

MEMAHAMI PERUBAHAN-PERUBAHAN PERILAKU KUMAN DALAM RANGKA MENGANTISIPASI PENYAKIT INFEKSI



Pidato

diucapkan pada peresmian penerimaan jabatan Guru Besar
dalam mata pelajaran Mikrobiologi
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Senin, tanggal 19 Desember 1994

Oleh :

SAM SOEHARTO

FK
FK
PG. 60/
Soe
M

Assalamualaikum Wr.Wb.

Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Dewan Penyantun Universitas Airlangga.
Rektor Universitas Airlangga
Para Guru Besar serta anggota Senat Universitas Airlangga
Para Undangan yang saya muliakan
Segenap Civitas Akademika Universitas Airlangga yang tercinta.
Serta segenap hadirin yang saya hormati

Perkenankan dalam kesempatan dan forum yang sangat terhormat ini, dengan segala kerendahan hati, saya mengajak para hadirin yang terhormat, untuk menyatukan hati serta perasaan kita, mensyukuri Rakhmat dan Nikmat yang telah dilimpahkan kepada kita oleh Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa.
Karena hanya dengan Perkenan dan KekuasaanNYA semata-mata kita dapat berada ditempat ini, serta melaksanakan rapat Senat yang terhormat ini.

Perkenankan pula saya menyampaikan terima kasih atas kesempatan yang diberikan pada saya, untuk menyampaikan pidato pengukuhan ini.

Dalam waktu yang sangat terbatas ini, yang tidak memungkinkan menyampaikan beberapa aspek Mikrobiologi secara terinci, lebih-lebih dalam pengembangan Mikrobiologi yang sangat pesat, maka apa yang saya sampaikan adalah sekedar **pandangan-pandangan yang mendasar** dari apa yang sedang kita hadapi, dalam kaitan dengan tugas dan peranan kita masing-masing pada jajaran Kedokteran.

Meskipun pandangan-pandangan ini terlalu kecil artinya dalam derap kemajuan ilmu pengetahuan, tetapi setidaknya dapat mendorong untuk tumbuh suatu renungan bahwa "pengerahuan yang telah kita kuasai serta apa yang telah kita kerjakan" akan selalu diuji oleh perubahan-perubahan alami yang terus terjadi, sebagai bagian dari kekuasaan TUHAN.

Sdr. Rektor yang terhormat
Senat Universitas, serta hadirin sekalian

PENDAHULUAN

Perkembangan Mikrobiologi sebagai salah satu pengetahuan dasar Kedokteran telah berhasil melaju dengan sangat cepat,

Sejak penemuan mikroskop sederhana oleh **Antoni Van Leeuwenhoek**, telah didalami kemudian oleh banyak ilmuwan, suatu dunia baru, yaitu dunia mikroba dengan segala fenomena dan berbagai ragamnya.

Bukan saja dengan revolusi ini, telah dipatahkannya teori "generatio spontanea", tetapi lebih jauh dibuktikan oleh **John Lister**, dan kemudian oleh **Robert Koch** yang terkenal dengan postulatnya, bahwa suatu penyakit infeksi adalah disebabkan oleh satu jenis mikroba atau kuman tertentu.

Untuk selanjutnya perkembangan Mikrobiologi didominasi oleh upaya-upaya untuk mengidentifikasi berbagai jenis mikroba, dengan berbagai metode.

Pemahaman tentang berbagai kuman penyebab infeksi tersebut, kemudian disusul oleh era baru, yaitu penggunaan anti mikroba. Obat-obatan yang diyakini dapat mematikan berbagai kuman tersebut.

Dimulai dengan penemuan **Alexander Fleming** pada tahun 1929 yang dipublikasikan dalam "British Journal of Experimental Pathology" dengan judul : "On The Antibacterial Action of cultures of B.influenze".

Tulisan bersejarah tersebut kemudian mendorong berbagai penelitian lebih lanjut, yang cukup panjang, sehingga dapat dihasilkan penicilin yang murni dari jamur *Penicillium notatum*.

Penggunaan Penicilin sebagai antimikroba yang sangat terkemuka baru dimulai pada tahun 1942, 13 tahun setelah penemuan **Fleming**.

Dan pada tahun yang sama pula, justru dapat ditemukan dari bakteri *Escherichia coli* oleh **Edward Abraham** dan **Earst Chain** suatu enzim yang dapat merusak (hidrolisa) Penicilin yang kemudian disebut Penicilinase.

Apa yang kemudian dapat dikemukakan dari dua kejadian tersebut adalah : Bahwa meskipun era pemakaian Antibiotika secara besar-besaran terjadi, bahkan mungkin dapat disebutkan peranan Mikrobiologi dalam bidang Kedokteran seakan identik dengan pemakaian Antibiotika, tetapi pada saat yang sama telah dapat dirasakan berbagai masalah yang akan terjadi, berkaitan dengan fenomena-fenomena perilaku kuman.

Penelitian-penelitian memang telah luas dikembangkan, untuk mengetahui dan memahami berbagai fenomena perilaku kuman tersebut. Sebagian memang masih merupakan misteri, tetapi banyak pula yang kemudian dapat menjelaskan masalah-masalah yang justru menjadi tantangan baru bagi para ahli Mikrobiologi.

Sdr. Rektor dan hadirin yang terhormat,

Keberadaan kuman yang merupakan bagian penting dari eko-sistem ini, seyogyanya memerlukan pendekatan yang lebih proporsional dalam melihat perasaannya bagi

pemeliharaan kesehatan manusia. Kuman berada pada setiap ruang dan tempat di alam ini, dan merupakan kelompok organisme yang sangat omnivor (pemakan segalanya). Mereka mampu melaksanakan proses-proses metabolisme dengan memanfaatkan segala macam sumber bahan makanan mulai substrat organik sampai bahan organik yang sangat kompleks. Tak satupun persenyawaan organik yang tak dapat dimanfaatkannya. Ini juga adalah merupakan bukti dari kemampuan kuman untuk mengadaptasi dirinya dan mencerminkan pula kemampuannya untuk menanggapi rangsangan yang sebelumnya asing baginya. Lebih jauh, kuman dalam eko-sistem terutama berperan sebagai "dekomposer", yaitu pemecah produk-produk organik yang kompleks, seperti sisa-sisa binatang, tumbuh-tumbuhan serta mikroba lainnya, membentuk komponen yang lebih kecil atau materi anorganik yang dapat digunakan lagi sebagai zat makanan oleh tumbuh-tumbuhan dan organisme lainnya. Seperti kita ketahui aktifitas komponen biologis dan fisik di alam ini, telah membentuk suatu sistem yang stabil yang tidak memerlukan lagi tambahan zat makanan dari luar sistem tersebut. Dengan demikian dapat kita pahami bagaimana besarnya peranan kuman dalam menjaga sistem tersebut, serta bagaimana besarnya perubahan lingkungan atau kerusakan lingkungan bagi kelangsungan sistem tersebut. Demikian pula dalam tubuh manusia.

