

## RINGKASAN

Morbiditas diare di Indonesia sebesar 195 per 1000 penduduk. Kasus diare di Kota Yogyakarta dari tahun ke tahun mengalami peningkatan. Pola resistensi bakteri penyebab diare yang diisolasi dari lingkungan sekitar terhadap beberapa antibiotik belum banyak dilakukan. Banyak spesies bakteri penyebab diare sudah resisten terhadap berbagai antibiotika. Tujuan jangka panjang penelitian ini adalah membuat peta penyebaran bakteri resisten antibiotika yang diisolasi dari air sumur di Yogyakarta, yang nantinya dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaan obat antibiotika yang rasional untuk direkomendasikan. Untuk mencapai tujuan jangka panjang tersebut, maka penelitian ini akan dilaksanakan selama 2 tahun. Tujuan khusus yang akan dicapai dalam penelitian tahun ke 1 ini adalah mengetahui: (1) jenis bakteri isolat air sumur dari penderita diare, (2) pola resistensi bakteri isolate air sumur terhadap beberapa antibiotika, (3) membuat peta penyebaran bakteri isolate air sumur resisten antibiotika. Tujuan khusus ke 1 dan 2 akan dilakukan pada tahun ke satu, sedangkan tujuan ke tiga dilakukan pada tahun ke dua. Penelitian tahun pertama terdiri dari beberapa tahapan yaitu: (1) mengisolasi bakteri koliform dari air sumur penderita diare di Kota Yogyakarta, (2) uji sensitivitas bakteri isolat air sumur terhadap beberapa antibiotika. Penelitian tahun kedua terdiri beberapa tahap yaitu: (1) penentuan titik koordinat bakteri resisten antibiotika, (2) pembuatan peta penyebaran bakteri resisten antibiotika. Tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi FKIK UMY serta kecamatan yang berada di Kota Yogyakarta. Subyek penelitian ini adalah penderita diare yang memiliki sumur sendiri sebanyak 50. Sampel penelitian adalah air sumur yang diambil dari sumur penderita diare. Variabel yang diteliti berupa jenis bakteri isolate air sumur dan pola kepekaan bakteri terhadap beberapa antibiotika. Analisis data secara deskriptif dan pembuatan peta menggunakan metode Sistem Informasi geografis. TKT yang akan dicapai pada penelitian ini pada level 3, dari sisi prinsip dasar dan teknologi diteliti dan dilaporkan mencapai 100%, formulasi konsep dan penerapan teknologi mencapai 100%, sedangkan pembuktian konsep fungsi secara analitis masih membutuhkan banyak pembuktian. Kajian ini akan bermanfaat untuk menentukan tren resistensi bakteri isolate air terhadap obat antibiotika, serta mengetahui peta lokasi penyebaran bakteri resisten terhadap berbagai antibiotika agar dapat segera diambil tindakan pencegahan dengan berbasis eco health, yang melibatkan peneliti, pemegang kebijakan seperti Dinas Kesehatan, Pemerintah Kota Yogyakarta dan masyarakat.

Kata Kunci : Air sumur; koliform; resistensi; zat antibiotika

## LATAR BELAKANG

Pencemaran air menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Hampir 1,7 miliar kasus diare terjadi setiap tahun. 90% anak-anak yang meninggal karena diare disebabkan karena air yang tercemar bakteri penyebab diare. Berbagai kuman yang mencemari air yang menjadi penyebab penyakit water borne disease sudah kebal terhadap berbagai zat antimikroba. Bakteri *Escherichia coli*, *Salmonella*, dan *Shigella* dilaporkan telah menunjukkan resistensi terhadap berbagai zat antibiotika<sup>1,2,3</sup>. Bakteri resisten terhadap antibiotika yang mencemari air tanah, bisa disebarkan ke seluruh badan air yang dimiliki penduduk. Dan bakteri ini akan mengkontaminasi manusia melalui air minum dan penggunaan air untuk aktivitas sehari-hari

