

Bakteri *Klebsiella sp.* Asal Babi Penderita *Porcine Respiratory Disease Complex* Resistan Terhadap Ampicillin dan Peka Sulfamethoxazole-Trimethoprim dan Kanamycin

(*KLEBSIELLA SP. ISOLATED FROM PIGS WITH PORCINE RESPIRATORY DISEASE COMPLEX IS RESISTANT AGAINST AMPICILLIN AND SENSITIVE TO SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM AND KANAMYCIN*)

Agustina Lesmauli Nazara¹,
I Gusti Ketut Suarjana², Ketut Tono Pasek Gelgel²

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan

²Laboratorium Bakteriologi dan Mikologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana

Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, 80234;

Telp/Fax: (0361)223791

e-mail: agustinalesmaulinazara@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana pola kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* asal babi penderita Penyakit Respirasi Kompleks pada Babi atau *Porcine Respiratory Disease Complex* (PRDC) terhadap antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim* dan *kanamycin*. PRDC adalah penyakit saluran pernapasan pada babi yang disebabkan oleh multimikrob, salah satunya adalah bakteri *Klebsiella sp.* *Klebsiella sp.* merupakan bakteri Gram negatif yang mempunyai kemampuan memproduksi enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) yang menyebabkan resistansi terhadap antibiotik golongan *beta-lactam*. Penelitian ini menggunakan sampel isolat bakteri *Klebsiella sp.* bersifat γ hemolitik sebanyak tiga sampel yang telah diisolasi dan diidentifikasi secara konvensional dengan uji primer dan uji biokimiawi. Metode yang digunakan adalah metode difusi cakram menurut Kirby-Bauer dengan membuat suspensi bakteri yang kekeruhannya sesuai standar McFarland 0,5. Kemudian dilanjutkan dengan mengukur diameter *killing zone* (mm) yang terbentuk pada masing-masing *paper disc*. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dan disesuaikan dengan tabel standar diameter *killing zone* masing-masing antibiotik. Pola kepekaan yakni resistan, intermediet, dan sensitif disajikan dalam tabel persentase. Hasil yang diperoleh dari tiga sampel *Klebsiella sp.* menunjukkan yakni ketiga sampel resistan terhadap *ampicillin* 100%, terhadap *sulfamethoxazole-trimethoprim* sensitif 100%, dan terhadap *kanamycin* sensitif 100%. *Klebsiella sp.* resistan terhadap *ampicillin*, dan ketiga sampel sensitif terhadap *sulfamethoxazole-trimethoprim* dan *kanamycin*.

Kata-kata kunci: antibiotik; babi; *Klebsiella sp.*; *Porcine Respiratory Disease Complex*; uji kepekaan

ABSTRACT

This research was conducted to determine the sensitivity of *Klebsiella sp.* potential pathogens of pigs suffering from *Porcine Respiratory Disease Complex* against *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, and *kanamycin*. PRDC is a respiratory disease in pigs caused by multimicrobials, one of which is the bacterial pathogenic agent *Klebsiella sp.* The samples in this study were using *Klebsiella sp.* γ hemolytic as many as three samples that have been isolated and identified conventionally by primer test and biochemical test. The method used is the disc diffusion method according to Kirby-Bauer by making a bacterial suspension whose turbidity is according to the McFarland standard of 0.5. Then proceed by measuring the *killing zone* diameter (mm) formed

on each paper disc. The data obtained were analyzed descriptively and adjusted to the standard table of the killing zone diameter of each antibiotic. The pattern of sensitivity, namely resistance, intermediate, and sensitivity, is shown in the percentage table. The results obtained from three samples of *Klebsiella sp.* showed that the three samples were resistant to ampicillin, and the three samples were sensitive to sulfamethoxazole-trimethoprim and kanamycin. *Klebsiella sp.* 100% resistant to ampicillin, 100% sensitive to sulfamethoxazole-trimethoprim, and 100% sensitive to kanamycin.