Karena kontakannya dengan lingkungan sekitarnya maka pada manusia bermukim milyaran kuman dari berbagai jenis (genus dan species) dalam satu tatanan yang merupakan suatu sistem.

NORMAL MIKROBIOTA

Bila diperkirakan bahwa jumlah sel pada tubuh manusia adalah 10^{13} , maka jumlah mikroorganisme yang bermukim pada seorang manusia sehat adalah 10 kali jumlah tersebut, yang tersebar pada kulit, mukosa dari mulut, saluran pencernaan, saluran napas dan saluran kemih, serta terdiri dari beratus jenis (genus dan species) bakteri. Untuk saluran pencernaan saja lebih dari 300 species.

Keberadaan mikroorganisme, yang sebagian besar adalah kuman ini, dalam tanaman yang hampir konstant, memiliki fungsi yang belum sepenuhnya diketahui. Dalam berbagai penelitian pada hewan telah dapat dibuktikan peranan tatanan kuman ini dalam mengeliminasi masuknya kuman-kuman ganas (pathogen) dari luar dengan berbagai mekanisme, baik proses kompetisi nutrisi, proses deskwamasi, maupun efek dari metabolit yang merupakan anti mikroba yang dihasilkan. Di samping itu telah pula dibuktikan peranan tatanan kuman ini dalam menciptakan sistem imunitas (kekebalan), yang tentu sangat bermanfaat dalam menangkal berbagai infeksi. Juga telah dapat dibuktikan peranannya dalam sintesa beberapa bahan yang esensial bagi tubuh. (misalnya vitamin K dan beberapa vitamin B).

Dengan beberapa fungsi yang telah diketahui ini saja, telah cukup menyakinkan kita bagaimana pentingnya tatanan kuman tersebut. Memang bukannya tidak ada masalah yang dapat timbul dari berbagai bakteri ini. Karena kuman-kuman ini ada yang bersifat komensal, ada yang bersifat mutualistik, tetapi ada pula yang opportunistik pathogen. Dengan demikian pada keadaan tubuh yang tidak menguntungkan (trauma dll), bukan tidak mungkin dapat terjadi masalah.

Kuman-kuman ini dalam masyarakatnya sebagai kuman-kuman pathogen dari luar, yang meyakinkan kita bahwa tatanan mikroorganisme dalam tubuh tersebut merupakan "Barier alami" terhadap infeksi, yang keberadaannya perlu kita jaga. Dengan

demikian keberadaan kuman atau tatanan kuman sebagai normal mikrobiota, dalam susunan, jumlah dan keseimbangan tertentu perlu dikelola dengan baik sehingga memiliki fungsi yang optimal. Bila masalah ini kami sampaikan, tidak lain hanya sekedar memberikan nuansa yang lain dalam pendekatan kita terhadap peranan kuman dalam meningkatkan kualitas kesehatan.

Pendekatan kita di dalam melihat peranan kuman dalam kesehatan, di samping pertama, menyangkut peranan kuman-kuman pathogen penyebab berbagai infeksi yang datang dari luar atau dari penularan. Adalah pula perlu selalu dikemukakan disini :

kedua : Keberadaan normal mikrobiota yang perlu terus dijaga tatanannya, mengingat fungsi pentingnya.

Di samping itu, yang ketiga adalah perubahan yang mungkin dapat terjadi atau telah terjadi pada kuman, baik yang menyangkut habitat, kemampuan pathogenitiknya, serta daya adaptasinya terhadap pengaruh luar.

Dengan demikian maka antisipasi kita terhadap berbagai fenomena perilaku kuman menjadi sangat dinamis.

Antisipasi yang dinamis ini menyangkut cara pendekatan seperti diuraikan di atas, jangkauan pemeriksaan, kemampuan analisa, dan juga kemampuan interpretasi. Antisipasi yang dinamis ini berarti juga, bahwa informasi serta pengetahuan yang kita dapatkan dimasa yang lalu, belum tentu tetap relevan terhadap perkembangan mikroorganisme.

Ledakan-ledakan infeksi di beberapa tempat dengan penyebab kuman-kuman yang selama ini, telah dapat diberantas atau dikendalikan, bahwa dengan gejala disadari secara utuh bahwa mekanisme biologis yang dimiliki kuman juga telah berkembang sesuai dengan berbagai bentuk rangsangan yang diterimanya.

Manifestasi dari perubahan sifat kuman selama ini yang sangat terasa adalah resistensi terhadap antibiotika yang kemudian berkembang pula dalam problema infeksi nosokomial. Tetapi ternyata lebih dari itu perubahan-perubahan terjadi pula pada habitat serta pathogenitiknya.

MELUASNYA PERUBAHAN GENETIK PADA KUMAN

Kasus-kasus infeksi yang terjadi memang seringkali mengundang banyak tandatanya, bahkan kepeihatanan.

Kuman yang dikenal mempunyai virulensi rendah, bahkan dianggap tidak pathogen (tidak ganas) mendadak diketemukan banyak strain yang ganas. Kuman yang dikenal menginfeksi hewan, ternyata kemudian juga banyak menginfeksi manusia. Didapatkannya simptom atau gejala klinik yang berbeda dari infeksi dengan kuman yang telah dikenal, dengan berbagai manifestasi gejala kliniknya. Di samping itu semua, makin banyak diketemukannya strain-strain yang multiresistent terhadap antibiotika, sehingga menyulitkan pengobatan. Berbagai contoh aktual dapat disebutkan.