Resistensi kuman terhadap antibiotika menjadi masalah global, seiring dengan semakin meningkatnya jumlah bakteri yang resisten. Di Kota Yogyakarta, air sumur masih menjadi

sumber utama untuk pemenuhan kebutuhan sehari-hari. Hampir 90% air sumur penderita diare terkontaminasi bakteri penyebab diare<sup>4</sup>. Bakteri yang sudah resisten terhadap berbagai zat antibiotika akan menimbulkan dampak yang merugikan, baik dari sisi kesehatan maupun secara ekonomi. Di India, bakteri *E.coli* dan kelompok koliform yang diisolasi dari air permukaan tanah sudah resisten terhadap antibiotika ampisilin, trimethoprim, amoksisilin, dan golongan sefalosporin<sup>5</sup>. Di Makasar, *E.coli* yang diisolasi dari air sumur sudah resisten terhadap amoksisilin dan kloramfenikol<sup>6,7</sup>. Di Jakarta, *E.coli* yang diisolasi dari kran sudah resisten terhadap amoksisilin<sup>8</sup>. Di Demak dan Pati Jawa tengah, *E.coli* yang diisolasi dari air sumur gali sudah resisten terhadap ampisilin<sup>9,10</sup>. Di Georgia, *E.coli* isolat air permukaan tanah sudah resisten terhadap tetrasiklin dan ampisilin<sup>11</sup>.

Penelitian tentang resistensi bakteri yang diisolasi dari air sumur belum banyak dilakukan. Dalam usaha tindakan preventif penggunaan antibiotika yang tepat dan rasional penting dilakukan dalam rangka memperlambat terjadinya resistensi. Dengan mengetahui penyebaran bakteri yang sudah resisten terhadap obat antibiotika, akan membantu dinas kesehatan dalam menentukan pilihan obat yang tepat untuk mengeradikasi kuman-kuman penyebab diare.

a. Permasalahan:

- 1) Apakah jenis bakteri koliform yang diisolasi dari sumur penderita diare di Kota Yogyakarta?
- 2) Bagaimanakah pola resistensi bakteri isolat air sumur terhadap berbagai macam antibiotika?
- 3) Bagaimanakah pola penyebaran bakteri isolat air sumur resisten terhadap antibiotika di Kota Yogyakarta?

b. Tujuan khusus:

- 1) Mengetahui jenis bakteri koliform yang diisolasi dari air sumur penderita diare di Kota Yogyakarta.
- 2) Mengetahui pola resistensi bakteri isolat air sumur terhadap berbagai macam antibiotika.
- 3) Mengetahui pola penyebaran bakteri isolat air sumur resisten terhadap antibiotika di Kota Yogyakarta?

c. Urgensi penelitian:

- 1) Mendapatkan peta penyebaran bakteri isolate air sumur dari penderita diare resisten berbagai antibiotika di Kota Yogyakarta, yang nantinya dapat dimanfaatkan sebagai bahan pertimbangan pengendalian resistensi antibiotika di Kota Yogyakarta.
- 2) Memperkaya khasanah kepustakaan tentang pemanfaatan Sistem informasi Geografis di bidang kesehatan untuk membuat peta penyebaran bakteri resisten antibiotika yang diisolasi dari air sumur penderita diare.

## TINJAUAN PUSTAKA

Diare merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, protozoa, dan penularannya secara fekal-oral. Diare menyerang semua kelompok umur dan berbagai golongan sosial, baik di negara maju dan berkembang, serta erat hubungannya dengan kemiskinan dan lingkungan tidak higienis<sup>12</sup>. Di Indonesia, diare merupakan penyakit endemis terutama pada peralihan musim peghujan ke kemarau<sup>13</sup>.

Diare adalah penyakit yang ditandai buang air besar lembek/ cair bahkan dapat berupa air saja yang frekuensinya lebih sering dari biasanya (biasanya 3 kali atau lebih dalam sehari). WHO memperkirakan 4 milyar kasus terjadi di dunia pada tahun 2000 dan 2,2 juta diantaranya meninggal, sebagian besar anak-anak dibawah umur 5 tahun<sup>14</sup>.

Penyakit diare masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang seperti di Indonesia. Menurut Kemenkes RI (2011), kasus diare dari tahun 2000 - 2010 cenderung meningkat<sup>15</sup>. Pada tahun 2000, Incidence Rate penyakit Diare 301/ 1000 penduduk, tahun 2003 naik menjadi 374 /1000 penduduk, tahun 2006 naik menjadi 423 /1000 penduduk dan tahun 2010 menjadi 411/1000 penduduk. Pada tahun 2008 terjadi KLB di 69 Kecamatan dengan jumlah kasus 8133 orang, kematian 239 orang (CFR 2,94%). Tahun 2009 terjadi KLB di 24 Kecamatan dengan jumlah kasus 5.756 orang, dengan kematian 100 orang (CFR 1,74%), sedangkan tahun 2010 terjadi KLB diare di 33 kecamatan dengan jumlah penderita 4204 dengan kematian 73 orang (CFR 1,74 %.)<sup>16</sup>.

