

**ANALISIS RASIONALITAS TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIK  
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA DI  
INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM  
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK  
TAHUN 2019**

**(Skripsi)**

**Oleh:  
CINDY IVANA PUTRI**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

**ANALISIS RASIONALITAS TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIK  
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA DI  
INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM  
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK  
TAHUN 2019**

**Oleh  
Cindy Ivana Putri**

**Skripsi  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA FARMASI**

**Pada**

**Program Studi Farmasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

**Judul Skripsi : ANALISIS RASIONALITAS TERAPI ANTIBIOTIK  
EMPIRIK TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN  
PNEUMONIA DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH  
SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK  
TAHUN 2019**

**Nama Mahasiswa : Cindy Ivana Putri**

**No. Pokok Mahasiswa : 1918031029**

**Program Studi : Farmasi**

**Fakultas : Kedokteran**

**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**



**apt. M. Fitra Wardhana S, M.Farm**

**NIP. 231804880519101**



**Femmy Andrifianie, M.Farm**

**NIP. 199009222022032013**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M. Kes**

**NIP. 197206281997022001**

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua : **apt. M. Fitra Wardhana S, M.Farm**



Sekretaris : **Femmy Andrifianie, M.Farm**



Penguji

Bukan Pembimbing: **apt. Muhammad Iqbal, M. Sc**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M. Kes**

NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 08 Februari 2023

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul "**ANALISIS RASIONALITAS TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIK TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2019**" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 08 Februari 2023

Pembuat Pernyataan



**Cindy Ivana Putri**

**NPM. 1918031029**

## **RIWAYAT HIDUP**

Cindy Ivana Putri lahir di Padang pada tanggal 16 Juni 2000. Penulis lahir dari pasangan Bapak Afrizaldi dan Ibu Limpah Wati dan merupakan anak kedua dari tiga bersaudara yakni, Monica Ivana Putri dan Salsabila Ivana Putri. Penulis memiliki riwayat Pendidikan sebagai berikut: SDN 01 Guguak VIII Koto sejak tahun 2006 kemudian melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMP 2 Guguak VIII Koto pada tahun 2012 dan lulus pada tahun 2015. Di tahun yang sama, penulis melanjutkan sekolah menengah atas di SMAN 1 Payakumbuh dan lulus tiga tahun berikutnya. Penulis diterima menjadi mahasiswa baru di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019.

Penulis menjalani masa kuliah dengan aktif dalam beberapa perlombaan dan organisasi. Penulis berkesempatan menjadi juara 2 pada perlombaan film pendek Pharmalation yang diadakan oleh Farmasi Universitas Lampung tahun 2021. Penulis diberi kesempatan untuk dapat bergabung di organisasi intra kampus yaitu Badan Eksekutif Mahasiswa FK Unila selama dua tahun sebagai staff dan staff khusus dinas pengabdian masyarakat. Penulis juga menjadi bagian di organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Unila selama 2 tahun sebagai staff dan wakil kepala departemen kajian strategis dan advokasi. Berbagai penghargaan penulis dapatkan selama bergabung di Himpunan Mahasiswa Farmasi Unila diantaranya, staff departemen kajian strategis dan advokasi terbaik tahun 2021 dan wakil departemen terbaik tahun 2022.

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

-Bismillahirrahmanirrahim-

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۖ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۗ

5. Maka, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan
  6. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan
- QS. Al-Insyirah: 5-6

*Sebuah persembahan sederhana untuk orang  
yang paling aku sayangi;  
Mama, Papa, Nenek, Kakak, dan Adek*

-Indy-

## SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Analisis Rasionalitas Terapi Antibiotik Empirik Terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Abdul Moeloek Tahun 2019”**. Shalawat beserta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM. sebagai Rektor Universitas Lampung;
2. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. apt. M. Fitra Wardhana S., S.Farm., M.Farm. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Femmy Andrifianie, S. Farm., M. Farm selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;



