

Kepekaan Kuman terhadap Antibiotika Golongan Kuinolon dan Sefalosporin

Agus Sjahrurachman, Widyasari Kumala, Tassimin Nurjadi
Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Pengobatan penyakit infeksi bakterial berkembang sejalan dengan pergeseran pola dan perubahan resistensi kuman penyebab serta temuan antibiotika baru. Sejalan dengan hal tersebut dilakukan penelitian aktifitas antibiotika baru, yaitu sparfloksasin. Aktifitasnya dibandingkan dengan antibiotika siprofloksasin, sefotaksim dan sefaklor. Untuk itu dilakukan uji untuk menentukan konsentrasi hambat minimum obat terhadap 161 isolat yang terdiri dari *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, *Str. beta haemolyticus*, *B. catarrhalis*. Data yang didapat juga dibandingkan dengan data dari luar negeri.

Hasilnya menunjukkan bahwa: (I). Semua isolat masih peka terhadap sparfloksasin, (II). Sejumlah isolat telah resisten terhadap siprofloksasin, sefotaksim dan sefaklor, (III). Aktifitas antibiotika uji bervariasi bergantung pada jenis kuman dan asal geografis kuman.

PENDAHULUAN

Khemoterapi antimikroba dimulai dengan sulfonamida pada tahun 1930-an, disusul dengan penisilin G pada tahun 1940-an. Pada dekade selanjutnya ditemukan eritromisin, tetrakislin dan vankomisin dan pada tahun 1960-an ditemukan generasi I sefalosporin. Walaupun telah banyak antibiotika ditemukan, kenyataan menunjukkan bahwa masalah penyakit infeksi terus berlanjut. Hal tersebut terjadi akibat pergeseran pada penyebab penyakit dan perkembangan resistensi kuman terhadap antibiotika. Sejalan dengan hal tersebut, penelitian penemuan antibiotika baru terus dilakukan.

Pada tahun 1960-an ditemukan antibiotika golongan kuinolon pertama, yaitu asam nalidiksat. Antibiotika tersebut walaupun awalnya mempunyai spektrum aktivitas yang baik untuk kuman Gram negatif, mempunyai protein-binding affinity dan konsentrasi hambat minimum (KHM) tinggi sehingga membatasi pemakaiannya untuk terapi infeksi sistemik⁽¹⁾. Perkembangan selanjutnya adalah ditemukannya berbagai jenis fluorokuinolon, seperti norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, siprofloksasin. Fluorokuinolon tersebut di atas menurut penelitian luar negeri mempunyai aktifitas antibakterial tinggi⁽¹⁻⁶⁾. Dalam makalah ini akan dinilai aktifitas sparfloksasin, fluorokuinolon baru terhadap berbagai isolat kuman di Jakarta, Indonesia dibandingkan dengan siprofloksasin dan beberapa golongan sefalosporin.

BAHAN DAN CARA KERJA

1) Bahan

Bahan dari kasus infeksi saluran pernafasan dan pus didapat dalam bentuk *swab* atau sputum. Bahan lain berupa darah dan feses. Bahan segera diproses setiba di laboratorium Mikrobiologi. Bahan dikumpulkan dari berbagai rumah sakit di Jakarta.

2) Isolasi dan identifikasi kuman

Bahan ditanam dengan sengkeli plat agar dan agar darah, dieram pada suhu 37° C selama semalam. Keesokan harinya koloni yang tumbuh diseleksi dan diwarnai dengan pewarnaan Gram. Setelah koloni kuman dimurnikan, kuman diidentifikasi berdasarkan morfologi koloni dan kuman, sifat pewarnaan Gram, uji optokhin, daya hemolisa, uji basitrasin, uji k-agulasa, uji katalasa, uji sitrat, uji indole dan uji fermentasi gula glukosa; maltosa; laktosa; sakarosa; manitol.