Beberapa penelitian yang pernah dilakukan oleh peneliti terdahulu menunjukkan bahwa prevalensi penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan<sup>17,18,19,20,21</sup>. Prevalensi morbiditas diare antar daerah dan negara berbeda-beda<sup>22</sup>. Prevalensi diare pada anak Etiopia sebesar 22,5%<sup>23</sup>, di Mesir 23,6%<sup>24</sup>, dan Ghana 18%<sup>25</sup>. Penderita diare pada anak usia lebih dari 11 tahun lebih banyak ditemukan di daerah pedesaan<sup>26</sup>. Menurut Mamo dan Hailu (2014), hal ini disebabkan karena akses untuk mendapatkan air bersih terbatas, angka melek huruf rendah, pengetahuan tentang PHBS rendah, ketersediaan jamban juga terbatas<sup>27</sup>.

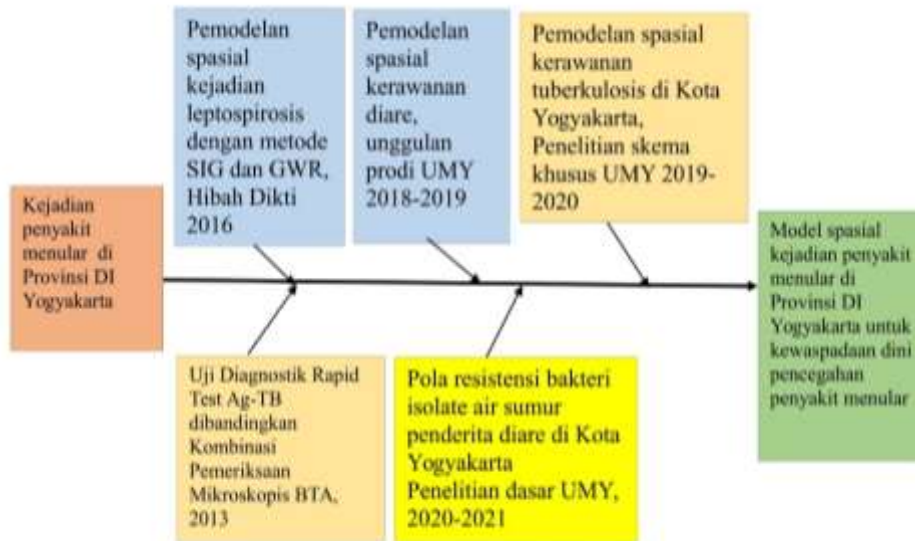
Faktor risiko kejadian diare sangat banyak terutama perilaku dan lingkungan social, misalnya cuci tangan setelah BAB, jenis tandon penyimpanan air, keberadaan septitank, tingkat pendidikan<sup>28</sup>, jenis lantai rumah, bentuk jamban, dan sumber air minum<sup>29,30</sup>. Tingkat pendidikan ibu yang rendah menyebabkan kasus diare pada anak tinggi<sup>31,32</sup>. Selain itu juga kepadatan penduduk, sanitasi yang buruk, berat badan rendah sebagai faktor risiko kejadian diare<sup>33,34,35</sup>. Anteneh (2007) menyebutkan lokasi tempat tinggal, jenis tempat penyimpanan air, pemberian makanan tambahan sebagai faktor risiko diare pada anak<sup>36</sup>.

*Escherichia coli* adalah bakteri gram negatif penyebab diare yang banyak mengkontaminasi sumber air. Bakteri ini dijadikan sebagai indikator pencemaran air yang berasal dari fekal. Diare termasuk penyakit water borne disease yang sebagian besar disebabkan karena air yang terkontaminasi bakteri *E.coli* yang berasal dari tinja manusia dan hewan<sup>37,38</sup>. Menurut United Protection Environmental Protection Agency (UPEPA), *E.coli* dipilih sebagai bakteri indikator pencemaran pada sumber air alami karena sensitivitas pada air yang tercemar tinja<sup>39,40</sup>. Salah satu cara pemeriksaan *E.coli* pada air adalah dengan metode Most Probable Number. Penelitian Nazemi et al.( 2017), menunjukkan bahwa hampir 100% air yang diperiksa di Iran tidak layak dikonsumsi karena positif tercemar *E.coli*<sup>41</sup>.