Beberapa waktu yang lalu telah diberitakan secara luas infeksi dengan *Streptococcus haemoliticus* group A dengan gejala klinis mengerikan, sehingga disebutkan sebagai kuman pemakan daging. Demikian juga meledaknya wabah karena infeksi *Yersinia pestis* di India, sehingga beberapa negara dengan cepat menutup wilayahnya karena ketakutan terhadap kemungkinan penularan. Jauh sebelum ini, berbagai laporan menunjukkan hal-hal yang di luar kebiasaan misalnya ditemukannya banyak infeksi *Corynebacterium diphtheriae* (penyakit difteri) pada orang dewasa, di beberapa Negara Eropa. Juga makin banyaknya didapatkan strain *E. coli* pathogen sebagai penyebab diare pada anak, sedangkan biasanya kuman ini dikenal tidak pathogen. Meluasnya infeksi *B. pertusis* (penyakit batuk rejan) diberbagai daerah, yang resisten terhadap berbagai antibiotika. Dan bermacam infeksi-infeksi yang lain.

Sebuah majalah yang sangat populer (TIME) telah menempatkan dalam covernya judul "Revenge of the killer Microbes", diiringi pertanyaan yang meyakinkan " : Are we losing the war against infectious disease ?." Tulisan yang sangat bombastis tersebut menggambarkan keresahan masyarakat dunia akan kemungkinan timbulnya berbagai bentuk infeksi baru yang sulit diberantas. Apa yang telah terjadi? Berbagai penelitian dan temuan, telah dapat meyakinkan suatu asumsi bahwa telah terjadi perubahan genetik yang meluas pada berbagai kuman. Perubahan genetik ini terjadi baik secara evolusi, dan terutama karena merupakan reaksi atau respons terhadap berbagai rangsangan misalnya perubahan lingkungan, kemajuan teknologi atau perubahan perilaku manusia. Perubahan genetik ini dapat terjadi intra khromosomal, yaitu terjadi mutasi atau ekstra khromosomal. Perubahan genetik ini memungkinkan kuman memiliki sifat baru dan juga kemampuan baru, yang berakibat mungkin terjadi perubahan habitat, peningkatan virulensi (keganasan) dan lain-lain. Resistensi kuman terhadap antibiotika yang menjadi problema besar pada saat ini sebenarnya merupakan salah satu manifestasi dari perubahan sifat dan kemampuan tersebut.

Sdr. Rektor dan para hadirin yang terhormat.

Kita telah merasa bangga bahwa kemajuan ilmu pengetahuan telah memungkinkan manusia dapat melakukan manipulasi genetik pada mikroorganisme yang kita sebut "rekayasa genetika" sebagai salah satu bagian dari bioteknologi.

Bioteknologi inilah yang pada saat ini dikenal sebagai primadona kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, sehingga John Naisbitt dengan sangat antusias menyebut bahwa abad 21 adalah abad biologi.

Dengan kemajuan ini, seakan kita memprogramkan berbagai perubahan sifat pada organisme. Meskipun kekhawatiran timbul dari mereka yang disebut biofundamentalis, terhadap kemungkinan menyebarnya strain-strain baru dari mikroorganisme hasil rekayasa genetika yang dapat membahayakan lingkungan, tetapi penelitian dan pemasaran hasil industri bioteknologi ini berjalan terus. Adalah perlu kita sadari bahwa sebenarnya basic dari proses rekayasa genetika ini, dilakukan pada kuman yang sangat dikenal yaitu *Escherichia coli*. Dengan suatu teknik tertentu plasmid (yaitu DNA yang berada diluar khromosom) diisolasi. Kemudian dengan pertolongan sejenis enzim yang berfungsi semacam pisau, cincin (lingkaran) DNA dibuka pada tempat tertentu, untuk kemudian digabungkan dengan satu segmen DNA dari mikroorganisme lain misalnya virus, dan lain-lain. Selanjutnya gabungan DNA ini dimasukkan kedalam kuman yang baru, sehingga setelah terjadi replikasi akan terbentuk kuman-kuman dengan sifat-sifat yang baru.

Apa yang kita lihat dari prinsip rekayasa genetika ini adalah fleksibilitas kuman dalam menerima perubahan-perubahan sifat tersebut. Dan pada sisi lain berarti sangat memungkinkan kuman melakukan perubahan-perubahan sendiri atas dasar kondisi, rangsangan serta lingkungan tertentu. Dengan demikian bila kita mampu untuk melakukan rekayasa genetika pada kuman, kuman-kuman tersebut juga mampu merakayasa dirinya sendiri sesuai dengan kebutuhan dan tantangan. Phenomena alami inilah hakekatnya yang sedang kita hadapi pada saat ini. Dan itu merupakan tantangan terhadap kemajuan bidang Kedokteran.

RESISTENSI KUMAN TERHADAP ANTIBIOTIKA

Masalah resistensi kuman terhadap Antibiotika memang telah banyak mendapatkan perhatian, dekade terakhir ini, seiring dengan makin luasnya penggunaan Antibiotika, serta makin banyaknya laporan tentang kuman-kuman yang menjadi resisten terhadap berbagai antibiotika.

Perhatian yang besar ini tentu menggembirakan, setidaknya mendorong tumbuhnya wawasan yang lebih utuh tentang kemampuan mikroorganisme. Meskipun demikian, kampanye yang dilaksanakan bersama, juga oleh jajaran Mikrobiologi, untuk mengurangi meluasnya resistensi ini dengan "Pemakaian antibiotika yang tepat

dan rasional", keberhasilannya mungkin masih jauh dari yang diharapkan. Bahkan pada akhir-akhir ini, kecenderungan makin cepatnya tumbuh resistensi suatu bakteri terhadap antibiotika tertentu, terasa semakin meningkat. Kita menyadari bahwa resistensi yang timbul tersebut bukan hanya disebabkan pemakaian antibiotika saja, tetapi pemakaian antibiotika yang tidak rasional memang memberikan kontribusi yang makin besar.