6. apt. Muhammad Iqbal, S. Farm., M.Sc selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;
7. apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Farm selaku Pembimbing Akademik yang telah banyak memberikan saran akademik dan nasihat selama masa perkuliahan di program studi farmasi hingga akhir semester ini;
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
9. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi ini;
10. Seluruh staf bidang Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu proses administratif perizinan selama melakukan penelitian;
11. Seluruh staf Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu proses pengumpulan data selama penelitian berlangsung;
12. Papa dan Mama tercinta atas doa, dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah menguatkan dan menjadi orang tua yang sangat baik, perhatian, selalu siap siaga dalam memenuhi kebutuhan penulis serta menjadi *support system* terbaik bagi penulis;
13. Nenek Mama, mak etek, Kak Monica, adek dan Amora, yang senantiasa membantu, bersedia penulis *video call* hampir setiap hari dikala penulis rindu suasana di rumah, menjadi pendengar yang sangat baik dan penghibur dikala sedih bagi penulis;
14. Seluruh keluarga besar Malika di Payakumbuh yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk tidak menyerah terhadap susahnya pendidikan tinggi;

15. Sahabat-sahabat sejawat, Nanda, Farras, Lyan, Acol, Era, Mutiara, Ayu, Fredison dan Winda, yang selalu memberikan motivasi, bantuan kepada penulis dan telah menjadi sahabat terbaik sekaligus keluarga selama di sini. Terimakasih telah menjadi teman curhat, teman main, teman belajar dan teman terbaik hingga kita bersama-sama berada sampai di tahap ini;
16. Teman-teman bintang seminung, Nanda, Arini dan Regi, yang sudah menemani kehidupan penulis 24/7, teman suka dan duka, teman makan, teman kos, teman curhat, yang selalu siap untuk dihubungi ketika penulis butuhkan, selalu siap untuk menemani penulis dalam masa pengerjaan skripsi hingga selesai, selalu memberikan kontribusi terbaik dari segi doa, perhatian, dan dukungan kepada penulis. Terimakasih telah menjadi sahabat terbaik selama ini;
17. Teman-teman, Zira, Hana, Jeje, Rio, Dodot dan Thareq, terimakasih atas kehadiran kalian dalam perjalanan kuliah ini. Terimakasih atas semua cerita menyenangkan bersama yang kita lalui dan membuat penulis dapat melepaskan sejenak semua masalah, serta beban yang ada saat bertemu kalian.
18. Teman-teman KKN Pinang Jaya dan KKN Kemiling, terimakasih telah menambahkan cerita seru dan menyenangkan selama 40 hari di perjalanan studi penulis selama ini bersama kalian;
19. DPA Duodenum dan Cochlea, terima kasih sudah menjadi keluarga pertama terbaik di FK Unila, pemberi solusi untuk setiap kendala yang dialami oleh penulis selama berkuliah di FK Unila;
20. Keluarga Ligamentum-Ligand, angkatan 2019, terima kasih untuk setiap tahun-tahun di FK Unila yang dilalui bersama dan akan terkenang oleh penulis, semoga kita sukses selalu;
21. BEM FK dan HIMAFARSI Unila, yang telah memberikan ilmu dalam organisasi dan kenangan yang indah dalam perjuangan mahasiswa;

22. Departemen KASTRAD yang telah memberikan banyak pelajaran, saling membantu, dan dukungan yang luar biasa hingga penulis sampai pada titik ini;
23. Dinas Pengabdian Masyarakat terimakasih untuk semua *support* dan semangat yang selalu diberikan kepada penulis;
24. Seluruh kakak tingkat, adik tingkat, dan teman-teman yang telah menjadi teman baik dan membantu penulis selama di Fakultas Kedokteran serta memberikan dukungan dan motivasi selama ini;
25. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 08 Februari 2023

Penulis,

Cindy Ivana Putri

## ABSTRACT

### RATIONALITY ANALYSIS OF EMPIRIC ANTIBIOTIC THERAPY ON CLINICAL OUTCOMES OF PNEUMONIA INPATIENTS IN THE DR. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL IN 2019

Oleh

CINDY IVANA PUTRI

**Background:** Pneumonia is an inflammation that occurs in the alveoli of the lungs as a response to infections caused by bacteria, viruses and fungi. Most cases of pneumonia are treated empirically with broad-spectrum antibiotics. This therapy has a risk of resistance and failure of therapy due to irrational use. The purpose of this study was to determine the relationship between rational use of antibiotics and patient clinical outcomes based on the Gyssens method.

