

Sensitivity Patterns Of Bactery Causing Chronic Cough Toward Antibiotics Amoxiclav, Ceftriaxon ,and Cyprofloxazyn in PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA Hospital.

Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Batuk Kronis Terhadap Antibiotik Amoksiklav, Seftriakson, dan Siprofloksasin di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Prastika Candra Triastuti¹, Inayati²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY, ²Bagian Mikrobiologi FKIK UMY

ABSTRACT

Cough is a reflex mechanism of the body to remove irritants from the body. There are three types of cough depend on the time such as acute cough < three weeks, subacute cough that occurred during the 3-8 weeks, and the last is a chronic cough with a long period of time is > 8 weeks. Chronic cough usually used as a sign of other serious diseases, namely asthma, tuberculosis (tbc), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), gastro esophageal reflux disease (GERD), and lung cancer. The prevalence of these diseases increasing in recent years.

The design study in this study using analytic observational study with cross sectional method. In this study there were 30 cough sputum samples planted on blood agar media and Mc Conkey. After planting showed bacteria that grow later bacteria are identified types of bacteria then, it conducted a sensitivity test using amoxiclav antibiotic, ceftriaxone, and ciprofloxacin. The results of the study found that four types bacteri; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non aureus*, *Klebsiella sp*, and *Escherechia coli, sp*. *Staphylococcus aureus* is sensitive to ciprofloxacin in 54.5% and 36.4% sensitive intermediates, 81.8% were resistant to ceftriaxone, and also resistant to amoxiclav 90.9%. In the non *Staphylococcus aureus* sensitive to ciprofloxacin showed 62.5%, and 37.5% sensitive intermediates, whereas for 62.5% amoxiclav resistant, resistant to ceftriaxone also has 87.5%. At *Escherechia coli* and *Klebsiella sp*, both resistant to ceftriaxone 100%, and sensitive to ciprofloxacin. At *Escherechia coli* showed resistance to amoxiclav 80% and for *Klebsiella sp* 50% 50% intermediate resistance sensitive. All kinds of bacteria sensitive to antibiotics ciprofloxacin and all the bacteria are resistant to ceftriaxone.

Key words: chronic cough sputum, bacteria, amoxiclav, ceftriaxone, ciprofloxacin, sensitivity, resistance.

INTISARI

INTISARI

Batuk adalah mekanisme refleksi tubuh untuk mengeluarkan iritan dari tubuh. Ada tiga macam jenis batuk berdasarkan waktunya yaitu batuk akut < tiga minggu, batuk subakut yang terjadi selama 3-8 minggu, dan terakhir adalah batuk kronik dengan kurun waktu cukup lama yaitu > 8 minggu. Batuk kronik biasanya juga digunakan sebagai tanda adanya penyakit lain yang berat yaitu asma, tuberculosis (tbc), penyakit paru obstruktif kronik (ppok), gastro esophageal reflux disease (gerd), dan kanker paru. Prevalensi dari berbagai penyakit tersebut meningkat pada beberapa tahun terakhir.

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan metode cross sectional. Pada penelitian ini terdapat 30 sampel sputum batuk yang seluruhnya di tanam pada media agar darah, TSA, dan mc Conkey. Setelah penanaman didapatkan hasil bakteri yang tumbuh kemudian bakteri tersebut diidentifikasi jenis bakterinya setelah itu dilakukan uji sensitivitas dengan menggunakan antibiotik amoksiklav, seftriakson, dan siprofloksasin.

Hasil dari penelitian tersebut didapatkan empat jenis bakteri yaitu; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non aureus*, *Klebsiella sp*, dan *Escherechia coli,sp*. *Staphylococcus aureus* yang sensitif terhadap siprofloksasin 54,5% dan intermediet sensitif 36,4%, resisten terhadap seftriakson