Keywords: antibiotics; *Klebsiella sp.*; pig; Porcine Respiratory Disease Complex; sensitivity test

PENDAHULUAN

Produksi temak babi mempunyai peranan penting dalam mendukung perekonomian banyak negara. Hal ini berkaitan dengan meningkatnya populasi babi seiring dengan peningkatan konsumsi daging babi oleh sebagian besar masyarakat Indonesia (Agustina, 2016). Dalam memelihara temak babi selalu ada kendala yang dihadapi, salah satunya penurunan populasi akibat adanya berbagai penyakit yang mematikan misalnya penyakit pada saluran pernapasan (Dewi, 2017). Penyakit pernapasan pada babi dikenal dengan sebutan Penyakit Respirasi Kompleks pada Babi atau *Porcine Respiratory Disease Complex* (PRDC). *Porcine Respiratory Disease Complex* merupakan penyakit saluran pernapasan pada babi yang disebabkan oleh multimikrob yang terdiri dari kombinasi berbagai agen patogen primer dan patogen sekunder sehingga mengakibatkan kesulitan dalam pengendalian. Agen-agen patogen penyebab PRDC terdiri dari virus, parasit, dan bakteri (Muro *et al.*, 2015).

Bakteri patogen primer yang berperan dalam PRDC adalah *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* dan *Mycoplasma hyopneumoniae*, sedangkan patogen sekunder dan oportunistik meliputi *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus suis*, *Staphylococcus sp.*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella sp.* (Muro *et al.*, 2015; Das dan Qin, 2012). *Klebsiella sp.* merupakan salah satu agen patogen sekunder penyebab PRDC yang penting karena selalu ditemukan dalam jumlah kecil pada isolasi agen penyebab PRDC. Dosen *et al.* (2007) berhasil mengisolasi *Klebsiella sp.* (4,90%) sebagai agen penyebab infeksi pada saluran pernapasan babi. Lyutskanov *et al.* (2010) berhasil mengisolasi 13 spesies bakteri penyebab PRDC, salah satunya adalah *Klebsiella sp.* (3,1%). *Klebsiella sp.* merupakan bakteri Gram negatif dari famili *Enterobacteriaceae* yang dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan bagian atas, mukosa hidung, dan faring pada hewan (Sikarwar dan Batra, 2011).

Seiring dengan meningkatnya kasus PRDC, berbagai tindakan terapi banyak dilakukan. Salah satu tindakan terapi dalam penanganan infeksi bakteri adalah penggunaan

antibiotik pilihan dan berspektrum luas. Antibiotik yang sering digunakan oleh dokter hewan lapangan untuk terapi terhadap PRDC di antaranya golongan *beta-lactam*, *ampicillin*, *cotrimoxazole* (*sulfamethoxazole-trimethoprim*), dan *kanamycin* (Suarjana *et al.*, 2020; Bochev, 2007). *Ampicillin* merupakan turunan *penicillin* yang mempunyai spektrum aktivitas lebih luas terhadap bakteri gram positif dan jarang digunakan untuk bakteri gram negatif (Ramaditya *et al.*, 2018). *Sulfamethoxazole-trimethoprim* secara aktif dapat bekerja secara efektif dalam melawan sejumlah bakteri enteropatogen (Kielhofner, 1990). *Kanamycin* adalah antibiotik golongan *aminoglycosida* turunan *streptomycin* yang mempunyai aktivitas kerja lebih luas terhadap bakteri Gram negatif (Yuriadi, 2003). Penelitian yang dilakukan oleh Ramaditya *et al.* (2018) tentang pola kepekaan *Klebsiella sp.* yang diisolasi dari *swab nasal* sapi didapatkan hasil bahwa *Klebsiella sp.* sensitif terhadap *ampicillin* (100%), dan sensitif terhadap *sulfamethoxazole* (70%).

Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dengan prinsip terapi antibiotik dapat menyebabkan resistansi bakteri terhadap antibiotik dan gagalnya pengobatan (Arief *et al.*, 2016; Permenkes, 2011). Selain itu, penelitian tentang pola kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* penyebab PRDC terhadap antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* pada babi masih jarang dilaporkan. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui tentang pola kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* terhadap *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin*.