3) Uji penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

Uji kepekaan kuman terhadap antibiotika berdasarkan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan dengan carik kertas E sesuai panduan dari pembuat (AB Biodisk, Swedia). Ringkasnya, suspensi kuman dalam 0,85% NaCl pada kepekaan yang sesuai dengan 0,5 standar Mc Farland ditanam pada

plat agar Muller-Hinton, untuk Streptococcus agar mendapat suplemen darah sampai konsentrasi 5%. Setelah kering, carik kertas E yang berisi antibiotika dalam *gradient concentration* diletakan di atas kuman. Setelah diaram semalam pada suhu 37° C, angka KHM kuman terhadap antibiotika tertentu ditentukan berdasarkan batas pertumbuhan kuman pada carik kertas tersebut. Kriteria penentuan peka-tidaknya kuman terhadap sefaklor, sefotaksim dan siprofloksasin mengacu pada kriteria *National Committee for for Clinical Laboratory Standard* atau NCCLS⁽⁷⁾. Kuman dinyatakan peka terhadap sefaklor dan sefotaksim jika KHM-nya maksimal 8 ug, peka terhadap siprofloksasin jika KHM-nya maksimal 1 ug. Untuk sparfloksasin dipakai acuan dari Bernard, L., dkk.⁽⁸⁾, yaitu kuman disebut peka terhadap sparfloksasin jika KHM-nya maksimal 4 ug.

4) Analisis data

Kuman dikelompokkan atas kuman peka dan kuman resisten. Kuman dalam kategori intermediate untuk kepentingan praktis dan sesuai dengan kebiasaan klinis dimasukkan dalam kategori resisten. Jumlah kuman sensitif terhadap antibiotika dinyatakan dalam proporsi. Nilai KHM50 dan KHM90 dihitung berdasarkan rumus Reed-Muench⁽⁹⁾.

HASIL DAN DISKUSI

1) Karakteristik isolat

Tabel 1. Karakteristik isolat

Species	N	Asal (N)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	Saluran nafas (25), pus (1), darah (3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	Saluran nafas (24), pus (8)
<i>Streptococcus beta haemolyticus</i>	27	Saluran nafas (11), pus (16)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	30	Saluran nafas (30)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	Saluran nafas (9)
<i>Escherichia coli</i>	31	Faeces (30), saluran nafas (1)

Seperti terlihat pada **tabel 1** isolat terbanyak berasal dari saluran nafas, yaitu 99 galur disusul dari feses sebanyak 30 galur. Pada penelitian ini ditemukan juga *S. aureus* galur resisten terhadap metisilin (MRSA). Galur ini resisten antibiotika yang diuji, yaitu siprofloksasin, sefaklor, asam nalidiksik dan eritromisin. Walaupun hanya ditemukan 1 galur, MRSA yang ditemukan ternyata juga telah resisten terhadap siprofloksasin dan bahkan sparfloksasin, antibiotika yang belum digunakan di Indonesia. Hal ini berbeda dengan data dari penelitian lain⁽¹⁾ yang menyatakan bahwa MRSA peka terhadap siprofloksasin. Data kepekaan MRSA tidak dimasukkan analisis karena telah resisten terhadap antibiotika.

2) Proporsi kuman peka terhadap antibiotika

Seperti terlihat pada **tabel 2**, semua isolat kuman peka terhadap sparfloksasin, sedangkan terhadap siprofloksasin terlihat ada yang resisten, yaitu *Str. beta haemolyticus* (3,7%) dan *Str. pneumoniae* (22,2%). Tidak ditemukannya resistensi kuman terhadap sparfloksasin memperlihatkan bahan siprofloksasin lebih aktif daripada siprofloksasin terhadap *Streptococcus haemolyticus* dan *Streptococcus pneumoniae*. Dari data ini

tampak pula bahwa tidak ada resistensi silang antara siprofloksasin dan sparfloksasin, hal yang berbeda dengan laporan peneliti lain⁽¹⁾. Terhadap antibiotika golongan sefalosporin, resistensi kuman ditemui pada kuman *K. pneumoniae*, *E. coli* dan *S. aureus*. Terhadap sefaklor, resistensi tertinggi ditemui pada *E. coli*, yaitu 44,8%, sedangkan terhadap sefotaksim resistensi tertinggi ditemui pada *S. aureus* (16.1%).

Tabel 2. Persentase kuman peka terhadap antibiotika.

Kuman	Sparfloksasin		Siprofloksasin		Sefaklor		Sefotaksim	
	P	R	P	R	P	R	P	R
<i>K. pneumoniae</i>	100	0	100	0	84.4	15.6	96.9	3.1
<i>E. coli</i>	100	0	100	0	55.2	44.8	100	0
<i>S. aureus</i> *	100	0	100	0	100	0	83.9	16.1
<i>Str. beta haemolyticus</i>	100	0	96.3	3.7	100	0	100	0
<i>Str. pneumoniae</i>	100	0	77.8	22.2	100	0	100	0
<i>B. catarrhalis</i>	100	0	100	0	100	0	100	0

Keterangan:

P = peka, R = resisten, * = di luar MRSA

3) Kadar hambat minimum obat untuk berbagai kuman

Tabel 3. KHM kuman terhadap antibiotika.