Sdr. Rektor dan hadirin yang terhormat,

Sebenarnya resistensi itu adalah problema yang mulai timbul sejak antibiotika dipergunakan. Seperti diuraikan di atas Enzim Penicilinase (B Lactamase), enzim yang dapat menghancurkan Penicilin, ditemukan hampir bersamaan dengan mulai diproduksi Penicilin secara massal. Demikian juga, resistensi terhadap Sulfa berkembang luas hanya beberapa tahun setelah pemakaian Sulfa secara luas pada tahun 1935. Bila pada tahun 1941, ketika Penicilin mulai luas dipergunakan, 1% *Staphylococcus aureus* resisten, dan pada tahun 1946 sudah 14% dari kuman ini yang resisten, maka pada saat ini, dilaporkan lebih dari 80% *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap Penicilin. Resistensi ini kemudian ternyata juga pada berbagai antibiotika lain dari golongan B Lactam misalnya berbagai Penicilin sintesis, golongan Cefalosporin dan lain-lain. Karena ditemukan lebih dari 20 macam enzim B Lactamase, dimana Penicilinase merupakan salah satu dari padanya. Lebih jauh resistensi ini juga melanda berbagai antibiotika lainnya, Tetracilin, Kloramfenicol, dan bermacam antibiotika golongan Aminoglicosida, bahkan berbagai antibiotika berspektrum lebar yang baru. Kecepatan tumbuhnya resistensi ini, juga kemudian dapat dijelaskan dalam mekanisme yang makin bervariasi. Timbulnya sifat resistensi kuman karena perubahan atau sebab-sebab genetik ternyata amat dominan dalam meluasnya resistensi ini. Pada tahun 1961 telah dapat diketahui adanya genetik material yang terletak diluar khromosome yang ternyata membawa sifat-sifat resistensi terhadap antibiotika ini. Lebih mengejutkan lagi ternyata genetik material ini, yang kemudian disebut "**plasmid**", dapat dipindah-pindahkan ke bakteri-bakteri lain, sejenis atau berbeda jenis (genus dan species) melalui berbagai cara, baik secara langsung ataupun dengan perantara virus. Karena sifat resistensi ini juga diturunkan pada generasi-generasi kuman selanjutnya, maka dapat dimengerti cepat meluasnya resistensi ini.

Telah pula diketahui bahwa sebuah plasmid dapat berisi atau membawa sifat resistensi terhadap 12 macam antibiotika sekaligus. Pengaruh-pengaruh dalam menentukan keberadaan plasmid serta perannya.

Mekanisme biologis yang terjadi dalam menimbulkan resistensi juga bermacam-macam, meskipun diketahui bahwa produksi enzim untuk merusak antibiotika merupakan yang dominan. Berbagai enzim baik yang dapat merusak suatu kelompok antibiotika, ataupun spesifik untuk satu antibiotika tertentu makin banyak dapat dideteksi dalam berbagai penelitian.

Resistensi kuman terhadap Antibiotika adalah juga merupakan perubahan atau peristiwa genetik, yang merupakan salah satu kemampuan mikroorganisme dalam menghadapi rangsangan dan tantangan untuk mempertahankan kehidupannya. Dan kemampuan ini sulit diukur batasnya, bahkan mungkin tidak terbatas, jika harus berpacu dengan upaya manusia untuk menghadapinya. Meskipun kita merasa bergembira bahwa pemahaman tentang perlunya meluasnya resistensi kuman ini diantisipasi, telah jauh berkembang pada jajaran kesehatan, tetapi pemakaian antibiotika yang tepat dan rasional masih merupakan harapan. Agaknya berbagai kendala, secara realistis harus kita sadari tidak mudah untuk mengatasinya. Yang pertama adalah memang pemahaman dari para dokter tentang masalah resistensi yang merupakan dampak negatif dari pemakaian antibiotika, perlu didorong atau diberikan ketentuan operasional untuk diwujudkan dalam kerja sehari-hari. Karena pemakaian antibiotika ini bukan sekedar menggambarkan pemahaman tetapi juga menyangkut perilaku.

Yang kedua, juga merupakan kendala adalah kurangnya kemampuan pemeriksaan mikrobiologis atau informasi mikrobiologis, yang dapat menjadi landasan kuat pemakaian antibiotika sehari-hari. Pemeriksaan Mikrobiologis, baik identifikasi kuman penyebab infeksi, uji kepekaan terhadap antibiotika dan lain-lain, yang dapat dilaksanakan dengan cepat, sebagaimana kebutuhan pengobatan serta harapan para klinisi, masih sangat mahal biayanya, sehingga tidak terjangkau oleh berbagai lapisan masyarakat. Di samping itu informasi Mikrobiologis yang seharusnya secara periodik diperoleh baik tentang perubahan pola infeksi dan pola resistensi, masih terasa amat langka. Padahal ini dapat merupakan landasan minimal, yang menuntut pemakaian antibiotika yang tepat dan rasional.

Yang ketiga, kita melihat adanya kebijakan yang perlu dipertimbangkan, karena kurang menunjang. Jumlah antibiotika yang beredar di negara kita ini mungkin terlalu berlebihan, baik jenisnya dan terutama jumlah perusahaan yang memproduksinya dengan nama-nama dagang yang bermacam-macam. Bila Ampicilin yang beredar dikenal lebih dari 65 nama, yang artinya diproduksi beramai-ramai oleh lebih dari 65 perusahaan. Amoksisilin dikenal dalam sekitar 57 nama. Cefalosporin yang merupakan antibiotika broad spektrum beredar dalam 45 nama. Bahkan antibiotika terbaru yaitu golongan Quinolone baru, yang oleh para ahli Mikrobiologi Klinik dinyatakan sebagai antibiotika pilihan terakhir karena

efektifitasnya terhadap berbagai macam kuman, pada saat ini beredar dalam lebih dari 20 nama. Hal ini semua tentu memiliki konsekwensi. Masing-masing perusahaan memperhitungkan pangsa pasar, dan dengan ofensif bisnis, tentu menumbuhkan persaingan yang ketat. Sebagai konsekwensi dari keadaan ini adalah pemakaian antibiotika yang cenderung berlebihan dan tidak rasional, serta pada sisi lain tidak jarang menyentuh pula masalah etika profesi yang cukup memprihatinkan.