METODE PENELITIAN

Sampel dalam penelitian ini adalah isolat *Klebsiella sp.* dengan jumlah tiga sampel yang telah dikultur pada media *Eosin Methylene Blue Agar* (EMBA). Isolat merupakan hasil isolasi dan identifikasi yang diambil dari Kabupaten Badung dan Kabupaten Tabanan Bali. Bahan-bahan yang digunakan antara lain isolat bakteri *Klebsiella sp.*, *Mueller Hinton Agar/MHA* (Merck®, Darmstadt, Jerman), *Eosin Methylene Blue Agar/EMBA* (Merck®, Darmstadt, Jerman), reagen McFarland 0,5, *bouillion*, *paper disc* (Oxoid®, Basingstoke, United Kingdom) yang mengandung antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin*, serta bahan lainnya seperti aquades dan alkohol 70%. Peralatan yang digunakan meliputi *cotton swab* steril, *cotton bud* steril, cawan petri, pinset, gelas beker, labu *Erlenmeyer*, tabung reaksi, api bunsen, *ose*, penggaris, *tissue*, timbangan digital, inkubator, *autoclave*, *hot plate stirrer*, *magnetic heater stirrer*, dan *laminar flow*.

Semua peralatan yang digunakan dalam penelitian, dalam keadaan steril. Sterilisasi peralatan yang tahan panas dilakukan dengan cara memasukkan ke dalam autoklaf pada temperatur 121°C dengan tekanan 15 *pound per square inch* (p.s.i.) selama 15 menit, sedangkan sterilisasi peralatan yang tidak tahan panas dilakukan dengan menggunakan alkohol 70%. Uji kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* terhadap antibiotik dilakukan menggunakan metode difusi cakram menurut Kirby-Bauer, dengan cara membuat suspensi bakteri yang kekeruhannya sesuai standar McFarland 0,5 (Koneman *et al.*, 1983). Biakan bakteri ditanam menggunakan *cotton bud* steril dengan mengusapkan secara merata pada permukaan medium *Mueller Hinton Agar plate*. Media MHA yang digunakan dalam penelitian ini yakni tiga *plate agar* sesuai dengan jumlah sampel. Selanjutnya, ditunggu sampai 5-10 menit supaya biakan meresap pada media MHA. Kertas cakram (*paper disc*) yang mengandung antibiotik ditempelkan pada permukaan medium, jarak antara *paper disc* dengan *paper disc* yang lain yaitu ≥ 2 cm dan ≥ 2 cm dari tepi cawan petri (*plate*). Inkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam.

Diameter *killing zone* (mm) yang terbentuk di sekitar masing-masing *paper disc* diamati dan diukur menggunakan penggaris. Diameter *killing zone* (mm) yang sudah diukur dari masing-masing *paper disc* yang mengandung antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* dicocokkan dengan tabel *killing zone* standar pada Tabel 1. Selanjutnya data yang diperoleh ditampilkan dalam tabel persentase dan dilanjutkan analisis secara deskriptif. Penelitian ini bersifat deskriptif observasional tanpa melakukan intervensi terhadap variabel penelitian. Penelitian hanya menggambarkan persentase pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik yang diuji. Penelitian dilakukan di Laboratorium Bakteri dan Mikologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Denpasar dan Balai Besar Veteriner Denpasar.

Tabel 1. Standar diameter *killing zone* (mm) antibiotik menurut Koneman *et al.* (1983)

Antibiotik	Diameter <i>Killing Zone</i> (mm)		
	Resistan	Intermediet	Sensitif
<i>Ampicillin</i>	≤ 14 mm	15-16 mm	≥ 17 mm
<i>Sulfamethoxazole-Trimethoprim</i>	≤ 10 mm	11-15 mm	≥ 16 mm
<i>Kanamycin</i>	≤ 13 mm	14-17 mm	≥ 18 mm

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu isolat *Klebsiella sp.* bersifat γ hemolitik yang berjumlah tiga sampel dan telah dikultur pada *Eosin Methylene Blue Agar*