**Method:** This type of research is analytic observational with a cross-sectional approach. The sample in this study consisted of 67 pneumonia patients with medical record code ICD X J18.0 at the inpatient installation of RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2019. Data was collected using a purposive sampling method. Evaluation of antibiotics was carried out qualitatively and reviewed based on the literature using the Gyssens method. Data analysis used the Chi-Square test which was presented in tabular form.

**Results:** The results of the bivariate statistical analysis showed that there was a significant relationship between the rationality of using antibiotics for clinical patients outside of pneumonia at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2019 with a p-value of 0.016.

**Conclusions:** There is a rational relationship between the use of antibiotics and the clinical outcomes of pneumonia patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2019.

**Keywords:** Empirical antibiotic, Pneumonia, Gyssens, Clinical Outcome

## ABSTRAK

### ANALISIS RASIONALITAS TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIK TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2019

Oleh

CINDY IVANA PUTRI

**Latar Belakang:** Pneumonia adalah peradangan yang terjadi pada alveolus paru-paru sebagai bentuk respon terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus dan jamur. Sebagian besar kasus pneumonia diberikan terapi empirik dengan antibiotik spektrum luas. Terapi ini memiliki risiko terjadinya resistensi dan kegagalan terapi karena penggunaan yang tidak rasional. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis pasien berdasarkan metode Gyssens.

**Metode:** Jenis penelitian adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel dalam penelitian ini terdiri dari 67 pasien pneumonia dengan kode rekam medis ICD X J18.0 di instalasi rawat inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019. Pengambilan data dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Evaluasi antibiotik dilakukan secara kualitatif dan dikaji berdasarkan literatur dengan metode Gyssens. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* yang disajikan dalam bentuk tabel.

**Hasil:** Hasil analisis statistik bivariat menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019 dengan nilai *p-value* 0,016.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019.

**Kata Kunci:** Antibiotik empirik, Pneumonia, Gyssens, Luaran Klinis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>2</b>
1.1. Latar Belakang .....	2
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Bagi Peneliti .....	6
1.4.2. Bagi Institusi Kesehatan .....	6
1.4.3. Bagi Institusi Pendidikan.....	6
1.4.4. Bagi Masyarakat .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1. Pneumonia.....	7
2.1.1. Definisi dan Klasifikasi .....	7
2.1.2. Patogenesis .....	9
2.1.3. Epidemiologi .....	11
2.1.4. Etiologi .....	13
2.1.5. Faktor Risiko .....	15
2.1.6. Penegakan Diagnosis .....	16
2.1.7. Penatalaksanaan Pneumonia.....	18
2.2. Antibiotik .....	21
2.2.1 Definisi Antibiotik.....	21
2.2.2 Golongan Antibiotik .....	21
2.2.3 Terapi Antibiotik Empirik Pada Pneumonia .....	23
2.2.4 Mekanisme resistensi antibiotik .....	27
2.3. Luaran Klinis Pasien Pneumonia .....	28
2.4. Evaluasi Terapi Antibiotik Empirik .....	30
2.5. Kerangka Teori.....	36
2.6. Kerangka Konsep .....	37
2.7. Hipotesis.....	37

