (EUCAST). Hasil penelitian menunjukkan 61,54% (8/13) isolat *Klebsiella pneumoniae*, 100% (18/18) isolat *Haemophilus sp.*, dan 11,11% (2/18) isolat *Streptococcus viridans* resisten terhadap amoksisilin. Oleh karena itu dapat disimpulkan perlunya rekomendasi antibiotik alternatif sebagai pengganti amoksisilin untuk pengobatan ISPA.

Kata kunci: amoksisilin; *Haemophilus sp*; *Klebsiella pneumoniae*; resistensi; *Streptococcus viridans*

ABSTRACT: Acute Respiratory Infection (ARI) is an acute inflammation caused by microorganism infection with a high incidence in Indonesia. The local microbiology laboratory had successfully collected 49 bacterial isolates from the ARI patient's sputum in various Public Health Centers in Surabaya, Indonesia during December 2022. The isolates consisted of 13 isolates of *Klebsiella pneumoniae*, 18 isolates of *Haemophilus sp.*, and 18 isolates of *Streptococcus viridans*. This study aimed to determine the resistance of the 49 isolates to amoxicillin. Testing was carried out to obtain the MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) of amoxicillin using the agar dilution method on Mueller Hinton Agar media. The MIC value was then compared with the MIC breakpoints at the *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) and the *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing* (EUCAST). The results showed that 61.54% (8/13) of *Klebsiella pneumoniae* isolates, 100% (18/18) of *Haemophilus sp.* isolates, and 11.11% (2/18) of *Streptococcus viridans* isolates were resistant to amoxicillin. Therefore, it can be concluded that it is necessary to recommend alternative antibiotics as a substitute for amoxicillin for the treatment of ARI.

Keywords: amoxicillin; *Haemophilus sp*; *Klebsiella pneumoniae*; resistance; *Streptococcus viridans*



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

1. Pendahuluan

Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) merupakan radang akut yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme dan termasuk dalam salah satu kelompok penyakit dengan angka kejadian yang tinggi pada bayi, anak-anak, orang lanjut usia dan pasien dengan *imunocompromised* [1]. Berdasarkan data WHO tahun 2020, infeksi saluran pernapasan bawah masih menjadi penyakit penyebab kematian ke-4 di dunia, dengan lebih dari 2 juta angka kematian pada tahun 2020. Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, penderita pneumonia dewasa mencapai 2,21% [2,3]. ISPA pada saluran pernapasan atas sebagian besar disebabkan oleh virus, dan hanya sekitar 15% yang disebabkan oleh bakteri dengan patogen utamanya adalah *Streptococcus pyogenes* [4]. Sedangkan pada saluran pernapasan bawah, pneumonia adalah jenis infeksi yang paling sering terjadi di komunitas dan ditangani di puskesmas.

Etiologi pneumonia komunitas didominasi oleh bakteri patogen diantaranya *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Klebsiella pneumoniae* [1,5]. Berdasarkan pedoman IDSA/ATS 2019, amoksisilin adalah pilihan terapi pertama untuk pengobatan ISPA karena bakteri, dimana kasus yang paling sering ditemukan adalah pneumonia [6,7]. Penelitian di Indonesia juga menyebutkan bahwa amoksisilin adalah antibiotik yang paling sering diresepkan bagi pasien ISPA di beberapa puskesmas (83%) [8].

Kasus ISPA yang tinggi dan angka penggunaan amoksisilin yang tinggi membuka peluang terjadinya resistensi bakteri patogen ISPA. Resistensi bakteri terhadap antibiotik akan membawa dampak sangat luas yang mencakup peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi yang tidak terobati, meningkatnya biaya kesehatan, tantangan dalam pengembangan antibiotik baru, termasuk dampak pada keamanan pangan dan pertanian akibat adanya transfer gen resisten [9]. Oleh karena itu, kultur sputum pasien ISPA dan uji kepekaan antibiotik adalah salah satu

cara untuk memastikan bahwa pasien ISPA telah mendapatkan pengobatan yang tepat dan tidak ada penyebaran bakteri resisten antibiotik di puskesmas.