Antibiotika	Kuman	N	Range	KHM 50	LHM90
Sparfloksasin	<i>K. pneumoniae</i>	31	0.008 - 0.5	0.047	0.25
	<i>E. coli</i>	31	0.003 - 0.19	0.008	0.19
	<i>S. aureus</i> *	31	0.016 - 0.094	0.047	0.094
	<i>Str. haemolyticus</i>	27	0.016 - 0.75	0.125	0.38
	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.064 - 0.25	0.19	0.19
Siprofloksasin	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.002 - 0.023	0.006	0.012
	<i>K. pneumoniae</i>	32	0.003 - 0.75	0.032	0.25
	<i>E. coli</i>	31	0.008 - 1.0	0.125	0.5
	<i>S. aureus</i> *	31	0.016 - 0.5	0.19	0.38
	<i>Str. haemolyticus</i>	27	0.094 - 1.5	0.38	0.75
Sefotaksim	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.5 - 2.0	1.0	1.5
	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.008 - 0.5	0.125	0.5
	<i>K. pneumoniae</i>	32	0.016 - > 32.0	0.125	1.5
	<i>E. coli</i>	21	0.064 - 4.0	0.125	0.5
	<i>S. aureus</i> *	31	0.5 - > 32.0	4.0	32.0
Sefaklor	<i>Str. haemolyticus</i>	26	0.016 - 0.75	0.032	0.5
	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.032 - 0.094	0.047	0.094
	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.016 - 0.5	0.125	0.19
	<i>K. pneumoniae</i>	32	0.75 - > 64.0	1.5	12.0
	<i>E. coli</i>	29	0.5 - 48.0	4.0	48.0
Sefotaksim	<i>S. aureus</i> *	31	0.75 - 4.0	1.5	3.0
	<i>Str. haemolyticus</i>	26	0.125 - 2.0	0.38	0.75
	<i>Str. pneumoniae</i>	9	0.19 - 1.0	0.5	0.75
	<i>B. catarrhalis</i>	30	0.125 - 2.0	0.5	1.5

Data KHM obat uji terlihat pada **tabel 3**. Tampak bahwa KHM obat uji bervariasi banyak, tergantung jenis obat dan kumannya. Variasi nilai KHM terbesar terlihat pada kuman *K. pneumoniae* dan *S. aureus* terhadap antibiotika sefotaksim dan *E. coli* terhadap sefaklor. Secara umum juga tampak pada KHM golongan sefalosporin. KHM tertinggi untuk golongan

kuinolon adalah pada siprofloksasin terhadap *Str. pneumoniae* dan terendah adalah pada sparfloksasin terhadap *B. catarrhalis*. Jika dianalisa lebih lanjut, tampak bahwa belum ada kuman yang KHM-nya di atas nilai ambang NCCLS⁽⁷⁾, sedangkan untuk KHM90 tampak telah ditemukan kuman yang nilai KHM-nya telah di atas nilai ambang NCCLS, yaitu *S. aureus* terhadap sefotaksim; *K. pneumoniae* dan *E. coli* terhadap sefaklor. Dengan kata lain, secara mikrobiologis kemungkinan keberhasilan pengobatan infeksi *S. aureus* dengan sefotaksim relatif rendah dibandingkan dengan siprofloksasin, sparfloksasin atau sefaklor. Hal tersebut juga berlaku dengan penggunaan sefaklor terhadap infeksi oleh *K. pneumoniae* dan *E. coli*. Menarik juga disimak bahwa KHM90 sefotaksim dan sefaklor untuk *S. aureus*, *K. pneumoniae* dan *E. coli* sangat berbeda, walaupun kedua obat termasuk satu golongan. Mungkin saja perbedaan tersebut timbul karena perbedaan tipe enzim beta laktamasa⁽¹⁰⁾.