81,8% , dan juga resisten terhadap amoksiklav 90,9%. Pada *Staphylococcus non aureus* didapatkan hasil sensitif terhadap siprofloksasin 62,5% , dan intermediet sensitif 37,5%, sedangkan untuk amoksiklav resisten 62,5 % , untuk ceftriakson juga sudah resisten 87,5%. Pada *Escherechia coli* dan *Klebsiella,sp* , keduanya resisten terhadap ceftriakson 100 % , dan sensitif terhadap siprofloksasin. Pada *Escherechia coli* didapatkan hasil resisten terhadap amoksiklav 80 % dan untuk *Klebsiella,sp* 50 % resisten 50% intermediet sensitif. Semua jenis bakteri sensitive terhadap antibiotik siprofloksasin dan semua bakteri resisten terhadap seftriakson.

kata kunci : sputum batuk kronis, bakteri, amoksiklav , seftriakson, siprofloksasin, sensitivitas, resistensi.

Pendahuluan

Batuk adalah refleks pertahanan tubuh untuk mengeluarkan benda asing dari saluran nafas, melindungi tenggorokan, *trachea*, *bronchus*, *bronchioli*, serta jaringan paru-paru dari aspirasi benda asing (Guyton, dkk. 2008). Terdapat tiga macam jenis batuk berdasarkan waktunya yaitu batuk akut, batuk subakut, dan batuk kronik . Di antara ketiga jenis batuk tersebut, batuk kronik merupakan fase batuk yang sulit untuk disembuhkan karena berlangsung dalam kurun waktu cukup lama yaitu ≥ 8 minggu. Batuk konik biasanya juga digunakan sebagai tanda adanya penyakit lain yang berat yaitu asma, *tuberculosis* (TBC), penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), *gastro esophageal reflux disease* (GERD), dan kanker paru (Nadesul, Hendrawan.2008).

Di Indonesia, terdapat 3 penyakit dengan gejala utama batuk kronis, yaitu PPOK dengan prevalensi 5,6 % , asma dengan prevalensi 3-8 % per tahun, serta dan pneumonia dengan prevalensi kejadian pneumonia nosokomial mencapai 25-33 % pertahun (Gultom Krismawarni, dkk.2012).

Batuk bisa disebabkan oleh berbagai macam iritan, salah satunya adalah bakteri. Bakteri merupakan salah satu penyebab tersering batuk kronis, khususnya *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non aureus*, *Escherechia coli*, dan *Klebsiella,sp*. Bakteri tersebut dapat dibunuh atau dihambat pertumbuhannya dengan antibiotik. Pada penelitian ini, dilakukan penelitian untuk mengetahui pola kepekaan bakteri pada pasien batuk kronis yang disebabkan oleh mycobacteria di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta

menggunakan antibiotik amoksislav, ceftriaxon, dan siprofloksacin.

Metode

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Estimasi besar sampel yang diambil pada penelitian ini menggunakan jumlah sampel minimum yaitu sebanyak 30 sampel dari pasien yang mempunyai gejala batuk kronis dan berdahak di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Sampel yang dipakai adalah total sampel penderita batuk kronis yang diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi meliputi pasien batuk berdahak dan mampu mengeluarkan dahak, pasien batuk lebih dari delapan minggu dan telah mendapat didagnosis dari klinisi,

pasien yang menderita pneumonia, tuberkulosis, bronchitis, dan penyakit saluran pernafasan kronis lainnya, serta pasien bersedia diambil sputumnya. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi batuk kurang dari delapan minggu, tidak bersedia diambil dahaknya, pasien dengan diagnosis lain selain diagnosis penyakit saluran pernafasan, serta pasien yang mengonsumsi obat selain obat yang digunakan untuk infeksi saluran pernafasan.

Penelitian dilaksanakan selama 8 bulan dari Agustus 2014 hingga Maret 2015. Variabel bebas penelitian yaitu Lokasi penelitian ini adalah Laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian antibiotik

amoksilav, seftriakson dan siprofloksasin. Variabel tergantung yaitu pertumbuhan bakteri. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah tabung reaksi, kapas lidi steril, Mc Farland, incubator, masker, handscoon, penggaris, spidol, dan vortex. Bahan berupa media agar darah, media Mc Conkey, media Muller Hinton. NaCl steril, disk antibiotik (amoksilav, seftriakson, siprofloksasin), serta bakteri.