Tahap pertama dari uji kepekaan adalah melakukan isolasi bakteri sampel sputum pasien ISPA. Pada tahapan yang telah dilakukan bulan Desember 2022, dari 11 Puskesmas di Kota Surabaya diperoleh 49 isolat bakteri yang terdiri dari 13 isolat *Klebsiella pneumoniae*, 18 isolat *Haemophilus sp.*, dan 18 isolat *S. viridans*. Isolat patogen yang berhasil dikultur dari sputum pasien ISPA ini kemudian dikoleksi dan disimpan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya (FF UBAYA). Temuan isolat patogen yang telah diperoleh sejalan dengan prevalensi bakteri penyebab ISPA. Sementara itu, *Streptococcus α -hemolitik*, spesies *S. viridans*, umumnya merupakan organisme oportunistik non-patogen. Meskipun demikian, pada kondisi tertentu, organisme ini mampu menginduksi infeksi pada manusia.

Dalam rangka memastikan pengendalian resistensi amoksisilin, maka dalam penelitian ini dilakukan pengujian Minimum Inhibitory Concentration (MIC) terhadap 49 isolat dari ketiga jenis bakteri patogen ISPA yang telah dikoleksi sebelumnya di Laboratorium Mikrobiologi FF UBAYA. Nilai MIC yang diperoleh kemudian disesuaikan dengan MIC *breakpoints* pada *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* dan *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST)*. Penelitian ini berkontribusi dalam memberikan bukti ilmiah kejadian resistensi amoksisilin di level komunitas dan mengevaluasi kemampuan amoksisilin dalam pengobatan ISPA di Surabaya.

2. Metode

2.1. Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kawat ose, rak tabung reaksi, tabung reaksi, batang pengaduk, timbangan analitik (Sarto-

rius), mikropipet 10 μ L (Eppendorf), mikropipet 100 μ L (Transferpette), mikropipet 1000 μ L (So-corex), cryo vial, beaker glass, spuit injeksi 10 mL (Onemed), laminar air flow cabinet (Air Tech SJ-CW1F), autoklaf (All American 1941X (II)), sendok tanduk, densitometer 0,5 McFarland (DEN 1B Biosan), water bath, botol timbang, botol bening 100 mL, gelas ukur, pinset, petri dish disposable 90 mm (Onemed), gunting, vortex mixer (Thermolyne), inkubator (Binder BD 115). Bahan yang digunakan adalah media Mueller – Hinton Agar (Merck), aqua pro injection (Ikapharmindo Putramas), aquadem, NaCl 0,9% (Otsuka), karet, spiritus, kertas perkamen, aluminium foil, mikrotip, spidol permanent, handscoon, alkohol 70% dan antibiotik amoksisilin (standar referensi).

2.2. Bakteri uji

Bakteri uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 49 isolat bakteri yang terdiri dari 13 isolat *Klebsiella pneumoniae*, 18 isolat *Haemophilus sp.*, dan 18 isolat *S. viridans*. Bakteri uji yang digunakan adalah koleksi isolat patogen yang tersimpan di dalam Laboratorium Mikrobiologi FF hasil penelitian terdahulu dengan lokasi penelitian di 11 Puskesmas Kota Surabaya pada bulan Desember 2022. Bakteri uji yang telah disimpan kemudian diremajakan kembali pada media Nutrient Broth dan dilakukan inkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Pada saat pengujian MIC, bakteri uji disiapkan dalam bentuk suspensi menggunakan NaCl 0,9% dan telah diukur kekeruhan suspensinya setara dengan standar 0,5 Mc Farland menggunakan densitometer.

2.3. Antibiotik uji

Antibiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah antibiotik baku standar, yaitu amoksisilin No. Kontrol AB0121616 yang sudah terstandarisasi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI).