Jika nilai KHM90 dibandingkan untuk tiap kuman tampak bahwa: (i). *K. pneumoniae*, KHM adalah untuk siprofloksasin dan sparfloksasin dan tertinggi untuk sefaklor, (ii). *E. coli*, KHM terendah adalah untuk sparfloksasin dan tertinggi untuk sefaklor, (iii). *S. aureus*, KHM terendah adalah untuk sparfloksasin dan tertinggi untuk sefotaksim, (iiii). *Str. haemolyticus*, KHM terendah adalah untuk sparfloksasin tertinggi untuk siprofloksasin dan sefotaksim, (iiiiii). *Str. pneumoniae*, KHM terendah adalah untuk sefotaksim dan tertinggi untuk siprofloksasin, (iiiiiii). *B. catarrhalis* terendah adalah untuk sparfloksasin dan tertinggi untuk sefaklor. Jelas tampak dari data ini bahwa dibandingkan ketiga antibiotika lain, aktifitas sparfloksasin adalah tertinggi.

Jika aktivitas antibiotika uji dibandingkan berdasarkan nilai KHM90nya, tampak jelas bahwa: (i) sparfloksasin paling aktif terhadap *B. catarrhalis* dan paling tak aktif terhadap *Str. haemolyticus*, (ii) siprofloksasin paling aktif terhadap *K. pneumoniae* dan paling tak aktif terhadap *Str. pneumoniae*, (iii) sefotaksim paling aktif terhadap *Str. pneumoniae* dan paling tak aktif terhadap *S. aureus*, (iiii) sefaklor paling aktif terhadap *Str. haemolyticus* dan *Str. pneumoniae* dan paling tak aktif terhadap *E. coli*.

Aktifitas sparfloksasin dan siprofloksasin pada penelitian ini selanjutnya dibandingkan dengan data penelitian di luar negeri hasilnya terlihat pada **tabel 4**.

Tampak bahwa aktifitas sparfloksasin terhadap isolat

Klebsiella tertinggi terhadap isolat asal Spanyol dan aktifitasnya terhadap isolat Indonesia sebanding dengan isolat asal Jepang. Terhadap *E. coli*, aktifitas sparfloksasin terhadap isolat Indonesia sedikit lebih rendah dibandingkan terhadap isolat asal Spanyol dan Belanda. Terhadap *Staphylococcus*, aktifitas sparfloksasin terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat asal Amerika, Kanada dan Belanda. Perbedaan aktifitas sparfloksasin yang mencolok tampak terhadap *Str. haemolyticus*. Dalam hal terakhir, aktifitas sparfloksasin terhadap *Str. haemolyticus* asal Belanda sangat rendah.

Dari **tabel 4** tampak pula bahwa aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *Klebsiella* dan *E. coli* masih baik. Aktifitas tertinggi siprofloksasin terhadap *Klebsiella* tampak terhadap isolat asal Spanyol dan terendah terhadap isolat asal Belanda. Aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *Klebsiella* asal Indonesia berada di antaranya. Terhadap *E. coli*, aktifitas siprofloksasin terhadap isolat Indonesia adalah terendah dibandingkan dengan terhadap isolat negara lain. Telah diketahui bahwa sampai saat ini mekanisme resistensi terhadap siprofloksasin hanya dikaitkan dengan dosis paparan dan tidak dengan plasmid⁽¹⁾, karena itu rendahnya aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *E. coli* Indonesia kemungkinan terjadi akibat luasnya pemakaian siprofloksasin di Jakarta atau terjadi akibat perbedaan galur kuman semata. Berbeda dengan terhadap isolat *E. coli*, aktifitas siprofloksasin terhadap isolat *S. aureus*, walaupun perbedaannya marginal, relatif lebih tinggi terhadap isolat Indonesia dibandingkan dengan terhadap isolat asal Amerika dan Kanada. Perbedaan marginal aktifitas siprofloksasin juga dijumpai terhadap isolat *Str. pneumoniae*, hanya saja data dari berbagai negara telah menunjukkan bahwa nilai KHM90 siprofloksasin terhadap *Str. pneumoniae* telah berada di atas ambang NCCLS. Hasil ini memberi arahan bahwa siprofloksasin bukan merupakan pilihan untuk pengobatan di mana peran *Str. pneumoniae* besar seperti pada sinusitis akuta dan *community-acquired pneumoniae*⁽¹⁾.

Menarik juga diamati bahwa aktifitas siprofloksasin terhadap *Str. haemolyticus* isolat Indonesia masih tinggi dan nilai KHM90nya lebih rendah dibandingkan nilai ambang NCCLS, sedangkan untuk isolat asal Jepang, Spanyol dan Belanda sebaliknya. Jadi walaupun mungkin bukan merupakan pilihan pertama, siprofloksasin dapat dipakai untuk pengobatan infeksi *Str. haemolyticus* pada saluran pernafasan dan saluran kemih⁽¹⁾.