Penelitian diawali dengan menyiapkan agar Muller Hinton pada suhu ruangan dan permukaan agar Kering. Kemudian mempersiapkan inokulum 0,5 Mc Farland (dibuat baru dari 4-6 koloni dalam 2 ml NaCl fisiologis, digunakan tidak lebih dari 15 menit dan supaya homogen bisa dibantu dengan vortex. Dilanjutkan penanaman pada agar Muller Hinton dengan mencelupkan

swab steril ke dalam inokulum bakteri, dan menempatkan cakram antibiotik pada permukaan agar yang telah ditanami bakteri dengan memperhatikan jarak penyimpanan cakram. Metode difusi yang dilakukan pada penelitian ini sangat mudah dilakukan, tidak rumit dalam pengerjaannya dan efisien karena dalam satu perbenihan agar dapat menguji maksimal 12 macam antibakteri. Tidak membutuhkan alat dan bahan yang banyak seangkan kerugiannya tidak dapat diketahui secara tepat tingkat resistensi atau kepekaan bakteri terhadap antibakteri.

Hasil Penelitian

Karakteristik responden penderita batuk kronik di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta menunjukkan rentang usia pasien batuk kronis terbanyak dialami oleh

pasien dengan rentang umur > 60 tahun dengan persentase 50%. Pada jenis kelamin pasien batuk kronis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta didapatkan hasil laki – laki lebih banyak persentasenya dibanding perempuan , dengan persentase sebesar 66,7% sedangkan, pasien wanita dengan gejala batuk kronis persentasenya hanya 33,3 %. Diagnosis klinis terbanyak pasien batuk kronis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta adalah Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) 53,3%.

Mikroorganisme penyebab infeksi pada pasien batuk kronis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta terbanyak adalah bakteri *Staphylococcus aureus* (33,3 %)

Berdasarkan penelitian, pola kepekaan bakteri *Staphylococcus aureus* sensitif terhadap

siprofloksasin 54,5% dan intermediet sensitif 36,4%, resisten terhadap seftriakson 81,8% , dan juga resisten terhadap amoksisiklav 90,9%. Pada *Staphylococcus non aureus* didapatkan hasil sensitif terhadap siprofloksasin 62,5%, dan intermediet sensitif 37,5%, sedangkan untuk amoksisiklav resisten 62,5 % , untuk seftriakson juga sudah resisten 87,5%. Pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella,sp* , keduanya resisten terhadap seftriakson 100 % , dan sensitif terhadap siprofloksasin. Pada *Escherichia coli* didapatkan hasil resisten terhadap amoksisiklav 80 % dan untuk *Klebsiella,sp* 50 % resisten 50% intermediet sensitif. Jenis antibiotik yang masih sensitif terhadap empat mikroorganisme (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non aureus*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella,sp*)

adalah siprofloksasin. Jenis antibiotik yang sudah resisten terhadap empat bakteri tersebut adalah antibiotik ceftriakson.

Tabel 1 . Pola Kepekaan *bakteri* terhadap antibiotik amoksislav, ceftriakson, dan siprofloksasin.

No	Jenis bakteri	Amoksislav			Ceftriakson			Siprofloksasin		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	9.1%	-	90.9%		18,2 %	81.8 %	54.5 %	36,4 %	9,1%
2.	<i>Staphylococcus Non Aureus</i>	12,5%	25%	62.5%	-	12.5 %	87.5%	62,5 %	37,5 %	-
3.	<i>Excherechia coli</i>		20%	80 %			100 %	60 %	40%	-
4.	<i>Klebsiella,sp</i>		50 %	50%			100%	100%	-	-