Larutan stok uji dibuat dengan konsentrasi

4mg/ml. Ditimbang 40 mg amoksisilin dan dilarutkan dalam 10,0 ml *water for injection* (WFI). Larutan stok dipipet sebanyak 2,0 ml dan dicampurkan dalam 18 ml media Mueller Hinton Agar sehingga didapatkan media agar + antibiotik dengan konsentrasi 400 μ g/ml. Pengenceran bertingkat kemudian dilakukan dari larutan stok uji dengan konsentrasi akhir = $\frac{1}{2}$ kali konsentrasi awal, sehingga diperoleh media agar + antibiotik dengan konsentrasi 0,390625; 0,78125; 1,5625; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400 μ g/ml.

2.4. Metode kerja

Uji MIC menggunakan agar dilution method dan dilakukan dengan duplikasi pengujian, Pengenceran bertingkat dari larutan antibiotik uji dilakukan untuk memperoleh konsentrasi amoksisilin berturut-turut senilai 0,390625; 0,78125; 1,5625; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400 μ g/ml di dalam media Mueller Hinton Agar pada cawan petri. Penotolan kemudian dilakukan sebanyak 0,1 μ l dari setiap isolat bakteri uji (0,5 standar Mc Farland) di atas media agar. Cawan petri lalu diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C, pengamatan dilakukan pada masing-masing cawan petri. Apabila di salah satu cawan diamati titik penotolan yang tidak terdapat pertumbuhan bakteri uji, maka amoksisilin dinyatakan menghambat bakteri uji pada konsentrasi tersebut. MIC ditentukan dengan mengamati konsentrasi amoksisilin terkecil yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan bakteri uji.

2.5. Analisis data

Nilai MIC yang diperoleh melalui *agar dilution method* dibandingkan dengan MIC *break-points* pada pedoman standar CLSI dan EUCAST yang kemudian diinterpretasikan sebagai “sensitif”, “intermediate”, dan “resisten” [10,11]. Data dianalisis secara deskriptif dengan menyajikan frekuensi dan rerata dari keseluruhan isolat uji yang sensitif, intermediate, dan resisten terhadap amoksisilin.

2.6. Etik penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat laik etik dari komite etik institusional Universitas Surabaya dengan No. 223/KE/XII/2022.

3. Hasil dan pembahasan

Nilai MIC merujuk pada konsentrasi terendah zat antimikroba yang memiliki kemampuan untuk mencegah pertumbuhan bakteri setelah mengalami inkubasi. Hasil uji MIC amoksisilin terhadap isolat bakteri *K. pneumoniae*, *Haemophilus sp.*, dan *S. viridans* dapat dilihat berturut-turut pada tabel 1, 2 dan 3. Setelah dilakukan interpretasi hasil dengan berpedoman pada CLSI dan EUCAST, hasil penelitian menunjukkan 61,54% (8/13) isolat *K. pneumoniae*, 100% (18/18) isolat *Haemophilus sp.*, dan 11,11% (2/18) isolat *S. viridans* resisten terhadap amoksisilin.

Amoksisilin merupakan antibiotik golongan β -laktam yang memiliki spektrum aktivitas luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, dengan mekanisme kerja menghambat sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri [12]. Suatu studi di salah satu puskesmas di Maros, Indonesia menunjukkan bahwa amoksisilin merupakan antibiotik pertama yang diberikan kepada pasien yang membutuhkan terapi antibiotik di puskesmas. Amoksisilin lebih menjadi pilihan untuk terapi penyakit infeksi saluran pernafasan akut karena biayanya rendah, aman, efektif, dan memiliki spektrum luas [13,14]. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya di beberapa puskesmas di Samarinda yang menemukan bahwa amoksisilin merupakan antibiotik yang paling sering diresepkan bagi pasien ISPA [8]. Penggunaan antibiotik yang berlebihan, ketidakpatuhan pasien, persepsian yang tidak rasional, dan tidak tegasnya regulasi yang mengatur pencegahan resistensi antibiotik menjadi faktor-faktor resiko meningkatnya kasus resistensi antibiotik [15,16]. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan

bukti sah kejadian resistensi amoksisilin di Indonesia, khususnya di Surabaya.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa telah terjadi resistensi amoksisilin pada 61,54% bakteri *K.pneumoniae* yang merupakan patogen dari ISPA. Penelitian lain di China dan India juga menunjukkan adanya trend peningkatan resistensi amoksisilin pada *K.pneumoniae*, bahkan mencapai 100% resisten [17,18]. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Rahman (2021), dimana dalam penelitiannya yang menggunakan metode uji Kirby-Bauer menunjukkan bahwa *K.pneumoniae* hasil isolasi dari sputum pasien infeksi saluran pernapasan bawah telah resisten terhadap pemberian antibiotik amoksisilin [19]. Salah satu mekanisme resistensi yang dapat terjadi adalah adanya transfer gen resisten dalam struktur serupa plasmid yang mengkode enzim carbapenemase atau enzim-enzim yang dapat menghidrolisis semua cincin beta-laktam [20].

Selain itu, sebanyak 100% isolat *Haemophilus sp.* dalam penelitian ini juga menunjukkan terjadinya resistensi terhadap amoksisilin. Beberapa penelitian serupa sebelumnya menunjukkan hasil 100% *H. influenzae* dan 66,6% mengalami resisten terhadap amoksisilin [21,22]. Resistensi *Haemophilus sp.* terhadap golongan β -laktam memiliki dua mekanisme aksi yang berbeda. Mekanisme dominan adalah produksi β -laktamase, yang umumnya diakibatkan oleh gen blaTEM-1 dan blaROB-1. Strain yang dapat bertahan dari efek golongan β -laktam berkat produksi β -laktamase disebut sebagai β -laktamase positif. Sementara itu, mekanisme kedua melibatkan substitusi asam amino pada enzim transpeptidase, PBP3, yang diatur oleh gen ftsI. Strain yang mampu bertahan dari efek golongan β -laktam tanpa menghasilkan β -laktamase namun masih menunjukkan resistensi atau tingkat kepekaan menengah disebut β -laktamase negatif [23,24].

Sementara itu, resistensi terhadap *S. viridans* tidak memiliki mekanisme yang spesifik, dan

Tabel 1. Profil pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumoniae* pada uji MIC amoksisilin

No Isolat	Konsentrasi amoksisilin (µg/ml)													Hasil MIC	Sensitif (≤8µg/ml) (11)	Intermediet (16µg/ml) (11)	Resisten (≥32µg/ml) (11)
	0.1953125	0.390625	0.78125	1.5625	3.125	6.25	12.5	25	50	100	200	400					
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	400				
2	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	12,5	I			
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125				
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	400	S		R	
5	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	50			R	
6	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	S			
7	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	S			
8	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	S			
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	100			R	
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	400			R	
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	400			R	
12	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	50			R	
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	400			R	
Keterangan: ■ MIC Isolat Uji													Frekuensi (%)	4/13 (30,77%)	1/13 (7,69%)	8/13 (61,54%)	

Tabel 2. Profil pertumbuhan bakteri *Haemophilus sp.* pada uji MIC amoksisilin

No Isolat	Konsentrasi amoksisilin (µg/ml)										Sensitif (≤0,001 µg/ml) (10)		Intermediet	Resisten (>2µg/ml) (10)
	0.1953125	0.390625	0.78125	1.5625	3.125	6.25	12.5	25	50	100	200	400		
1	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5625	R
2	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
3	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
4	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	R
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
6	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
7	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
8	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	R
9	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	50	R
10	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
11	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
12	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
13	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	R
14	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	R
15	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
16	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
17	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	6,25	R
18	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	R
Keterangan: ■ MIC Isolat Uji													Frekuensi (%)	12/18 (100%)

Tabel 3. Profil pertumbuhan bakteri *Streptococcus viridans* pada uji MIC amoksisilin