Zat antibiotika menghambat/membunuh bakteri melalui 5 mekanisme, yaitu: menghambat dinding sel, mendepolarisasi membrane sel, menghambat sintesis protein, menghambat sintesis asam nukleat, dan menghambat jalur metabolisme bakteri<sup>42</sup>. Sedangkan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotika melalui 4 cara yaitu: 1) merusak antibiotic dengan memproduksi enzim yang dapat merusak obat, 2) modifikasi reseptor yang menjadi masuknya titik antibiotic, 3) mengubah fisiko-kimiawi target sasaran

antibiotik pada sel bakteri, serta 4) merubah sifat dinding sel bakteri<sup>15</sup>. Beberapa factor penyebab meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotika Antara lain: meningkatnya penggunaan antibiotika baik oleh manusia maupun hewan, pemberian resep terapi antibiotika yang tidak tepat. Penggunaan kombinasi antibiotik sering terjadi karena pertimbangan biayanya murah dan toksisitasnya rendah, pemberian resep yang tidak tepat, pemberian antibiotic spectrum luas yang tidak perlu<sup>42,43</sup>. Akibat penggunaan antibiotik yang salah menyebabkan resistensi bakteri makin meningkat<sup>44,45</sup>. Akhir-akhir ini antibiotic juga banyak digunakan oleh para peternak ayam untuk mencegah penyakit infeksi pada hewan piaraan. Pakan ternak sering mengandung antibiotic dalam dosis yang lebih tinggi daripada dosis pada manusia. Pemberian antibiotic pada hewan ternak juga berkontribusi dalam perkembangan bakteri yang resisten. Bahkan sifat resistensi bakteri pada ternak dapat disebarkan ke manusia lewat konsumsi hewan tersebut<sup>46,47</sup>. Penularan resistensi antimikroba dari hewan ke manusia dapat terjadi dalam berbagai cara, dengan rute oral (daging, tinja, air yang terkontaminasi) dan kontak langsung antara hewan ke manusia<sup>47</sup>. Peningkatan resistensi kuman terhadap antibiotika menyebabkan semakin terbatas pilihan obat yang digunakan untuk mengobati pasien serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit infeksi yang tidak bisa diobati. Dampak dari resistensi bakteri adalah kita menghadapi infeksi yang lebih parah, perjalanan penyakit yang lebih lama, dan sering membutuhkan rawat inap yang lebih lama. Sehingga biaya perawatan kesehatan yang terkait dengan infeksi menjadi semakin mahal.

## Road map Penelitian



## METODE

Metode penelitian adalah observasional deskriptif dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua penderita diare yang tinggal di wilayah Kota Yogyakarta tahun 2016 - 2017, berdasarkan data dari Dinkes Kota Yogyakarta dan dilakukan *crosscek* dengan RSUD Kota Yogyakarta. Lokasi penelitian adalah seluruh kecamatan di wilayah Kota Yogyakarta yang penduduknya pernah dilaporkan terserang diare, Laboratorium Mikrobiologi FKIK UMY.

Sampel penelitian adalah air sumur yang dimiliki oleh para penderita diare. Jumlah sampel adalah 50 sampel air yang diambil secara aseptis dengan volume 100 ml untuk setiap sumur.

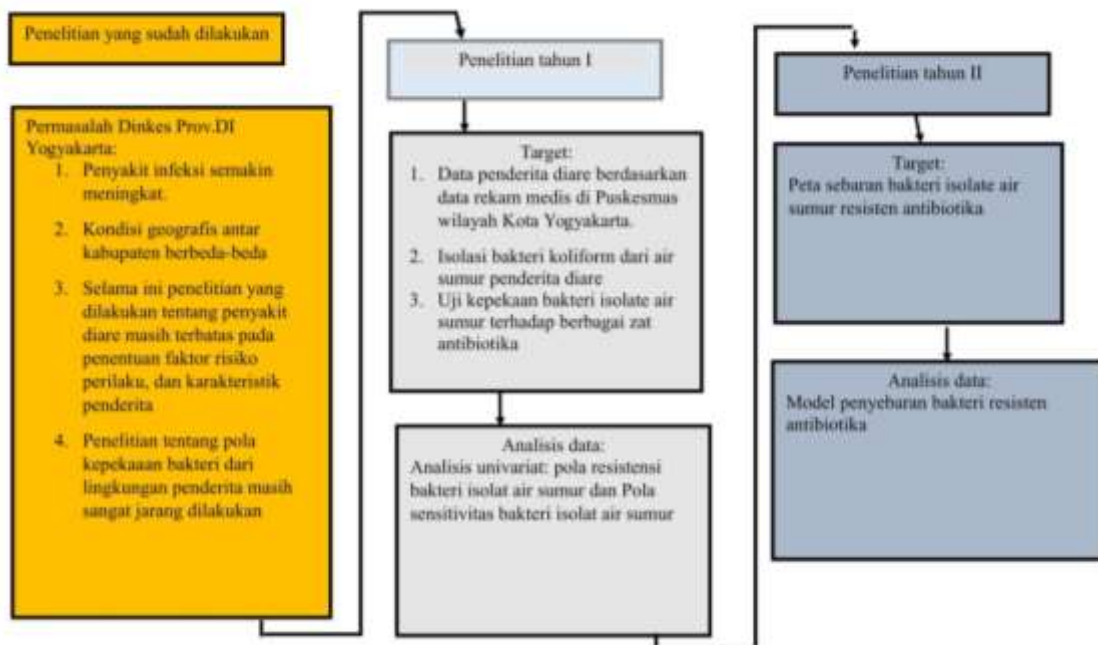
Tahap penelitian meliputi penentuan:

- (1) Subyek dan titik koordinat lokasi sumur penderita diare
- (2) Isolasi bakteri koliform
- (3) Identifikasi bakteri koliform isolat air sumur
- (4) Uji kepekaan bakteri koliform isolat air sumur
- (5) Pemetaan bakteri isolat air sumur.

Penelitian ini akan dilaksanakan selama 2 tahun.

## Diagram alir penelitian

PETA JALAN PENELITIAN TAHUN KE I DAN II



## Tahapan penelitian tahun I

### 3.1 Tahapan Penelitian

#### a. Pengambilan sampel air sumur

Sampel air sumur diambil sebanyak 100 ml secara aseptis di setiap sumur penderita diare. Pengambilan air menggunakan wadah/botol steril. Air sampel segera dikirim ke Laboratorium mikrobiologi FKIK UMY, untuk dilakukan kultur bakteri koliform.

## b. Penentuan titik koordinat lokasi air sumur

Lokasi titik koordinat ditentukan menggunakan GPS Garmin eTrex. Lintang Selatan (*South*) – posisi di bawah katulistiwa dengan Format = - derajat° menit’ detik”. Lintang Utara (*North*) – posisi di atas katulistiwa dengan Format = derajat° menit’ detik” (tidak ada tanda minus). Bujur Timur dengan Format = derajat° menit’ detik”. Data numerik tersebut selanjutnya dijadikan basis data untuk dianalisis lanjut menggunakan *software* ArcGis 10.

## c. Identifikasi bakteri koliform

1 ml air sumur diinokulasi pada media MacConkey dengan cara *streaking* untuk mendapatkan koloni terpisah. Selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Koloni bakteri yang sudah tumbuh kemudian diidentifikasi jenis bakterinya dengan cara pewarnaan gram, dan uji biokimia.

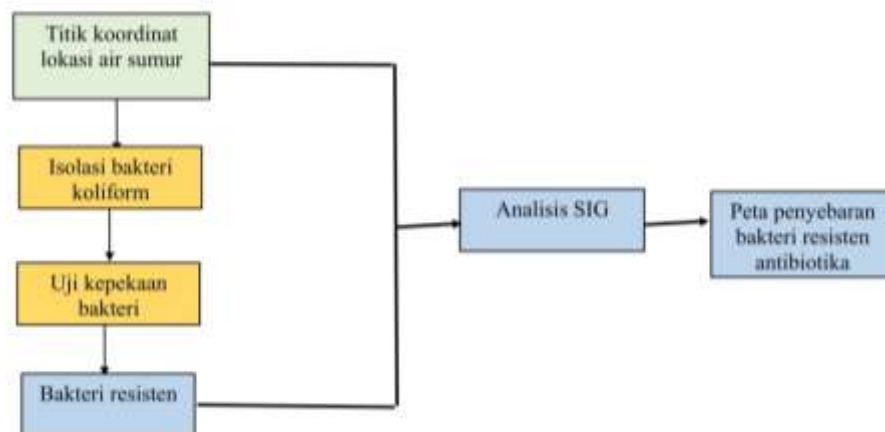
## d. Uji sensitivitas bakteri terhadap berbagai zat antibiotika

- 1) Koloni bakteri pada media BAP diambil dengan menggunakan ose yang telah disterilkan,
- 2) Suspensikan ke dalam 0,5 ml BHI cair dan diinkubasi selama 5-8 jam pada suhu 37° C,
- 3) Suspensi dibuat dengan kekeruhan konsentrasi bakteri  $3 \times 10^8$  CFU/ml,
- 4) Celupkan kapas lidi steril ke dalam suspensi bakteri lalu ditekan-tekan pada dinding tabung, kemudian dioleskan pada permukaan media *Muller Hinton* hingga rata dan biarkan selama 5 menit,
- 5) Letakkan disk antibiotik Ampisilin, Siprofloksasin dan Gentamisin di atas media tersebut, diinkubasi selama 24 jam, suhu 37°C,
- 6) diameter zona radikal diukur dengan menggunakan kaliper.