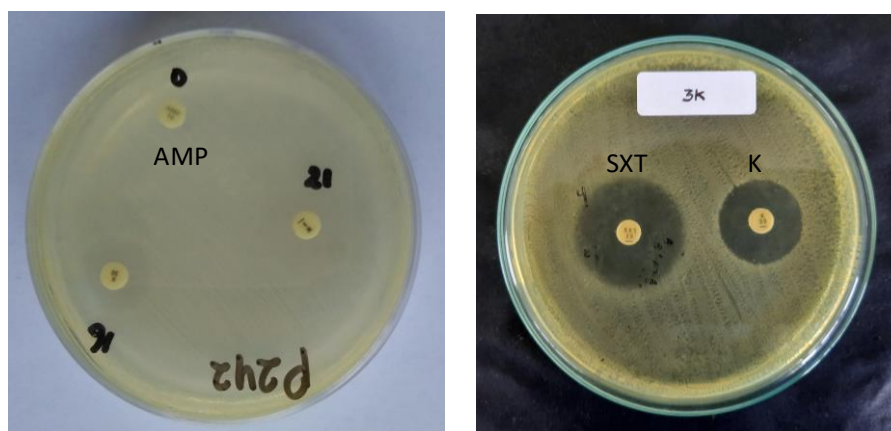
(EMBA). Adapun morfologi isolat *Klebsiella sp.* pada EMBA yakni teramat berwarna merah muda, mukoid, serta koloninya berdiameter 2-5 mm. Hasil uji kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* asal babi penderita PRDC terhadap masing-masing antibiotik disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Diameter *killing zone* (mm) yang terbentuk di sekitar cakram antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* pada biakan isolat *Klebsiella sp.*

Kode Sampel	Diameter <i>Killing Zone</i> (mm)		
	<i>Ampicillin</i>	<i>Sulfamethoxazole-Trimethoprim</i>	<i>Kanamycin</i>
1T	0 mm (R)	27 mm (S)	22 mm (S)
3K	0 mm (R)	23 mm (S)	18 mm (S)
5K	0 mm (R)	26 mm (S)	21 mm (S)
R	100%	0%	0%
S	0%	100%	100%

Keterangan: R (Resistan), S (Sensitif)

Dari hasil uji kepekaan terhadap antibiotik (Tabel 2), dapat dilihat rerata diameter *killing zone* yang terbentuk pada masing-masing antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* sebagai berikut: terhadap *ampicillin* semua sampel memiliki diameter *killing zone* yang sama yakni 0 mm. Terhadap *sulfamethoxazole-trimethoprim*, diameter *killing zone* yang terbentuk dari semua sampel adalah 27 mm, 23 mm, dan 26 mm. Terhadap *kanamycin*, diameter *killing zone* yang terbentuk dari semua sampel adalah 22 mm, 18 mm, dan 21 mm.



Gambar 1. Hasil uji kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* terhadap antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* pada media *Mueller Hinton Agar* (MHA).

Keterangan: AMP (*ampicillin*), SXT (*sulfamethoxazole-trimethoprim*), dan K (*kanamycin*).

Dari hasil uji kepekaan diperoleh diameter *killing zone* (mm) yang terbentuk pada masing-masing antibiotik, kemudian dibandingkan dengan tabel standar diameter antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* menurut Koneman *et al.* (1983) untuk melihat persentase pola kepekaan seperti yang diuraikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Persentase pola kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* terhadap *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin*.

Kode Sampel	Antibiotik		
	<i>Ampicillin</i>	<i>Sulfamethoxazole-Trimethoprim</i>	<i>Kanamycin</i>
1T	R	S	S
3K	R	S	S
5K	R	S	S
Total	R : 100%	R : 0%	R : 0%
	I : 0%	I : 0%	I : 0%
	S : 0%	S : 100%	S : 100%

Berdasarkan rerata diameter *killing zone* yang terbentuk pada antibiotik *ampicillin*, *sulfamethoxazole-trimethoprim*, dan *kanamycin* dibandingkan dengan tabel standar diameter *killing zone* masing-masing antibiotik menurut Koneman *et al.* (1983), diperoleh hasil persentase pola kepekaan dari tiga sampel yang diuji sebagai berikut: pola kepekaan terhadap antibiotik *ampicillin* yakni ketiga sampel resistan (100%); pola kepekaan terhadap *sulfamethoxazole-trimethoprim* yakni ketiga sampel sensitif (100%); pola kepekaan terhadap *kanamycin* yakni ketiga sampel sensitif (100%).