Karenanya tidak, berlebihan bila kebijaksanaan yang seakan-akan memberikan keleluasaan memproduksi berbagai macam antibiotika tersebut, perlu dipertimbangkan kembali. Upaya ini, di samping juga pemahaman yang terus dikembangkan serta interaksi yang intensif diantara berbagai bidang keahlian, adalah dimaksudkan untuk menghambat atau mengurangi cepatnya meluas resistensi kuman terhadap antibiotika. Yang berarti juga memperpanjang jangka pemakaian suatu antibiotika, serta melindungi masyarakat. Penyakit infeksi, meskipun telah banyak kemajuan dibidang pelayanan kesehatan yang kita laksanakan, masih tetap merupakan masalah yang dihadapi sebahagian besar rakyat kita. Dan untuk mengatasinya, masih tergantung dan masih memerlukan antibiotika. Memang perkembangan baru telah terjadi, dalam kaitan dengan resistensi kuman ini. Berbagai pendapat yang keras tentang pemakaian antibiotika ini, disampaikan oleh beberapa peneliti di Amerika dan Eropa. Menghadapi fenomena perubahan genetik yang sangat cepat terjadi pada berbagai kuman sehingga cepat terjadi resistensi ini, mereka menyatakan tidak mungkin membendunginya dengan mencari antibiotika-antibiotika baru, selama mekanisme kerjanya tidak jauh berbeda dengan antibiotika yang ada. Kemampuan kuman untuk menghadapinya semakin jauh meningkat, sehingga akan menumbuhkan strain kuman yang multi resisten, dan berarti sangat sulit menghadapinya. Beberapa peneliti telah mengungkapkan hasil penelitiannya, bahwa beberapa jenis protein yang molekul-molekulnya merupakan kation (bermuatan listrik positif) ternyata dapat bereaksi atau tertarik pada dinding sel kuman patogen (yang umumnya bermuatan listrik negatif atau anion) sehingga dapat berakibat terjadinya kerusakan sel kuman. Meskipun dinyatakan bahwa mekanisme baru ini memiliki prospek yang sangat baik, masih perlu penelitian yang panjang. Disebutkan bahwa penelitian ini, justru dikembangkan setelah melihat kemampuan beberapa binatang di alam ini, yang meskipun mendapat luka di tubuhnya tetap tidak mengalami infeksi, padahal berada dalam lingkungan yang penuh kuman. Resistensi kuman sebagai salah satu manifestasi dari perubahan perilaku kuman karena fenomena genetik, telah sampai pada tahap memprihatinkan, yang harus diantisipasi dengan berbagai upaya. Mudah-mudahan dengan mempertimbangkan berbagai dampak negatif selama ini alternatif baru dari penggunaan antimikroba, akan menjadi kenyataan.

INFEKSI NOSOKOMIAL

Infeksi nosokomial atau infeksi yang didapat di Rumah Sakit (Hospital Aquired Infection) telah menjadi sangat populer, khususnya dinegara kita pada 10 sampai 15 tahun belakangan ini. Infeksi yang sebenarnya telah menjadi masalah setelah era pemakaian antibiotika tersebut, mendapatkan perhatian yang besar karena :

Pertama, infeksi ini dengan variasi yang berbeda-beda, akan selalu mengiringi kemajuan dalam pelayanan kesehatan, khususnya berbagai tindakan kedokteran. Yang kedua, infeksi akan makin disebabkan oleh kuman-kuman yang semakin resisten karena telah banyak mendapat rangsangan antibiotika yang dipergunakan dalam berbagai pengobatan. Karenanya dapat dimengerti, bila kekhawatiran terhadap infeksi ini, banyak disuarakan oleh Rumah Sakit-Rumah Sakit besar, di kota-kota dan negara-negara maju, dimana infeksi-infeksi konvensional (Comunity Aquired Infection) dianggap telah dapat dikendalikan. Infeksi nosokomial yang lebih dari 90% disebabkan oleh kuman ini, pada saat ini dilaporkan terutama didominasi oleh bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* dan *Enterococcus*. Komposisi kuman penyebab ini yang selalu mengalami pergeseran atau perubahan diperkirakan dengan kuat ada kaitannya dengan macam antibiotika yang banyak dipergunakan. Dan pada saat ini, diperkirakan adalah merupakan akibat dari pemakaian yang luas antibiotika golongan B Lactam. Masalah resistensi dalam kaitan dengan infeksi nosokomial ini, lebih mendapat perhatian, karena ternyata pemindahan (transfer) dari Resistent factor (didalam plasmid), banyak terjadi pada tindakan atau pemakaian alat-alat pada perawatan (misalnya kateter). Di samping itu juga karena kerusakan dari Normal Mikrobiota (normal flora) akibat pemakaian antibiotika dalam waktu yang lama. Tentang faktor-faktor penyebab atau mekanisme terjadinya infeksi nosokomial telah sering disampaikan pada berbagai kegiatan ilmiah, sehingga tidak perlu diuraikan disini. Hanya perlu ditekankan disini bahwa upaya-upaya preventif dalam pengendaliannya, baik menyangkut prosedur yang tepat bagi tindakan kedokteran, pemahaman dan perilaku jajaran pelayanan kesehatan, perlu dikedepankan. Pengorganisasian yang cukup kompleks telah diintroduksi oleh berbagai rumah sakit di negara-negara maju untuk memberantas atau mengendalikan infeksi nosokomial ini. Demikian juga di negara kita, pertumbuhan team atau Panitia pengendalian telah ada di beberapa rumah sakit besar. Dari berbagai program dan tindakan yang dilaksanakan, sebagai salah satu syarat bagi keberhasilannya adalah: **komunikasi dalam satu bahasa**. Komunikasi antara para klinisi, ahli mikrobiologi klinik dan ahli epidemiologi sangatlah penting, khususnya bertitik tolak dari pemahaman yang sama tentang masalah-masalah mendasar dibidang Mikrobiologi. Infeksi nosokomial sebenarnya adalah merupakan salah satu problema praktis dari kemampuan kuman dalam beradaptasi dan mempertahankan kehidupannya. Infeksi nosokomial makin menjadi perhatian karena akibat rangsangan yang lebih besar, kuman-kuman penyebabnya pasti memiliki resistensi yang lebih tinggi terhadap

antibiotika. Dalam suatu penelitian di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga ternyata terdapat perbedaan yang cukup bermakna dalam tingkat atau derajat resistensi antara bakteri yang diisolasi dari Rumah Sakit besar di Surabaya (khususnya Rumah Sakit Dr. Soetomo) dengan yang diisolasi dari penderita yang berobat di Klinik pinggiran kota. Hal ini tentunya lebih meyakinkan kita bahwa pemberantasan infeksi nosokomial lebih penting dari aspek preventif dari pada mengandalkan kepada penggunaan antibiotika.