<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>38</b>
3.1. Desain Penelitian .....	38
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	38
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	38
3.3.2. Sampel .....	38
3.3.3. Besar Sampel Populasi dan Cara Pengambilan Sampel .....	39
3.4. Identifikasi Variabel .....	41
3.4.1. Variabel Bebas .....	41
3.4.2. Variabel Terikat .....	41
3.5. Definisi Operasional .....	41
3.6. Instrumen dan Prosedur Penelitian .....	42
3.6.1. Jenis dan Teknik Pengambilan Data .....	42
3.6.2. Instrumen Penelitian .....	42
3.6.3. Prosedur Penelitian .....	42
3.7. Diagram Alir Penelitian .....	43
3.8. Pengolahan dan Analisis Data .....	43
3.8.1. Pengolahan Data .....	43
3.8.2. Analisis Data .....	44
3.9. Etika Penelitian .....	45
 <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	 <b>46</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	46
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	46
4.1.2. Profil Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia .....	48
4.1.3. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empirik dengan Metode Gyssens ....	49
4.1.4. Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia .....	51
4.2. Pembahasan .....	52
4.2.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	52
4.2.2. Profil Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia .....	54
4.2.3. Evaluasi Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gyssens .....	56
4.2.3.1. Kategori VI .....	57
4.2.3.2. Kategori V .....	57
4.2.3.3. Kategori IVA .....	57
4.2.3.4. Kategori IVB .....	59
4.2.3.5. Kategori IVC .....	59
4.2.3.6. Kategori IVD .....	59
4.2.3.7. Kategori IIIA .....	59
4.2.3.8. Kategori IIIB .....	60
4.2.3.9. Kategori IIA .....	61
4.2.3.10. Kategori IIB .....	63
4.2.3.11. Kategori IIC .....	64

4.2.3.12. Kategori I .....	64
4.2.3.13. Kategori 0.....	65
4.2.4. Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia.....	65
4.3. Keterbatasan Penelitian .....	67
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>68</b>
5.1. Simpulan.....	68
5.2. Saran.....	69
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>70</b>



**DAFTAR TABEL**

	<b>Halaman</b>
<b>Tabel 1.</b> Klasifikasi jenis pneumonia .....	8
<b>Tabel 2.</b> Patogen yang umum menyebabkan pneumonia .....	13
<b>Tabel 3.</b> Dosis antibiotik selama masa terapi pneumonia bakteri .....	26
<b>Tabel 4.</b> Definisi operasional.....	41
<b>Tabel 5.</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	47
<b>Tabel 6.</b> Profil Penggunaan Antibiotik Empirik pada Pasien Pneumonia.....	48
<b>Tabel 7.</b> Antibiotik Empirik yang Dievaluasi dengan Metode Gyssens .....	49
<b>Tabel 8.</b> Hasil evaluasi rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik Berdasarkan Metode Gyssens .....	50
<b>Tabel 9.</b> Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik terhadap Luaran Klinis Pasien .....	51

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
<b>Gambar 1.</b> Mekanisme infeksi pada saluran pernapasan.....	10
<b>Gambar 2.</b> Patogen pada <i>Hospital-Acquired Pneumonia</i> .....	12
<b>Gambar 3.</b> Tes mikrobiologi pada pasien pneumonia .....	17
<b>Gambar 4.</b> Penatalaksanaan <i>Community-acquired pneumonia</i> .....	19
<b>Gambar 5.</b> Target kerja antibiotik terhadap bakteri.....	23
<b>Gambar 6.</b> Algoritma penilaian kualitatif Gyssens .....	32
<b>Gambar 7.</b> Kerangka Teori Penelitian .....	36
<b>Gambar 8.</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	37
<b>Gambar 9.</b> Diagram alir penelitian .....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Surat Izin Pre Survey Penelitian

**Lampiran 2.** Surat Izin Penelitian

**Lampiran 3.** Surat Persetujuan Etik

**Lampiran 4.** Dokumentasi Pengambilan Data di Instalasi Rekam Medik RSUD  
Dr. H. Abdul Moeloek

**Lampiran 5.** Data Pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap Bagian Penyakit  
Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

**Lampiran 6.** Hasil Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik pada  
Pasien Pneumonia

**Lampiran 7.** Hasil Uji Statistik *Chi-Square*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Alveolus yang terdapat di paru-paru berperan sebagai tempat pertukaran oksigen (O<sub>2</sub>) dan karbondioksida (CO<sub>2</sub>). Tempat ini nantinya akan terisi oleh udara pada saat bernapas. Namun berbeda halnya dengan orang yang menderita pneumonia, alveolus akan dipenuhi oleh nanah dan cairan, yang membuat pernapasan tidak normal dan membatasi asupan oksigen (Millet *et al.*, 2013). Pneumonia adalah peradangan yang terjadi pada alveolus sebagai bentuk respon terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus dan terkadang juga dapat disebabkan oleh jamur. Pneumonia lebih rentan terjadi pada lanjut usia, anak-anak, orang yang sudah mempunyai riwayat penyakit paru kronis lainnya, orang dengan gizi buruk, kekebalan tubuh yang lemah, merokok, dan orang yang belum melakukan vaksin influenza tahunan (Metlay *et al.*, 2019).