Pembahasan

Pola kepekaan bakteri penyebab batuk kronis pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa semua bakteri sensitif terhadap

siprofloksasin. Siprofloksasin adalah antibiotik golongan fluoroquinolon dengan tingkat sensitifitas tinggi. Siprofloksasin bekerja dengan menghambat DNA girase dalam

sintesis DNA bakteri (Scheld WM,2003). Menurut *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* sensitifitas paling tinggi adalah antibiotik golongan fluoroquinolon yaitu Levofloksasin , kemudian siprofloksasin , lalu diikuti oleh seftriakson, dan amoksilav. Sebagian bakteri *Staphylococcus non aureus*, *Escherechia coli*, dan *Klebsiella,sp* sensitif terhadap amoksilav dan untuk *Staphylococcus aureus* sudah resisten. Semua bakteri pada penelitian ini sudah resisten terhadap ceftriakson. Resistensi merupakan masalah yang sedang berkembang di seluruh dunia. Terjadinya resistensi disebabkan karena penggunaan dan pemberian antibiotik yang tidak tepat dan berlebihan. Selain itu, resistensi juga bias disebabkan oleh mutasi dari bakteri itu sendiri (WHO, 2011). Pada penelitian ini didapatkan hasil sesuai dengan *Clinical and Laboratory Standards Institute*

(*CLSI*) untuk jenis antibiotik yang paling sensitif terhadap bakteri. Jenis antibiotik yang resisten terhadap bakteri didapatkan hasil yang berbeda dikarenakan seftriakson merupakan antibiotik yang selalu digunakan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, sehingga mengakibatkan bakteri penyebab infeksi pasien batuk kronis sudah resisten. Pada amoksilav juga didapatkan hasil yang hamper sama yang menunjukkan bahwa bakteri sudah hampir resisten terhadap antibiotik tersebut.

Penggunaan antibiotik harus selalu diawasi , baik dari dosis dan waktu pemberiannya untuk mencegah semakin meningkatnya resistensi terhadap antibiotik amoksilav dan siprofloksasin. Siprofloksasin saat ini masih menjadi pilihan terapi pengobatan penyakit infeksi yang diakibatkan oleh bakteri karena mempunyai tingkat sensitifitas yang lebih tinggi

dibanding dengan amoksiklav dan ceftriakson. Pemakaian antibiotik yang tidak rasional akan menyebabkan siprofloksasin tidak sensitif lagi digunakan untuk terapi pada infeksi karena bakteri.

Keterbatasan penelitian pada penelitian ini adalah penggunaan periode waktu dalam pengambilan sampel sputum karena keterbatasan waktu penelitian. Selain itu, pada penelitian ini, sampel sputum yang didapatkan biasanya bercampur dengan air liur, sehingga harus dilakukan pengulangan dalam pengambilan sampel sputum.

Kesimpulan

Penelitian ini mendapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Penderita gejala batuk kronis lebih banyak dialami oleh kaum lelaki dengan usia lebih dari 60 tahun.

2. Penyebab infeksi terbanyak batuk kronis adalah bakteri *Staphylococcus aureus, sp.*
3. Semua bakteri masih sensitif terhadap antibiotik siprofloksasin.
4. Semua bakteri resisten terhadap antibiotik seftriakson.

Saran

1. Waktu untuk melakukan penelitian diperpanjang sehingga sputum yang didapatkan lebih banyak dan bervariasi.
2. Alat yang digunakan harus benar – benar steril.
3. Media yang digunakan seharusnya sesuai dengan kebutuhannya.
4. Pengerjaan penelitian sebaiknya dilakukan secara berkelanjutan,

dimulai dari pengambilan sputum sampai dengan uji kepekaan.

Daftar Pustaka

1. Abidin, Z., Kusumawati, R., Matondang, F. (2011). Fuzzy logic metode mamdani untuk membantu diagnosa dini autism spectrum disorder. MATICS 4 (3), 110.
2. American Psychiatric Association (APA). (2000). Diagnostic and statistic manual of mental disorder (4th ed.) text revised (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association.
3. American Psychiatric Association (APA). (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association.
4. Anagnostou, E., & Taylor, Margot J. (2011). Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: What have we learned and where we go. *Molecular Autism*, 2 (4), 1-5.
5. Aprila, E. (2012). Pengetahuan orang tua tentang pemenuhan kebutuhan nutrisi di Yayasan Tali Kasih dan Kidz Smile Medan. Student papers, Universitas Sumatera Utara, Medan.
6. Arfiriana, R. A., & Dieny, F. F. (2014). Hubungan skor frekuensi diet bebas gluten bebas casein dengan skor perilaku autisme. *Journal of Nutrition College*, 3 (1), 34-42.
7. Awaludin, Y. (2010). Prototype game interaktif untuk terapi pengenalan ekspresi emosi pada anak asperger syndrome. Undergraduate theses, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya.
8. Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*, 1380, 42-77.
9. Buie, T. (2013). The relationship of autism and gluten. *Clinical Therapeutics*, 35 (5), 578-83.
10. Cauffield, Jacintha S. (2013). Medication use in autism spectrum disorders: What is the evidence?. *Formulary*, 48 (5), 161-2,165-8.