Uji kepekaan dari ketiga *Klebsiella sp.* terhadap *ampicillin* menunjukkan hasil yakni 100% resistan. *Ampicillin* merupakan antibiotik turunan *penicillin* golongan *beta-lactam* yang mempunyai mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga dinding sel bakteri mengalami lisis (Suheri *et al.*, 2015). *Ampicillin* adalah salah satu antibiotik yang paling banyak diresepkan untuk mengobati infeksi bakteri (Ashnagar dan Naseri, 2007). Antibiotik ini memiliki spektrum aktivitas lebih luas terhadap bakteri Gram positif walaupun aktivitasnya tidak sekuat *penicillin G* dan juga efektif terhadap beberapa bakteri Gram negatif (Sharma *et al.*, 2013). Dalam penelitian Ramaditya *et al.* (2018), *Klebsiella sp.* yang diisolasi dari *swab nasal* sapi menunjukkan pola kepekaan 100% sensitif terhadap *ampicillin*. Hal ini disebabkan karena *ampicillin* lebih sering digunakan untuk terapi infeksi bakteri Gram positif dibandingkan bakteri Gram negatif sehingga untuk kemungkinan resistansinya lebih kecil.

Resistensi bakteri *Klebsiella sp.* terhadap antibiotik *ampicillin* terjadi akibat adanya pertukaran materi genetik atau faktor R melalui proses konjugasi, transformasi, dan

transduksi dari bakteri resistan ke plasmid inang sehingga bakteri *Klebsiella sp.* menghasilkan enzim yang dapat merusak dan mencegah antibiotik mencapai situs target obat (McManus, 1997). Adanya kemampuan *Klebsiella sp.* memproduksi enzim *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) menyebabkan bakteri kebal ataupun sulit untuk dilumpuhkan. Enzim ESBL mampu menginaktivasi antibiotik golongan *beta-lactam* dengan menghidrolisis cincin *beta-lactam* dari antibiotik tersebut sehingga kemampuan antibakterinya hilang dan menyebabkan bakteri resistan terhadap *ampicillin*. Menurut Sofiana *et al.* (2020), enzim ESBL menyebabkan meningkatkannya resistansi terhadap sebagian besar antibiotika terutama antibiotik golongan *beta-lactam*.

Uji kepekaan terhadap *sulfamethoxazole-trimethoprim* menunjukkan hasil 100% sensitif. *Sulfamethoxazole-trimethoprim* adalah kombinasi antibiotik yang bekerja lebih khusus sampai tingkat asam nukleat atau inti sel bakteri. Antibiotik ini bersifat bakteristatik dengan mekanisme kerja pada inti sel bakteri sehingga mempercepat terbunuhnya bakteri jika dibandingkan dengan antibiotik yang target kerjanya pada dinding atau membran sel bakteri, karena asam nukleat pada bakteri berperan dalam mengatur organisasi dan kerja sel bakteri. *Sulfamethoxazole* mencegah sintesis asam dihidrofolat sehingga bakteri bersaing dengan asam para amino benzoat (PABA), sedangkan *trimethoprim* memblok produksi asam tetrahidrofolat. Kombinasi ini memblok dua langkah yang berhubungan dengan sintesis asam nukleat dan protein esensial pada bakteri. Koenzim asam folat digunakan untuk sintesis purin dan pirimidin serta senyawa-senyawa yang diperlukan untuk replikasi sel bakteri. Tidak adanya asam folat maka sel bakteri tidak akan dapat tumbuh dan membelah (Nafianti dan Sinuhaji, 2005).

Sulfamethoxazole-trimethoprim memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap bakteri Gram negatif maupun bakteri Gram positif. Antibiotik ini biasanya digunakan untuk infeksi saluran pernapasan dan infeksi saluran pencernaan. *Sulfamethoxazole-trimethoprim* termasuk antibiotik yang dapat secara aktif melawan sejumlah enteropatogen termasuk kelompok *enterobacteriaceae* (Kielhofner, 1990). Penelitian yang dilaporkan oleh Ramaditya *et al.* (2018), menunjukkan pola kepekaan *Klebsiella sp.* terhadap *sulfamethoxazole* sensitif (70%). Penelitian oleh Yuriadi (2003) tentang pola kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* terhadap *sulfamethoxazole* memperoleh hasil sensitif (83,33%).