Abad ke-19 sebelum ditemukannya antibiotik, pneumonia merupakan salah satu penyakit serius dengan angka kematian tinggi dan sering terjadi pada pasien lanjut usia. Pneumonia, bersama dengan influenza, menempatkan posisi ke-8 sebagai penyebab kematian terbesar di Amerika Serikat. Pasien lanjut usia yang berusia di atas 65 tahun memberikan persentase kematian sebesar 2,3% (Henig dan Kaye, 2017). Di Amerika, pneumonia termasuk ke dalam lima besar penyebab kematian pada populasi geriatri dengan angka kejadian mencapai 25-44 kasus per 1000 penduduk setiap tahunnya (Putri dan Hasan, 2014).

Pneumonia merupakan salah satu dari 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit, dengan proporsi kasus 53,95% laki-laki dan 46,05% perempuan (Kemenkes RI, 2013). Pada tahun 2018, pneumonia di Indonesia mengalami kenaikan dari tahun sebelumnya dengan prevalensi sebesar 4,1% dan jumlah penderita pneumonia sebanyak 1.017.290 jiwa (Kemenkes RI, 2018). Provinsi Lampung memiliki jumlah rata-rata prevalensi 3,44% untuk semua umur yang menderita pneumonia, daerah yang menyumbang persentase terbanyak yaitu Kabupaten Pesawaran sebesar 7,63% dan Kota Bandar Lampung sebesar 6,3% (Kemenkes RI, 2018).

Terapi yang diberikan pada pasien pneumonia adalah terapi antibiotik yang efektif terhadap bakteri, virus ataupun jamur. Sebagian besar kasus pneumonia diberikan terapi secara empirik dengan menggunakan antibiotik spektrum luas (antibiotik empirik) (Metlay *et al.*, 2019). Namun, pemberian terapi antibiotik empirik dapat menimbulkan masalah terapi berupa risiko terjadinya resistensi dan kegagalan terapi dalam penggunaan antibiotik spektrum luas (Mackenzie, 2016).

Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk meminimalisir terjadinya resistensi dan kegagalan terapi dalam penggunaan antibiotik empirik adalah dengan penggunaan antibiotik yang rasional. Penggunaan antibiotik yang rasional diharapkan dapat meningkatkan luaran klinis (*outcome* terapi) yang baik dan membatasi laju resistensi bakteri. Dalam menentukan kerasionalan terapi, perlu dilakukan evaluasi terhadap penggunaan antibiotik tersebut (Rodrigues, 2017). Algoritma pendekatan evaluasi kualitatif yang dapat dilakukan dalam menilai kerasionalan terapi antibiotik empirik adalah pendekatan dengan algoritma Gyssens (Gyssens, 2005).

Penggunaan antibiotik empirik yang tidak rasional perlu dikelompokkan berdasarkan alasan mengapa regimen antibiotik tersebut dikatakan tidak rasional dengan menggunakan metode Gyssens. Pengelompokan ini dapat dijadikan sebagai acuan dalam memperbaiki kesalahan dan kegagalan terapi

antibiotik yang terjadi (Gyssens, 2011). Selain itu, evaluasi Gyssens ini diharapkan dapat dijadikan acuan untuk menurunkan biaya terapi tanpa mengurangi kualitas pengobatan. Metode Gyssens telah digunakan secara luas di berbagai negara untuk mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik (Gyssens, 2005).