PERKEMBANGAN PEMERIKSAAN MIKROBIOLOGI

Pemeriksaan Mikrobiologi, khususnya sebagai penunjang diagnosa penyakit infeksi, sebenarnya telah berkembang dengan cukup pesat. Kendala yang selalu dihadapi selama ini, sebagai penunjang diagnosa, adalah waktu. Yaitu lamanya hasil pemeriksaan diperoleh. Untuk menentukan kuman sebagai penyebab infeksi, memang diperlukan serangkaian prosedur pemeriksaan. Dimulai dengan isolasi, di samping pemeriksaan secara langsung, dilakukan pembiakan, serta identifikasi kuman melalui serangkaian reaksi-reaksi biokimia, yang kadang-kadang tidak mudah untuk membuat interpretasi. Di samping identifikasi, untuk menentukan pengobatan dengan antibiotika yang tepat, masih dilakukan "uji kepekaan *in vitro*". Keseluruhan pemeriksaan ini dapat memakan waktu 5 sampai 7 hari. Hal ini tentu merupakan masalah bagi pengobatan cepat yang seringkali harus dihadapi para klinisi.

Berbagai modifikasi telah diupayakan untuk mempercepat waktu tersebut. Mulai dengan bentuk-bentuk pemeriksaan yang lebih disederhanakan, menemukan medium baru bagi biakan, sampai dengan mempermudah reaksi biokimia yang diperlukan. Di samping itu dikembangkan pula pemeriksaan dalam sistem paket, yang memungkinkan melakukan identifikasi melalui reaksi-reaksi biokimia dengan lebih cepat tetapi dengan ketepatan diagnosis yang lebih tinggi. Sistem paket ini khususnya pada bakteri golongan *Enterobacteriaceae* yang memang sering didapatkan pada berbagai bahan pemeriksaan. Kemudian dikembangkan pula untuk coccus Gram positif dan kuman batang Gram negatif lainnya. Dengan pemeriksaan ini memang waktu lebih dipersingkat, meskipun identifikasi masih menggantungkan pada ketepatan mata, serta ketepatan interpretasi, sesuai dengan tuntutan. Kemajuan teknologi yang pesat, telah pula dapat memungkinkan terciptanya alat-alat yang dapat bekerja secara otomatis, dalam pemeriksaan Mikrobiologi. alat-alat elektronik otomatis yang dikembangkan dalam pemeriksaan mikrobiologi ini, di samping menghemat waktu, memiliki ketepatan lebih tinggi, juga dapat menghindari kesalahan interpretasi yang dapat dilakukan pada pemeriksaan manual. Dari banyak macam cara dan alat pemeriksaan yang dipergunakan, dapat disebutkan dua macam diantaranya, yaitu :

Sistem Biolog : Diperkenalkan mulai tahun 1989, yaitu identifikasi kuman-kuman berdasarkan kemampuannya dalam menggunakan sumber karbon. Sistem ini tidak hanya dapat mengidentifikasi kuman-kuman Gram negatif aerob tetapi juga koku, Gram positif dan lain-lain. Identifikasi kuman dapat dibaca minimal dalam waktu 4 jam, yaitu dengan melihat atau membandingkan pada sumber data/koleksi data yang berisi dengan data identifikasi dari berbagai species kuman. (Pada sistem ini sekitar 560 species kuman Gram negatif dan 225 species kuman Gram positif). Yang kedua adalah *COBAS BACT.* atau *COBAS MICRO.*

Alat yang ada pada saat ini juga banyak dipergunakan di laboratorium-laboratorium di Indonesia, ini sangat efektif, karena dapat merupakan gabungan dari sebuah inkubator (yang dapat menampung sampai dengan 50 rotor), satu sistem transport, sentrifuge, sebuah spektrofotometer, serta satu modul komputer untuk identifikasi Enterobacteriaceae misalnya dapat dibaca setelah 4 jam, sedangkan hasil uji kepekaan antibiotik dapat dibaca setelah 5 jam kemudian. Dengan demikian waktu yang dipergunakan untuk mendapatkan hasil diagnosa Mikrobiologis dan uji kepekaan antibiotika menjadi jauh lebih singkat. Apa yang disebutkan di atas adalah sekedar contoh dari berbagai kemajuan yang dicapai dalam pemeriksaan mikrobiologi. Di samping diagnosa yang langsung tersebut, dikembangkan pula "Imunodiagnostik" dengan mendeteksi antigen atau antibodi yang terbentuk dalam tubuh, serta diagnosa molekuler yang lebih canggih. Dan pada akhir ini telah dikembangkan diberbagai laboratorium cara yang sangat canggih dalam diagnosa atau deteksi, yaitu apa yang dikenal dengan PCR (Polymerase Chain Reaction). Dengan metode PCR ini dapat mendeteksi serta mengamplifikasi suatu fragmen DNA yang spesifik dengan melalui proses enzymatic. Sehingga dengan demikian bukan sekedar diagnosa mikroba yang dapat diperoleh tetapi bahkan deteksi terhadap pembawa-pembawa sifat tertentu didalam khromosome dan plasmid. Teknik ini merupakan suatu penemuan besar, yang memberikan banyak perubahan bagi perkembangan ilmu kedokteran, genetik, biologi dan bahkan bagi penggunaan praktis dibidang forensik. Masalah yang timbul dengan pemeriksaan yang lebih maju ini adalah biaya yang sangat mahal, yang sulit terjangkau oleh sebahagian besar masyarakat. Apalagi penyakit infeksi justru merupakan problema bagi golongan masyarakat dengan tingkat penghasilan yang rendah, dengan segala implikasinya. Sehingga pemeriksaan Mikrobiologi dengan alat-alat canggih tersebut, hanya berada pada laboratorium tertentu, untuk penderita tertentu, dan pada kasus tertentu pula. Itulah sebabnya, pada kenyataannya sangatlah sedikit kasus-kasus infeksi yang ditangani dengan mempertimbangkan hasil pemeriksaan Mikrobiologis. Bahkan pada kasus-kasus, yang seharusnya pemeriksaan Mikrobiologis mutlak dilakukan.

Sehingga penanganan kasus-kasus tersebut, misalnya dalam pemberian antibiotika, sepenuhnya mengandalkan informasi yang dimiliki oleh para klinisi, baik tentang kuman yang diperkirakan menyebabkannya, perilakunya, pathogenitetnya serta sensitifitasnya terhadap antibiotika. Hal ini tentu saja dengan konsekwensi mungkin

pemberian antibiotika yang tidak tepat, kerusakan normal mikrobiota dan mungkin meluasnya resistensi. Demikian pula dalam aspek preventif, misalnya yang diuraikan di atas, yaitu pemberantasan infeksi nosokomial, dan lain-lain, apa yang dapat dilakukan dalam keterbatasan peranan pemeriksaan Mikrobiologi, seperti tersebut di atas. Sementara seperti disampaikan di atas, perubahan-perubahan yang terus terjadi dalam perilaku kuman, karena berbagai faktor.