Hasil uji kepekaan terhadap *kanamycin* menunjukkan 100% sensitif dari ketiga sampel. Berdasarkan aktivitas kerjanya, *kanamycin* merupakan antibiotik golongan *aminoglycosida* turunan *streptomycin* yang memiliki spektrum aktivitas lebih luas terhadap

bakteri Gram negatif, sehingga efektif untuk bakteri Gram negatif seperti *Klebsiella sp.* (Yuriadi, 2003). *Kanamycin* bersifat bakterisidal dan menghambat proses sintesis protein bakteri (Bhaskara *et al.*, 2012). Antibiotik ini mempunyai efek bakterisidal yang cepat, stabil secara kimia, sinergis dengan antibiotik golongan *beta-lactam*, serta memiliki tingkat resistansi yang rendah (Purnasari *et al.*, 2018).

Aktivitas bakterisidal *kanamycin* menyebabkan antibiotik ini mampu membunuh bakteri dengan cara berdifusi pada membran sel bakteri. Selanjutnya bakteri melekat atau mengikatkan diri pada reseptor protein spesifik yakni subunit 30s ribosom, kemudian menghambat proses translokasi t-RNA dan m-RNA. Hal ini menyebabkan terjadinya kesalahan penerjemahan pesan atau pembacaan kode genetik yang disampaikan oleh mRNA. Penghambatan translokasi juga menyebabkan terjadinya insersi asam amino yang salah pada peptida sehingga menghasilkan protein yang belum lengkap. Akibat akhirnya menyebabkan pecahnya polisom menjadi monosom yang tidak mampu mensintesis protein. *Kanamycin* juga termasuk golongan *aminoglycosida* yang sering diindikasikan untuk bakteri aerob dan anaerob fakultatif basil Gram negatif terutama golongan *Enterobacteriaceae*, salah satunya adalah *Klebsiella sp* (Pangalila, 2012; Fransiska, 2019).

SIMPULAN

Bakteri *Klebsiella sp.* berpotensi patogen asal babi penderita PRDC semua sampel resistan terhadap antibiotik *ampicillin* (100%), semua sampel sensitif 100% terhadap antibiotik *sulfamethoxazole-trimethoprim* dan semua sampel sensitif 100% terhadap *kanamycin*.