No Isolat	Konsentrasi amoksisilin (µg/ml)										Sensitif (≤0,25 µg/ml) (11)	Intermediet (0,5-4 µg/ml) (11)	Resisten (≥8µg/ml) (11)		
	0.1953125	0.390625	0.78125	1.5625	3.125	6.25	12.5	25	50	100				200	400
1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	I	
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
6	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
7	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
8	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	> 400		R
10	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
11	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
12	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	I	
13	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	> 400		R
15	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	I	
16	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
17	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5625	I	
18	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78125	I	
Keterangan: ■ MIC Isolat Uji												Frekuensi (%)	16/18 (88,89%)	2/18 (11,11%)	

karena sifat alami bakteri ini yang merupakan flora normal saluran pernapasan [25]. Hal ini juga terlihat pada hasil penelitian yang menunjukkan 88,89% isolat *S.viridans* memiliki kepekaan intermediet terhadap amoksisilin. Namun, adanya 11,11% isolat *S.viridans* yang resisten dalam penelitian ini perlu diantisipasi untuk mencegah penyebaran resistensi ke bakteri lain dengan mekanisme transfer gen horizontal. Kemungkinan resistensi pada *S.viridans* dapat terjadi karena bakteri memiliki tiga mekanisme pertahanan terhadap antibiotik beta-laktam, yaitu penghancuran antibiotik oleh beta-laktamase, penurunan penetrasi antibiotik untuk mencapai protein pengikat penisilin (PBP), dan penurunan afinitas protein pengikat penisilin terhadap antibiotik. Beberapa bakteri menghasilkan beta-laktamase (penisilinase). Enzim ini dapat merusak cincin beta-laktam dari antibiotik dan membuatnya tidak efektif. Mutasi pada protein pengikat penisilin juga dapat menyebabkan organisme seperti yang sensitif menjadi resisten [26,27].

Hasil penelitian yang diperoleh mengindikasikan adanya resistensi bakteri patogen ISPA terhadap amoksisilin, sehingga rekomendasi antibiotik lain perlu dipertimbangkan. Menurut ATS/IDSA, alternatif antibiotik selain amoksisilin adalah doksisisiklin dan golongan makrolida [6]. Doksisisiklin selama ini telah digunakan sebagai pilihan antibiotik bagi pasien ISPA yang alergi terhadap golongan penisilin. Sementara itu, selain direkomendasikan sebagai alternatif amoksisilin, suatu studi meta analisis juga telah menyatakan bahwa penambahan makrolida pada terapi pneumonia komunitas yang telah mendapatkan antibiotik beta laktam terbukti meningkatkan keberhasilan terapi [28]. Penelitian ini juga membuka peluang penelitian lanjutan terkait resistensi antibiotik lainnya yang sering digunakan di puskesmas terhadap bakteri patogen dari pasien di puskesmas, sehingga dapat disusun rekomendasi antibiotik empiris berdasarkan pola kepekaan kuman di puskesmas.

4. Kesimpulan

Lebih dari 60% isolat *Klebsiella pneumoniae* dan 100% isolat *Haemophilus sp.* sebagai bakteri patogen ISPA menunjukkan resistensi terhadap amoksisilin. Sementara itu, 11,11% bakteri flora normal *S.viridans* juga telah menunjukkan resistensi terhadap amoksisilin dan perlu diwaspadai potensi terjadinya transfer gen horizontal. Oleh karena itu diperlukan rekomendasi antibiotik alternatif sebagai pengganti amoksisilin dalam pengobatan ISPA.

Daftar pustaka

1. Rogan M. Respiratory infections, acute. *International Encyclopedia of Public Health*. 2017:332-6.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death; 2020. cited 5 Juni 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=The%20top%20global%20causes%20of,birth%20asphyxia%20and%20birth%20trauma%2C>
3. Kemenkes RI. Pedoman nasional pelayanan ke-dokteran tata laksana pneumonia pada dewasa. Jakarta; 2023.
4. Thomas M, Bomar PA. Upper respiratory tract infection. *Medscape*. 2023:1-18.
5. Chen IR, Lin SN, Wu XN, Chou SH, Wang F Der, Lin YT. Clinical and microbiological characteristics of bacteremic pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903682.
6. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7):E45-67.
7. Cavallazzi R, Ramirez JA, Torres A, Niederman