Tabel 4. Perbandingan KHM90 kuinolon terhadap kuman di berbagai negara.

Antibiotika	Kuman	Lokasi (no. pustaka)					
		Jakarta	Jepang ⁽²⁾	Amerika ⁽³⁾	Spanyol ⁽⁴⁾	Inggris ⁽⁵⁾	Belanda ⁽⁶⁾
Sparfloksasin	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	0.39	-	0.06*	-	0.5
	<i>E. coli</i>	0.19	0.1	-	0.06*	-	<0.06
	<i>S. aureus</i>	0.09	0.2	0.12	0.2	0.12	0.12
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.38	1.56	1.0	8.0*	1.0	2.0
	<i>Str. pneumoniae</i>	0.19	0.78	0.5	0.5	0.5	1.0
	<i>B. catarrhalis</i>	0.01	-	-	-	0.12	<0.06
Siprofloksasin	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	0.78	-	0.06	-	1.0
	<i>E. coli</i>	0.5	0.1	-	0.06*	-	<0.06
	<i>S. aureus</i>	0.38	0.78	1.0	0.5*	1.0	0.5
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.75	3.13	1.0	16.0	1.0	4.0
	<i>Str. pneumoniae</i>	1.5	1.5	2.0	4.0	2.0	2.0
	<i>B. catarrhalis</i>	0.5	-	-	-	0.25	<0.06

Perbandingan aktifitas sefotaksim dan sefaklor pada berbagai isolat kuman di berbagai negara dapat dilihat pada **tabel 5**.

Untuk isolat *Klebsiella*, aktifitas sefotaksim terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat Arab dan jauh lebih rendah dibandingkan terhadap isolat Eropa. Aktifitas sefotaksim yang lebih rendah dibandingkan dengan terhadap isolat negara lain juga tampak pada *Str. haemolyticus*. Sedangkan terhadap *Str. pneumoniae*, aktifitas sefotaksim terhadap kuman ini di berbagai negara relatif sebanding. Terhadap *S. aureus* sefotaksim sangat rendah, kecuali untuk isolat asal Jepang. KHM90 isolat *S. aureus* yang berasal dari Indonesia, Amerika dan Eropa bahkan telah melewati nilai ambang kepekaan NCCLS. Dibandingkan dengan nilai ambang kepekaan (8 ug), tampak bahwa KHM sefotaksim untuk kuman *Str. haemolyticus* dan *Str. pneumoniae* masih jauh lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa, jika faktor farmakodinamik dan farmakokinetik obat selaras, untuk infeksi oleh kuman tersebut sefotaksim masih dapat menjadi salah satu obat yang termasuk dalam prioritas pertimbangan pertama.

Seperti dinilai pada **tabel 5**, aktifitas sefaklor terhadap *Str. haemolyticus* dan *B. catarrhalis* di berbagai negara masih baik dan relatif sebanding. Perbedaan aktifitas sefaklor terhadap kuman uji dari berbagai negara, tampak nyata terhadap *Str. pneumoniae*, *Str. aureus* dan *E. coli*. Untuk *S. aureus*, aktifitas sefaklor terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat asal Amerika, Eropa dan Jepang. Terhadap *E. coli*, terjadi hal berbeda; aktifitas sefaklor terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat Amerika dan jauh lebih rendah dibandingkan terhadap isolat asal Eropa, Arab dan Jepang. Sedangkan terhadap *Str. pneumoniae*, aktifitas sefaklor terhadap isolat Indonesia sebanding dengan terhadap isolat Eropa dan jauh lebih tinggi dibandingkan dengan terhadap isolat asal Amerika dan Jepang.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dan perbandingannya dengan data dari berbagai negara dapat disimpulkan bahwa :

- 1) Aktifitas sparfloksasin dan siprofloksasin terhadap kuman uji masih sangat baik. Belum ditemukan kuman yang resisten terhadap sparfloksasin dan masih sangat sedikit kuman resisten terhadap siprofloksasin.
- 2) Dibandingkan dengan sparfloksasin dan siprofloksasin, aktifitas sefotaksim dan sefaklor terhadap kuman uji lebih rendah.

3) Terdapat variasi aktifitas antibiotika terhadap kuman uji, tergantung pada jenis kuman, jenis antibiotika dan asal geografis kuman.