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Prevalence of the autism spectrum disorders (ASDs) in multiple areas of the United States, 2004 and 2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
12. Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., ... & Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The early start denver model. *Pediatrics*, 125 (1), e17-e23.
13. Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, 5: 160–79.
14. Ginanjar, A. S. (2010). Memahami spektrum autistik secara holistik. *MAKARA of Social Sciences and Humanities Series*, 11 (2), 87-99.
15. Ginintasasi, R. (2013). Kesadaran lengkap. Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung.
16. Grabrucker, A. M. (2012). Environmental factors in autism. *Frontiers in Psychiatry*, 3.
17. Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., ... & Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*, 68 (11), 1095-102.
18. Haryana. (2012). Pengembangan interaksi sosial dan komunikasi anak autis. Bandung: PPPPTK TK DAN PLB BANDUNG.
19. Hazlett, H. C., Gu, H., McKinstry, R. C., Shaw, D. W. W., Botteron, K. N., Dager, S. R., . . . & Piven, J. (2012). Brain volume findings in 6-month-old infants at high familial risk for autism. *The American Journal of Psychiatry*, 169 (6), 601-8.
20. Hendrawan, R. (2010). CD multimedia interaktif komunikasi visual untuk anak penderita autis. Tugas akhir diploma III, Universitas Sebelas Maret, Solo.
21. Hertz-Picciotto, I., Green, P. G., Delwiche, L., Hansen, R., Walker, C., & Pessah, I. N. (2010). Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. *Environmental Health Perspectives*, 118 (1), 161-6.

22. Huzaemah. (2010). Kenali autisme sejak dini. Jakarta: Pustaka Populer Obor.
23. Hyman, S. E. (2010). The diagnosis of mental disorders: The problem of reification. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 155-79.
24. Irwanto, Setiadi, Rudy, et al. 2011. Austime dari A sampai Z: Edisi Khusus Majalah Anak Spesial. Jakarta: CV. Anak Spesial Mandiri.
25. Jasaputra, D. K. (2010). Gangguan sistem imun pada anak autistik. *Jurnal Kedokteran Maranatha*, 2 (2), pp-31.
26. Karningtyas, M. A., Wiendijarti, I., Prabowo A. (2009). Pola komunikasi interpersonal anak autisme di sekolah autisme Fajar Nugraha Yogyakarta. *Jurnal Ilmu Komunikasi*, 120 7 (2), 120-8.
27. Kasari, C., & Lawton, K. (2010). New directions in behavioral treatment of autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 23 (2), 137-43.
28. Kessick, R. (2009). Autism dan pola makan yang penting untuk anda ketahui (Savitri, I.D., penerjemah). Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
29. Lestarin, R. D. (2011). Pengaruh senam otak terhadap kualitas interaksi sosial anak autisme di Yogyakarta. Karya tulis ilmiah strata satu, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
30. Madjri, A., Fajar, I., Fransisca, R. H. (2011). Case study: The effect of vitamin A and C supplementation to autism spectrum disorder children behavior. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 6 (4), 240-5.
31. Mahmud, M. (2013). Pendidikan anak autisme. Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung.
32. Maslim, Rusdi. (2003). Diagnosis gangguan jiwa rujukan ringkas dari PPDGJ-III. Jakarta: PT Nuh Jaya.
33. Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genetics in Medicine*, 13 (4), 278-94.
34. Mira, A., Sabri, R., Yerizel, E. (2006). Pengaruh terapi autisme terhadap kemajuan anak autisme di sekolah khusus autisme di kota Padang. Universitas Andalas, Padang.
35. Muhammad, Arni. (2005). Komunikasi organisasi. Jakarta: Bumi Aksara.
36. Neale, B. M., Kou, Y., Liu, L., Ma'ayan, A., Samocha, K. E., Sabo, A., ... & Sunyaev, S. (2012). Patterns and rates of exonic de novo mutations in