Beberapa langkah mendasar dapat disebutkan di sini :

a. Modifikasi dari prosedur pemeriksaan yang konvensional.

Pemeriksaan sederhana yang selama ini dilaksanakan masih dapat dimodifikasi agar hambatan waktu, yaitu lamanya hasil pemeriksaan diperoleh, dapat dipersingkat. Baik dengan menggunakan medium baru, media gabungan, atau dengan langsung melakukan sensitivity test tanpa menunggu hasil identifikasi.

b. Memanfaatkan hasil-hasil pemeriksaan Mikrobiologi.

Hasil-hasil pemeriksaan Mikrobiologi baik dengan sederhana, lebih-lebih dengan peralatan canggih, sebenarnya merupakan bahan analisa untuk memperkirakan berbagai perubahan yang terjadi. Baik tentang pola infeksi, pathogenitas dan habitatnya, serta pola resistensi yang terjadi. Analisa mikrobiologis ini sangat berguna untuk menghadapi kasus-kasus yang sama, yang mungkin tidak dapat dilakukan pemeriksaan Mikrobiologis.

c. Informasi Mikrobiologi yang periodik.

Hasil analisa Mikrobiologis tersebut perlu disampaikan secara periodik sehingga dapat menjadi dasar dalam melakukan tindakan, khususnya memberikan antibiotika, serta tindakan-tindakan preventif. Informasi yang periodik ini sangat penting karena pola infeksi dan pola resistensi yang cenderung terus berubah serta berbeda diberbagai tempat.

d. Interaksi dengan Ahli Mikrobiologi Klinik.

Mengoptimalkan peranan para Ahli Mikrobiologi Klinik dalam mekanisme pelayanan kesehatan, baik dalam aspek kuratif maupun preventif akan meningkatkan kemampuan antisipasi para klinisi, di samping dapat sedikit menutup kekurangan atau keterbatasan jangkauan pemeriksaan Mikrobiologis.

Sdr. Rektor dan para hadirin yang terhormat,

Dalam situasi dimana pemeriksaan Mikrobiologi belum terjangkau oleh sebahagian besar masyarakat, maka apa yang disampaikan di atas hakekatnya hanyalah memberikan landasan bagi para dokter dalam melakukan tindakan menghadapi penyakit infeksi. Karena menangani masalah infeksi berarti berhadapan dengan mikroorganisme maka pemahaman terhadap perubahan perilaku kuman menjadi dasar utama. Sebagai konsekwensi dari pendapat dan pendekatan ini, adalah juga arah serta materi pendidikan bidang Mikrobiologi. Pendidikan Mikrobiologi di

Fakultas Kedokteran selain mengajarkan dasar-dasar Mikrobiologi dari berbagai aspek, harus pula diwarnai oleh pemahaman terhadap perubahan yang sedang dan akan terjadi dari perilaku mikroba dalam rangka membekali kemampuan antisipasi, bagi tugas-tugas pelayanan kesehatan dikemudian hari. Karena, betapapun besar kemajuan yang telah kita capai, maka dalam waktu yang cukup lama penanganan penyakit infeksi masih banyak bertumpu pada kejelian para dokter dalam memahami sifat-sifat mikroba secara lebih utuh. Keberhasilan pembangunan diberbagai bidang telah juga mengakibatkan perubahan pola penyakit yang dihadapi masyarakat. Secara epidemiologis terlihat makin besarnya peranan penyakit-penyakit non infeksi, misalnya penyakit degeneratif, penyakit karena kelainan metabolisme dan lain-lain. Tetapi meskipun secara kuantitas kelihatan penurunan peranan penyakit infeksi ini, kewaspadaan perlu dikembangkan terhadap perubahan pola infeksi, peningkatan pathogenitas, serta munculnya gambaran dan bentuk-bentuk infeksi baru, yang merupakan manifestasi dari perubahan-perubahan global seperti tersebut di atas. Karenanya keberadaan para ahli atau spesialis Mikrobiologi Klinik yang jumlahnya sangat terbatas, perlu dimanfaatkan secara optimal, dalam berbagai interaksi profesional, sehingga akan melengkapi pertimbangan dalam membuat keputusan menghadapi kasus-kasus infeksi, yang semakin kompleks ini.

Demikian, para hadirin yang terhormat, dalam kapasitas yang sangat terbatas beberapa pandangan saya tentang masalah yang kita hadapi, dalam kaitan dengan perubahan sifat/perilaku kuman atau bakteri, yang merupakan salah satu mikroorganisme.

Mikroorganisme yang lain misalnya virus dan jamur telah pula menumbuhkan masalah-masalah kompleks yang juga kita hadapi.

Semoga penelitian-penelitian yang terus dikembangkan akan menghasilkan upaya-upaya yang terbaik untuk meningkatkan kesejahteraan umat manusia.

Sdr. Rektor, para anggota Senat, serta hadirin yang terhormat,

Dalam kesempatan yang amat berbahagia ini, saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada Pemerintah Republik Indonesia yang telah memberikan kepercayaan pada saya untuk mengemban jabatan sebagai Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Kepercayaan ini semoga dapat mendorong tekad dan keyakinan saya untuk selalu meningkatkan pengabdian kepada bangsa dan negara.

Dari lubuk hati yang dalam saya ingin juga menyampaikan rasa terima kasih kepada almamater tercinta Universitas Airlangga beserta seluruh masyarakatnya. Saya merasa telah banyak mendapat kepercayaan. Kepercayaan untuk memimpin mahasiswa selama 3 periode (tahun 1966-1972), kepercayaan untuk menjadi staf

pengajar, dan bahkan kepercayaan untuk menjadi Guru Besar. Dari almamater ini bukan sekedar pengetahuan Kedokteran atau Mikrobiologi yang saya peroleh, tetapi jauh lebih dari itu. Penghayatan terhadap nilai-nilai moral, kepemimpinan, pandangan-pandangan terhadap kehidupan sosial, mewujudkan dinamika dalam kebersamaan, dan lain-lain adalah juga pelajaran-pelajaran yang saya peroleh dalam menggeluti kehidupan kampus kita ini. Almamater kita ini memang menyimpan potensi-potensi yang sangat dinamis. Karenanya adalah tugas kita bersama untuk mengembangkan kreatifitas dan inovasi dalam langkah-langkah konstruktif bagi kepentingan bangsa dan negara. Saya tetap merasa, bahwa tugas dan pengabdian saya diluar kampus dalam berbagai kegiatan dan tugas adalah merupakan kelanjutan dari tekad serta keyakinan saya sebagai warga Universitas Airlangga, yang tertanam sejak masih mahasiswa.