## Penelitian tahun II

Pemodelan spasial penyebaran bakteri isolat bakteri koliform resisten terhadap antibiotika

Pemodelan dilakukan setelah semua variabel yang signifikan diperoleh untuk seluruh untuk 70 responden lengkap dengan lingkungan abiotik yang mempengaruhi diare



Bagan Penelitian

### **Indikator Capaian Penelitian**

Target indikator dari keberhasilan penelitian tahun ke satu ini antara lain memperoleh sampel air sumur dari penderita diare di Kota Yogyakarta, mengidentifikasi bakteri koliform isolate air, pola kepekaan bakteri koliform isolat air. Proposal penelitian ini akan diajukan ke Komisi Laik Etik Penelitian FKIK UMY untuk mendapatkan *ethical clearance*.

### **Target/ Indikator Keberhasilan Penelitian tahun I**

Beberapa target yang akan dicapai dan menjadi indikator keberhasilan penelitian ini adalah mendapatkan:

- a. 50 sampel air sumur,
- b. identifikasi bakteri koliform isolat air
- c. pola resistensi bakteri koliform isolate air

### **Target/ Indikator Keberhasilan Penelitian tahun II**

Beberapa target yang akan dicapai dan menjadi indikator keberhasilan penelitian ini adalah mendapatkan:

- a. titik koordinat bakteri isolate air resisten antibiotika,
- b. pola penyebaran bakteri isolate air resisten antibiotika
- c. pemetaan bakteri resisten antibiotika di Yogyakarta

Pembagian tugas tim pengusul penelitian:

1. dr.Inayati,M.Kes,Sp.MK (ketua pengusul)  
Tugas: 1) Membuat perijinan  
2) Menyiapkan alat dan bahan penelitian  
3) Menentukan sampel penelitian  
4) Identifikasi bakteri koliform
2. Dr.Dra.Lilis Suryani,M.Kes (anggota pengusul)  
Tugas: 1) menentukan pola kepekaan bakteri koliform isolat air

JADWAL  
Tahun ke-I

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Persiapan: 1. Perijinan ke Dinkes Kota Yogyakarta 2. Perijinan ke Komisi Etik FKIK UMY 3. Persiapan alat dan bahan	■	■										
2	Pelaksanaan: 1. pengambilan sampel air 2. Membuat media dan cat untuk identifikasi bakteri 3. Membuat media dan penentuan pola kepekaan bakteri dengan metode uji sensitivitas			■	■	■	■	■	■	8	9		
4	Pembuatan laporan									■	■		
5	Seminar diseminasi hasil									■	■		

Tahun ke-II

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Persiapan: 1. Persiapan alat dan bahan	■	■										
2	Pelaksanaan: 1. Menentukan titik koordinat bakteri resisten antibiotika 2. Pemetaan bakteri koliform resisten antibiotika			■	■	■	■	■					
3	Analisis data: Analisis bivariat								■	■			
4	Pembuatan laporan								■	■			
5	Submit ke SINTA 1								■	■			



## DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma BC, Rai B. Incidence of multi-drug resistance in *E. coli* strains isolated from three lakes of tourist attraction (Mirik lake, Jorepokhani lake and Nakhapani lake) of Darjeeling Hills, India. *Indian J Fundam Appl Life Sci* 2012;2:108-14.
2. Verma NS, Gupta A, Dubey M, Mahajan S, Sharma R. Resistance status of some pathogenic bacteria isolated from water of Yamuna river in Agra. *Asian J Exp Biol Sci* 2011;2:697-03.
3. Chitanand MP, Kadam TA, Gyananath G, Totewad ND, Balhal DK. Multiple antibiotic resistance indexing of coliforms to identify high risk contamination sites in aquatic environment. *Indian J Microbiology* 2010;50:216-20.
4. Suryani,L., (2019), *The spatial distribution of Escherichia coli in contaminating well water in diarrheae cases*, International Symposium of Engeneering, Technology and Health Science, Juli 2019, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
5. Rather,TA., Hussain,SA., Bhat,SA., Shah,SN., Arshid,S., Shahnawaz,M., (2013), Antibiotic sensitivity of *E. coli* and Salmonella isolated from different water sources in Kashmir, India, *Comp Clin Pathol* 22:729–731, DOI 10.1007/s00580-012-1474-x
6. Taslim, E., dan Maskoen, T.T. (2016). Pola kuman terbanyak sebagai agen penyebab infeksi di intensive care unit pada beberapa rumah sakit di Indonesia. *Anesthesia & Critical Care*. 34 (1): 56-62.
7. Sasongko, H. (2014). Uji resistensi bakteri *Escherichia Coli* dari sungai Boyong kabupaten Sleman terhadap antibiotik amoksisilin, kloramfenikol, sulfametoxasol, dan streptomisin. *Jurnal Bioedukatika*. 2(1): 25-29. doi: 10.26555/bioedukatika.v2i1.4108.
8. Hamida,F., Aliya,Ls., Vilya Syafriana,V., Pratiwi,D., (2019), *Escherichia Coli* Resisten Antibiotik Asal Air Keran Di Kampus ISTN, *Jurnal Kesehatan*12(1). ISSN 1979-7621 (Print). ISSN 2620-7761 (Online).
9. Nisa,EF., (2016), *Gambaran Sensitivitas Berbagai Antibiotika Dan Profil Plasmid Escherichia Coli Isolate Air Sumur Gali Di Desa Ngemplak Kabupaten Pati*, Fakultas Ilmu Keperawatan Dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang.
10. Kusumawardani,A., (2016), *Gambaran Sensitivitas Berbagai Antibiotika Dan Profil Plasmid Escherichia Coli Isolate Air Sumur Gali Di Kabupaten Demak*, Fakultas Ilmu Keperawatan Dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang.
11. Cho S, Hiott LM, Barrett JB, McMillan EA, House SL, Humayoun SB, et al. (2018) Prevalence and characterization of *Escherichia coli* isolated from the Upper Oconee Watershed in Northeast Georgia. *PLoS ONE* 13(5): e0197005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197005>
12. Gerald,TK., Fontaine,O., Bhargava,A., dkk., (2009). Diarrheal Control Priorities Project. Melalui: [http://www.dcp2.org/pubs/DCP/19/\[15/12/2017\]](http://www.dcp2.org/pubs/DCP/19/[15/12/2017]).
13. Magdarina,DA., Soeharno,R., Lesmana,M., dkk., (2005), The burden of diarrhoea, shigellosis, and cholera in North Jakarta, Indonesia: findings from 24 months surveillance. *BMC Infectious Diseases*, 5:89.
14. Adisasmito,W., (2007), Faktor risiko diare pada bayi dan balita di Indonesia: *Systematic Review* Penelitian Akademik Bidang Kesehatan Masyarakat, *Makara, Kesehatan*, 11(1): 1-10.
15. Kemenkes RI., 2011, Situasi diare di Indonesia, Bulletin Jendela Data Dan Info Kesehatan, ISSN 2088.270x.

16. Hannif, Nenny, SM., Susy, K., (2011). Faktor risiko diare akut pada balita, *Berita Kedokteran Masyarakat* 27(1):10-17.
17. Siziya, S., Muula, AS., Rudatsikira, E., (2009), Diarrhoea and acute respiratory infections prevalence and risk factors among under-five children in Iraq. In *Ital J Pediatr* 35: 8.
18. Bozkurt, AI., O'zgu'r, S., O'zc,irpici B., (2003). Association between household conditions and diarrheal diseases among children in Turkey: a cohort study, In *Pediatrics Int.* 45: 443 - 51.
19. Lakshminarayanan, S., Jayalakshmy, R., (2015). Diarrheal diseases among children in India: current scenario and future perspectives, *J Nat Sci Biol Med* 6: 24.
20. Kumar, SG., Subitha, L., (2012). Diarrhoeal diseases in developing countries: a situational analysis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 10: 83-88.
21. Dessalegn, M., Kumie, A., Tefera, W., (2012). Predictors of under-five childhood diarrhea: Mecha District, West Gojam, Ethiopia, In *Ethiop J Heal Dev* 25: 192-200.
22. Bado, AR., Susuman, AS., dan Nebie, EI., (2016), Trends and risk factors for childhood diarrhea in sub-Saharan countries (1990–2013): assessing the neighborhood inequalities, *Global Health Action*, 9:1, 30166, DOI: 10.3402/gha.v9.30166
23. Muluken, D., Abera, K., Worku, T., (2011). Predictors of under five childhood diarrhea: Mecha District, west Gojjam, Ethiopia. In *Ethiop J Health Dev* 25: 192-200.
24. Mitike, G., (2001). Prevalence of acute and persistent diarrhoea in north Gondar zone, Ethiopia. In *East Afr Med J* 78: 433-438.
25. Girma, R., Wondwossen, B., Bishaw, D., Tefer, B., (2008). Environmental determinants of diarrhea among under-five children in Nekemte town, Western Ethiopia, In *Ethiop J Health Sci* 18: 2.
26. Gibru., Gbru T, Tasha M, Kassahun W., (2014). Risk factors of diarrheal disease in under-five children among health extension model and non-model families in Sheko district rural community, Southwest Ethiopia: comparative cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;23(14):395. doi:10.1186/1471-2458-14-395.
27. Mamo, A., Hailu, A., (2014). Assessment of Prevalence and Related Factors of Diarrheal Diseases among Under-Five Year's Children in Debreberhan Referral Hospital, Debreberhan Town, North Shoa Zone, Amhara Region, Ethiopia, In *Open Access Library Journal*; 1 e283. Doi: <http://dx.doi.org/10.4236/oalib.1100283>.
28. Alelign, T., Asegidew, W., Abera, A., (2016). A cross sectional study on the incidence and risk factors of diarrheal illness among children under-five years of age in Debre Berhan Town, Ethiopia. *J Health Med Econ* 2:2.
29. Mbonye, AK., Risk factors for diarrhoea and upper respiratory tract infections among children in a rural area of Uganda. *J Heal Popul Nutr* 22: 52-58.
30. Regassa, G., Birke, W., Deboch, B., Belachew T., (2008). Environmental determinants of diarrhea among under five children in Nekemte town, Western Ethiopia. In *Ethiop J Health Sci* 18: 39-45.
31. Nakawesi, JS., Wobudeya, E., Ndeezi, G., Mworozzi, EA., Tumwine, JK., (2010). Prevalence and factors associated with rotavirus infection among children admitted with acute diarrhea in Uganda. In *BMC Pediatr* 10: 69.
32. Howard, CT., de Pee, S., Sari, M., Bloem, MW., Semba, RD., (2007). Association of diarrhea with anemia among children under age five living in rural areas of Indonesia. In *J Trop Pediatr* 53: 238-244.