SARAN

Sulfamethoxazole-trimethoprim dan *kanamycin* masih layak digunakan karena mempunyai sensitivitas yakni 100%, namun tetap harus memperhatikan prinsip penggunaan antibiotik dan keamanan terapi. Penggunaan *ampicillin* sebaiknya dihentikan karena mempunyai angka resistansi yang tinggi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pola kepekaan bakteri *Klebsiella sp.* terhadap antibiotik lainnya secara berkala, supaya diperoleh antibiotik pilihan yang tepat dan optimal untuk terapi terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana dan Kepala Laboratorium Bakteriologi dan Mikologi FKH UNUD Denpasar atas izin dan bantuannya selama pelaksanaan penelitian serta semua pihak yang telah terlibat membantu selama penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina KK, Wirata IW, Dharmayudha AAGO, Kardena IM, Dharmawan NS. 2016. Increasing Farmer Income By Improved Pig Management Systems. *Buletin Veteriner Udayana* 8(2): 122-127.
- Arief RA, Darmawan RD, Sunandar, Widyastuti MDW, Nugroho E, Jatikusumah A, Putra AAG, Basuno E, Karuniawati A, SuwandonoA, Willyanto A, Suandy I, Latif H. 2016. Penggunaan Antibiotik pada Peternakan Babi di Provinsi Jawa Tengah, Indonesia. In: Prosiding KIVNAS ke-14, ICE-BSD City, Tangerang 22-25 September 2016. Hlm. 161-163
- Ashnagar A, Naseri NG. 2007. Analysis of Three Penicillin Antibiotics (Ampicillin, Amoxicillin and Cloxacillin) of Several Iranian Pharmaceutical Companies by HPLC. *E-Journal of Chemistry* 4(4): 536-545.
- Bhaskara IBM, Budiasa K, Gelgel KTP. 2012. Uji Kepekaan *Escherichia coli* sebagai Penyebab Kolibasilosis pada Babi Muda terhadap Antibiotika Oksitetrasiklin, Streptomisin, Kanamisin dan Gentamisin. *Indonesia Medicus Veterinus* 1(2): 186-201.
- Bochev I. 2007. Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC): A Review. I. Etiology, Epidemiology, Clinical Forms and Pathoanatomical Features. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 10(3): 131-146.
- Das KC, Qin W. 2012. Isolation and Characterization of Superior Rumen Bacteria of Cattle (*Bos taurus*) and Potential Application in Animal Feedstuff. *Journal of Animal Sciences* 2(4): 224-228.
- Dewi IDADS. 2017. Isolasi dan Identifikasi Bakteri Gram Negatif Berpotensi Patogen pada Saluran Pernapasan Babi. (Disertasi). Denpasar. Universitas Udayana.
- Dosen R, Prodanov J, Milanov D, Stojanov I, Pusic I. 2007. The Bacterial Infections of Respiratory Tract of Swine. *Biotechnology in Animal Husbandry* 23: 237-243.
- Fransiska. 2019. Ototoksisitas Aminoglikosida. *Keluwih* 1(1): 37-47.
- Kielhofner MA. 1990. Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Pharmacokinetics, Clinical Uses, and Adverse Reactions. *Texas Heart Institute Journal* 17(2): 86-93.
- Koneman EW, Allen SD, Dowel Jr VR, Sommers HM. 1983. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 2nd ed. Sydney. J.B Lippincott Company. Hlm. 61-96.
- Lyutskanov M, Urumova V, Marutsov P, Zhelev G. 2010. Investigation on the Microbial Faktor Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC) in Industrial Pig Farming Conditions. *Trakia Journal of Sciences* 8(2): 89-94.
- McManus MC. 1997. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *American Journal of Health-System Pharmacy* 54(12): 1420-1433.
- Muro AL, Castillo FYR, Gonzalez FJA, Barrera ALG. 2015. Porcine Respiratory Disease Complex and Biofilms. *Journal of Bacteriology and Parasitology* 6(6): 1-9.

- Nafianti S, Sinuhaji B. 2005. Resistensi Trimetoprim-Sulfametoksazol terhadap Shigellosis. *Sari Pediatri* 7(1): 39-44.
- Pangalila FJV. 2012. Peranan Aminoglikosid dalam Mengatasi Infeksi Serius. *Medicinus* 25(2): 5-12.
- Purnasari C, Manggau MA, Kasim H. 2018. Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida terhadap Fungsi Ginjal. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 22(3): 76-80.
- Ramaditya NA, Gengel KTP, Suarjana IGK, Besung INK. 2018. Isolation *Klebsiella sp.* at Bali Cattle Based On Level Of Maturity and Breeding Location and the Pattern of Sensitivity against Antibacterial. *Buletin Veteriner Udayana* 10(1): 26-32.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (Permenkes). 2011. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Sharma SK, Singh L, Singh S. 2013. Comparative Study between Penicillin and Ampicillin. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences* 1(4): 291-294.
- Sikarwar AS, Batra HV. 2011. Identification of *Klebsiella Pneumoniae* by Capsular Polysaccharide Polyclonal Antibodies. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 2(2): 130-134.
- Sofiana ED, Pratama JWA, Effendi MH, Plumeriastuti H, Wibisono FM, Hartadi EB, Hidayattullah AR. 2020. A Review Of The Presence Of Antibiotic Resistance Problems On *Klebsiella Pneumoniae* Acquired From Pigs: Public Health Importance. *Systematic Reviews in Pharmacy* 11(9): 535-543.
- Suarjana IGK, Besung NK, Rompis ALT, Gengel KTP. 2020. Treatment of Respiratory Disease in Pigs in Efforts to Increase Livestock Productivity in Penarukan Village, Kerambitan, Tabanan. *Buletin Veteriner Udayana* 12(1): 55-60.
- Suheri FL, Agus A, Fitria I. 2015. Perbandingan Uji Resistensi Bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap Obat Antibiotik Ampisilin dan Tetrasiklin. *Andalas Dental Journal* 3(1): 25-33.
- Yuriadi. 2003. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri pada Kuda Penderita Pneumonia di Wilayah DIY. *Jurnal Sain Veteriner* 21(2): 6-13.