- autism spectrum disorders. *Nature*, 485 (7397), 242-5.
37. Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Fallin, M. D., Hertz-Picciotto, I., Nguyen, D. V., Lee, N. L., ... & Shedd-Wise, K. M. (2012). Infant siblings and the investigation of autism risk factors. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 4 (1), 7-7.
 38. Ningsih, S. A., & Ningsih, S. A. (2011). Hubungan kepatuhan diet bebas casein, gluten dengan prestasi belajar anak autis. Undergraduate theses, Universitas Diponegoro, Semarang.
 39. Nurmutia, P. A. (2011). Perbedaan pengetahuan ibu, konsumsi makan (energi, protein, gluten, dan casein), status gizi pada berbagai kelas autis. Undergraduate theses, Universitas Diponegoro, Semarang.
 40. Pratiwi, R. A., & Dieny, F. F. (2014). Hubungan skor frekuensi diet bebas gluten bebas casein dengan skor perilaku autis. Undergraduate theses, Universitas Diponegoro, Semarang.
 41. Puspaningrum, C. (2010). Pusat terapi anak autis di Yogyakarta. Undergraduate theses, Universitas Atma Jaya Yogyakarta, Yogyakarta.
 42. Putri, Maringar Hangesti. (2013). Metode tanya jawab bermedia video untuk meningkatkan aktivitas berbicara anak autis. *E Journal Unesa-Jurnal Pendidikan Khusus* (3) 3.
 43. Ramadayanti, S., & Margawati, A. (2013). Perilaku pemilihan makanan dan diet bebas gluten bebas casein pada anak autis. Undergraduate theses, Universitas Diponegoro, Semarang.
 44. Reza, M. S. (2011). Aplikasi terapi untuk anak autis dengan metode lovaas berbasis multimedia interaktif: studi kasus SD Yayasan Pantara. Undergraduate theses, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta.
 45. Robinson, E. B., Koenen, K. C., McCormick, M. C., Munir, K., Hallett, V., Happé, F., ... & Ronald, A. (2011). Evidence that autistic traits show the same etiology in the general population and at the quantitative extremes (5%, 2.5%, and 1%). *Archives of general psychiatry*, 68 (11), 1113-21.
 46. Ruminem. (2005). Hubungan pengetahuan dan sikap ibu tentang autisme dengan partisipasi ibu dalam

- penanganan anak autisme di rumah. Thesis strata II, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
47. Schumann, C. M., Nordahl, C. W. (2011). Bridging the gap between MRI and postmortem research in autism. *Brain Res* 1380: 175–86.
48. Silva, L. M., Schalock, M., & Ayres, R. (2011). A model and treatment for autism at the convergence of Chinese medicine and Western science: First 130 cases. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 17 (6), 421-9.
49. Sofia, A. D. (2014). Kepatuhan orang tua dalam menerapkan terapi diet gluten free casein free pada anak penyandang autisme di Yayasan Pelita Hafizh dan SLBN Cileunyi Bandung. *Students E-Journals*, 1 (1), 33.
50. Vergani, L., Cristina, L., Paola, R., Luisa, A. M., Shyti, G., Edvige, V. ... & Adriana, V. (2011). Metals, metallothioneins and oxidative stress in blood of autistic children. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5 (1), 286-93.
51. Widajati, W., & Alfinina, B. (2013). Penggunaan media visual dalam pembelajaran anak autisme. *Pendidikan Luar Biasa*, 9 (1), 26-34.
52. Yuliana, A. (2013). Perjuangan ke arah superioritas (studi kasus pada anak autisme) Undergraduate theses, Institut Agama Islam Negeri Walisongo, Semarang.
53. Ziats, M. N., & Rennert, O. M. (2011). Expression profiling of autism candidate genes during human brain development implicates central immune signaling pathways. *PLoS One*, 6 (9).