33. World Health Organization, (2009), Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. Geneva (CH): World Health Organization. Melalui: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf). [10/01/2018]
34. Sinmegn,MT., Asres,AG., Shimeka,TA., (2014), Determinants of childhood diarrhea among under five children in Benishangul Gumuz Regional State, North West Ethiopia, *BMC Pediatr* 14: 102.
35. Maponga,BA., Chirundu,D., Gombe,NT, Tshimanga,M., Shambira,G., Takundwa,L., (2011). Risk factors for contracting watery diarrhoea in Kadoma City, Zimbabwe, 2011: a case control study, In *BMC Infect Dis* 13: 567.
36. Anteneh,ZA., Andargie,K., dan Tarekegn,M., (2017). Prevalence and determinants of acute diarrhea among children younger than five years old in Jabithennan District, Northwest Ethiopia, *BMC Public Health* 17:99 DOI 10.1186/s12889-017-4021-5
37. Medema,G.J., Payment,P., Dufour,A., Robertson,W., Waite,M., Hunter,P., Kirby,R., Andersson,Y., (2003). Safe drinking water: an ongoing challenge. In: Microbial Safety of Drinking Water: Improving Approaches and Methods (A. Dufour, M.Snozzi,W. Koster, J. Bartram, E. Ronchi & Fewtrell, L. (eds). WHO & OECD, IWA Publishing, London, UK, pp. 11–45.
38. Salem,LMA., dan Metawea,YF., (2013), Detection of some water borne zoonotic pathogens in untreated ground water and its impact on human and animal health in Kalyoubia Province (rural areas), *Glob. Vet.* 10 (6): 669 – 675.
39. ISIRI,(2009); Institute of Standards and Industrial Research of Iran (ISIRI), 2016, Detection and enumeration of coliform organisms in water by multiple tube method. ISIRI NUMBER 3759. Diakses dari [www.isiri.com/](http://www.isiri.com/). [13/01/2018].
40. Rice,EW., Baird,RB., Eaton,AD., Clesceri,LS., (2012). Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 22<sup>nd</sup> ed. American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation, USA: 185 – 214.
41. Nazemi,K., Salari,S., dan Eskandani,MA., 2017. Assessment of the *Escherichia coli* pollution in drinking water and water sources in Sistan, Iran, *Journal of Water Reuse and The Salination*. doi: 10.2166/wrd.2017.146
42. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M (2012) Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti-Infe* 10: 63–73.
43. Yu VL (2011) Guidelines for hospital-acquired pneumonia and health-care-associated pneumonia: a vulnerability, a pitfall, and a fatal flaw. *Lancet Infect Dis* 11: 248–252.
44. Goossens H (2009) Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 15 3:12– 15.
45. Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, et al. (2008) Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med* 168: 2254–2260
46. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, et al. (2012) A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep* 127: 4–22.
47. Wegener HC (2012) Antibiotic resistance—Linking human and animal health, In: Improving food safety through a One Health approach, Washington: National Academy of Sciences, 331– 349.)