Kepada **Prof. dr. Bambang Rahino Setokoesoemo** Rektor Universitas Airlangga serta para Guru Besar dalam lingkungan Universitas Airlangga, saya sampaikan terima kasih atas kesediaan mengusulkan serta menerima saya dalam jajaran Guru Besar Universitas Airlangga.

Juga kepada **Prof. dr. R. Soemarto**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Saya merasa banyak mendapat nasihat serta bimbingan. Ketegaran sikap yang konsisten mengundang rasa hormat serta kekaguman saya.

Terima kasih atas segalanya.

Rasa hormat dan bangga saya sampaikan kepada para sesepuh, **Prof. dr. H. Daldiri Mangundiwiryo**, **Prof. dr. Soewigno Adipoetro**, **Prof. dr. H. Asmino** atas segala pengabdian dan bimbingannya selama ini. Saya kenang pula dengan penuh rasa hormat **Prof. dr. H. Moh. Zaman Almarhum**, **Prof. Dr. Ery Soedewo** semoga Allah SWT menerima disisiNYA. Beliau-beliau inilah yang bukan saja berperan sebagai guru-guru saya, tetapi juga patner perjuangan yang gigih semasa saya memimpin mahasiswa.

Jasa dari **dr. Biron Noerjasin MSc almarhum**, serta **Prof. dr. Soeharto Setokoesoemo almarhum**, dalam membawa dan membina saya menekuni Mikrobiologi tidak akan saya lupakan.

Demikian juga terima kasih saya sampaikan kepada seluruh rekan-rekan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Kepala Laboratorium **dr. Eddy Mudihardi, M.S., DSMK**, **Prof. Dr. dr. Noor Rachman, DSMK**, **Prof. dr. Atasiati Idajadi, DSMK**, **Dr. dr. Eddy Bagus Wasito, M.S., DSMK**, **dr. Abu Rohiman, M.S.** dan semuanya. Terima kasih atas pengertian

serta kerjasamanya selama ini. Pengorbanan dan kerja keras masih harus kita berikan untuk mengembangkan Laboratorium Mikrobiologi agar berperan optimal sesuai dengan tuntutan perubahan yang terjadi.

Dan akhirnya, izinkan para hadirin yang terhormat saya menyampaikan perasaan hati saya kepada seluruh keluarga saya, orang-orang yang saya cintai. Pesan-pesan almarhum ayah saya S. Samboedi dan almarhum ayah mertua saya **Prof. DR. drh. H. Tandjung Adiwinata** semoga selalu tertanam pada diri saya. Ketegaran, kejujuran, keberanian, kesederhanaan, dan selalu berserah diri kepada ALLAH SWT, adalah keteladanan yang telah beliau berikan, yang sangat berpengaruh dalam jalan hidup saya.

Berikanlah Ya ALLAH kepada jalan yang lapang, dan ampunilah segala dosa-dosanya.

Demikian pula kepada ibu serta ibu mertua saya. Doa restu yang telah diberikan selama ini, merupakan pendorong dan kekuatan untuk meningkatkan prestasi dan pengabdian. Terima kasih Ibu.

Dan khusus kepada istri saya tercinta **Lena Darlina Adiwinata** beserta kedua anak saya **Windiarti** dan **Indri Novira**. Terima kasih atas pengertian, pengorbanan dan kasih sayang yang telah kalian berikan selama ini.

Sdr. Rektor dan hadirin yang terhormat,

Kepercayaan yang telah diberikan pemerintah dan negara adalah juga merupakan beban dan tanggung jawab. Dalam keterbatasan kemampuan saya, saya mohon bantuan dan doa restu.

Kepada ALLAH SWT kita memohon pertolongan dan berserah diri.

Terima kasih atas segala perhatian hadirin.

Wassalamualaikum Wr.Wb.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Baily R and Scott EG.** Diagnostic Microbiology 4^{ed} St Louis The CV Mosby Comp. 1978. 385-400.
2. **Brachman PS.** Epidemiology of Nosocomial Infection in : Hospital Infections. Bennet, JV & Brachman PS eds. leds. Little, Brown and Comp. Boston. 9-25.
3. **Edwin H Lennette.** Manual of Clinical Microbiology. 3^{ed}. American Society for Microbiology. Wasington DC 1980. 403-473.
4. **Eickoff TC.** Antibiotics and Nosocomial Infections, in : Hospital Infection. Bennet JV & Brachman PS eds. led. Little, Brown and Comp. Boston. 135-221.
5. **Jawtz E, Menick JL, Adelberg EA.** The Microbiology of Special Environments in : Review of Medical Microbiology 14^{ed}. California Lange Med. Publications 1980. 90-104.
6. **Jerome O. Klein MD.** Reemergence of virulent Group A Streptococcal infections. The Pediatric Infectious Disease Joernal. No. 10,10 1991.
7. **Sam Soeharto.** Pola resistensi kuman terhadap beberapa antibiotika berspektrum lebar. (Selintas hasil monitoring 1991 di Surabaya). Kumpulan Naskah Simposium Monitoring antibiotika. Bandung 1992.
8. **Sam Soeharto.** Enzim B Lactamase dan peranan dalam meluasnya resistensi kuman. (Beberapa hasil pemeriksaan Laboaratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga). Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia. No. 3, 20, 1993.
9. **Sam Soeharto.** Quinolone baru, Efektifitas serta beberapa catatan dalam penggunaannya. Majalah Kedokteran Surabaya. No. 2,30, 1993. 61-68.
10. **Smith & Connat.** Microbiologic Ecology and Normal Flora of the normal human body. in : zinsser Microbiology, 12^{ed}. New York. Appliton Century-Crafts. 1960. 109-118.
11. **Sydney Selwyn.** The B Lactam Antibiotics. Penicillin and Cephalosporin in Perspective. 2 ed. Hodder & Stoughton. London 1980. 172-199.
12. **Usman Chatib Warsa, A. Rahim, Suharno Js.** Bacterial Resistance in Indonesia. in : Proceeding of a Symposium held at he 38th Annual Meeting of the Japan Society of Chemotherapy Western Branch, Gifu. 1990. Adis Int. Lim. Osaka 1991. 45-50.