- MS. How and when to manage respiratory infections out of hospital. *European Respiratory Review*. 2022;31(166):220092.
8. Khairunnisa R, Hajrah H, Rusli R. Profil penggunaan antibiotik pada pasien ispa di beberapa puskesmas Kota Samarinda. *Proceeding of Mularman Pharmaceuticals Conferences*. 2016;4(1): 316-321.
 9. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
 10. Eucast. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. cited 3 Juni 2024. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
 11. Weinstein MP. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 282. Wayne; Clinical and Laboratory Standards Institute: 2020.
 12. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. *Helicobacter pylori*. 2023;387–96.
 13. Utamie AM, Fitrah D, Rufaidah H. Evaluasi rasionalitas antibiotik pada pasien infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) di Puskesmas Turikale Kabupaten Maros. *Jurnal Farmasi FKIK*. 2021;9(1).
 14. Yoon YK, Park CS, Kim JW, Hwang K, Lee SY, Kim TH, et al. Guidelines for the antibiotic use in adults with acute upper respiratory tract infections. *Infect Chemother*. 2017;49(4):326-352.
 15. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11):1615.
 16. Chen Q, Li D, Beiersmann C, Neuhann F, Moazen B, Lu G, et al. Risk factors for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: A systematic review. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e141.
 17. Wang N, Zhan M, Liu J, Wang Y, Hou Y, Li C, et al. Prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a northern province in China: Clinical characteristics, drug resistance, and geographic distribution. *Infect Drug Resist*. 2022;15:569-579.
 18. Sharma A, Thakur A, Thakur N, Kumar V, Chauhan A, Bhardwaj N. Changing trend in the antibiotic resistance pattern of *klebsiella pneumoniae* isolated from endotracheal aspirate samples of ICU patients of a tertiary care hospital in North India. *Cureus*;15(3):e36317.
 19. Rahman IW, Prihartini A. Uji sensitivitas antibiotik terhadap pertumbuhan *Klebseilla pneumoniae* dari sputum penderita infeksi saluran pernapasan bawah. *J-HEST: Journal of Health Education, Economics, Science, and Technology*. 2021;3(2):81-87.
 20. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-58.
 21. Zafar A, Hasan R, Nizamuddin S, Mahmood N, Mukhtar S, Ali F, et al. Antibiotic susceptibility in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* in Pakistan: A review of results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-15. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71 Suppl 1(Suppl 1):i103–9.
 22. Vaez H, Sahebkar A, Pourfarzi F, Yousefi-Avarvand A, Khademi F. Prevalence of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in Iran- A meta-analysis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2019;31(107):349–57.
 23. Fernando SA, Pang S, McKew GL, Phan T, Merlino J, Coombs GW, et al. Evaluation of the *Haemophilus influenzae* EUCAST and CLSI disc diffusion methods to recognize aminopenicillin and amoxicillin/clavulanate resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(9):2594–8.
 24. Li XX, Xiao SZ, Gu FF, He WP, Ni YX, Han LZ. Molecular Epidemiology and antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* in adult patients in Shanghai, China. *Front Public Health*. 2020;8.
 25. Arjun R, Niyas VKM, Hussain F, Surendran S, Mohan V. Clinical and microbiological profile of Viridans group streptococcal bacteraemia; Experience from South India. *Infez Med*. 2024;32(1):37-44.
 26. Gibson PS, Bexkens E, Zuber S, Cowley LA, Veening JW. The acquisition of clinically relevant amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires ordered horizontal gene transfer of four loci. *PLoS Pathog*. 2022;18(7):e1010727.
 27. Hindler JF, Munro S. Antimicrobial susceptibility

- testing. *Clinical Microbiology Procedures Handbook: Third Edition*. 2-3; 2022.
28. Kyprianou M, Dakou K, Aktar A, Aouina H, Behbehani N, Dheda K, et al. Macrolides for better resolution of community-acquired pneumonia: A global meta-analysis of clinical outcomes with focus on microbial aetiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(4):106942.