KEPUSTAKAAN

1. Andriole VT. The Quinolones. London : Aced Press, Publ 1988.
2. Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hoyokawa I, Osadfa Y Antimicrobial activity of DU 6859 a new potent fluoroquinolone against clinical isolates Antimicrob. Agents. Chemother, 1992; 36 : 1491-18.
3. Eliopoulos GM, Klimm K, Eliopoulos CT, Ferraro S, Moelering Jr Jr RC. In vitro activity of CP99219, a new fluoroquinolone against clinical isolates of Gram positive bacteria. Antimicrob. Agents. Chemother, 1993; 37 : 366-70.
4. Canton E, Peman J, Jimenez MT, Ramon MS, Gobernado M. In vitro-activity of sparfloroxacin compared to other quinolone. Antimicrob Agents Chemother, 1992; 36 : 558-65.
5. Simon AE, Fuller SA, Low SE. Comparative in vitro activities of sparfloroxacin and other antimicrobial agents against Stapphylococcus and respiratory tract pathogens. Antimicrob. Agents. Chemother 1990; 34 : 2283-6.
6. Visser MR, Arska MR, Benner H, Hoepelmann IM, Verhoef J. Comparative in vitro activity of sparfloroxacin, a new quinolone. Antimicrob. Agents. Chemother 1989; 35 : 858-68.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. USA National Communittee for Clinical Laboratory Standard, 1990.
8. Bernard L, Van JCN, Mainardi JL. In vivo selection of Streptococcus pneumoniae resistant to quinolones, including saprtloxacin. Clin Microb and Infect, 1995; 1 : 60-1.
9. Lennette EH, Schmidt NJ. (Eds). Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. USA : Amer, Publ Health Assoc Publ, 1979.
10. Philipon A; Labia R, Jacohy G. Extended spectrum beta lactamase. Antimicrob Agent Chemother 1989; 33 : 131-6.
11. Gu JW, Neu HC. In vitro activity of Ro 23 - 9424, actual action cephalosporine compound and activities of other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 :189-95.
12. Hodges T, Eliopoulos GM, Klimm K; Moelering Jr RC. In vitro activity of BAY v 3522, a new cephalosporin for oral administration. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 : 1849-54.
13. Chantot JF, Klick M, Tautsch G, Bryskier A, Collette P, Markus A, Siebert G. Antimicrobial activity of RU 44790, a new tetrazolyl monocyclic betalactam. Antimicrob. Agents. Chemother 1992; 36 :1756-63.
14. Riess B, Anrew J, Thornberg D, Wise R. In vitro activity of RU 29246 the active compound producing ester HR 916. Antimicrob Agent Chemother 1992; 36 : 1131-36.
15. Watanabe N, Hiruma R, Katsu K. In vitro evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrob Agentsa Chemother, 1992; 36 : 589-97.
16. Miyazaki S, Miyasaki Y, Tsuji A, Nishida M, Goto S. In vitro antibacterial activity of ME 1207, a new oral cephalosporin. Antimicrob Agent Chemother 1990; 35 : 1691-92.
17. Qadri HSM, Uneo H, Cunha BA. In vitro of Cefdinir, a new orally active cephalosporin. Chemother 1993; 39 : 112-9.

Tabel 5. Perbandingan KHM90 sefalosporin terhadap kuman dari berbagai negara.

Antibiotika	Kuman	Lokasi (no. pustaka)				
		Jakarta	Amerika ^(11,12)	Eropa ^(13,14)	Jepang ^(15,16)	Arab ⁽¹⁷⁾
Sefotaksim	<i>K. pneumoniae</i>	1.5	0.5	0.15	0.39	1.0
	<i>E. coli</i>	0.5	0.25	1.2	0.1	0.5
	<i>S. aureus</i>	32.0	>16.0	>40.0*	3.1	-
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.5	0.12	0.005	<0,006*	-
	<i>Str. pneumoniae</i>	0.09	0.06	-	0.02	-
	<i>B. catarrhalis</i>	0.19	-	-	0.78	-
Sefaklor	<i>K. pneumoniae</i>	12.0	8.0	4.0*	3.1 *	4.0
	<i>E. coli</i>	48.0	40	4.0	6.2	2.0
	<i>S. aureus</i>	3.0	16.0	32.0	50.0	2.0
	<i>Str. haemolyticus</i>	0.75	0.5	-	0.20	-
	<i>Str. pneumoniae</i>	0.75	>64.0	0.5	>100.0	-
	<i>B. catarrhalis</i>	1.5	4	1.0	-	-