Pasien pneumonia yang telah diberikan terapi antibiotik empirik harus selalu dimonitoring beberapa tanda dan gejala klinisnya. Setelah dilakukan pemantauan kondisi klinis, maka, pasien dapat dikategorikan berdasarkan baik atau tidaknya luaran klinis terapinya (DiPiro *et al.*, 2008). Apabila kondisi klinis pasien sudah membaik maka, tidak diperlukan penambahan regimen terapi antibiotik terapi. Luaran klinis pasien yang membaik sangat erat kaitannya dengan kerasionalan terapi antibiotik empirik yang dilakukan (Lee *et al.*, 2018).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi dan melihat hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Data penelitian yang digunakan peneliti adalah data pasien tahun 2019, dimana di tahun tersebut belum terjadi pandemi COVID-19. Hal ini bertujuan untuk meminimalisir terjadinya bias hasil penelitian karena pneumonia dan COVID-19 memiliki target organ yang sama yaitu organ pernapasan.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka, rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Bagaimana gambaran terapi antibiotik empirik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019?
2. Bagaimana hasil evaluasi dengan metode Gyssens dari terapi antibiotik empirik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019?
3. Apakah terdapat hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dan mengetahui hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini, diantaranya :

1. Untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik empirik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019.
2. Untuk mengetahui hasil evaluasi dengan metode Gyssens dari penggunaan antibiotik empirik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019.
3. Untuk mengetahui hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi Peneliti**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan ilmu pengetahuan peneliti, khususnya dalam hal penggunaan obat antibiotik empirik yang rasional pada pasien pneumonia.

### **1.4.2. Bagi Institusi Kesehatan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai bahan evaluasi dan pedoman dalam penyusunan kebijakan penggunaan obat antibiotik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

### **1.4.3. Bagi Institusi Pendidikan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai referensi penelitian studi rasionalitas penggunaan antibiotik empirik dan hubungannya terhadap luaran klinis pada terapi pneumonia.

### **1.4.4. Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan penggunaan antibiotik empirik yang rasional sehingga mengurangi risiko terjadinya resistensi pada pasien pneumonia.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Pneumonia**

##### **2.1.1. Definisi dan Klasifikasi**

Pneumonia adalah infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme di ruang alveolar terkhususnya pada saluran pernapasan bawah. Faktor fisiologis tubuh yang menjadi *host* bakteri memiliki peranan penting dalam manifestasi dan manajemen pneumonia. Pneumonia yang terjadi pada tubuh *host* dengan sistem imun yang lemah biasanya memerlukan pengobatan yang berbeda (Lim, 2022). Orang yang paling rentan terhadap infeksi ini adalah pasien usia lanjut dan pasien dengan penyakit penyerta. Diagnosis pneumonia yang terjadi di saluran pernapasan bawah penting dilakukan karena memerlukan penanganan dan tindak lanjut yang spesifik pada pasien lanjut usia (Htun *et al.*, 2019).

Jenis bakteri yang paling umum menyebabkan pneumonia adalah *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokus) terutama pada pneumonia yang didapat dari komunitas. Bakteri ini telah menjadi perhatian dunia karena termasuk ke dalam salah satu dari 9 bakteri dengan laporan kejadian resistensi terhadap antibiotik yang paling tinggi (World Health Organization, 2014). Pneumonia dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasi pasien memperoleh infeksi dari patogen penyebab pneumonia, tingkat kekebalan tubuh pasien dan jenis patogen yang meninfeksi. Pengelompokan yang paling umum dilakukan oleh tenaga kesehatan adalah berdasarkan lokasi pasien memperoleh infeksi (Lim, 2022).

Infeksi yang timbul di lingkungan rumah sakit melibatkan lebih banyak patogen yang resisten terhadap obat dibandingkan dengan infeksi yang timbul di masyarakat (komunitas). Klasifikasi jenis pneumonia dijelaskan dalam Tabel 1.

**Tabel 1.** Klasifikasi jenis pneumonia

Klasifikasi	Keterangan
<b>A. Berdasarkan lokasi</b>	
1. <i>Community-acquired pneumonia</i> (CAP)	Infeksi yang diperoleh dari komunitas/masyarakat
2. <i>Hospital-acquired pneumonia</i> (HAP)	Infeksi didapat setelah >48 jam dirawat di rumah sakit atau pada seseorang yang baru saja keluar dari rumah sakit (dalam 7 hari)
3. <i>Ventilator-acquired pneumonia</i> (VAP)	Infeksi didapat oleh pasien di ICU ( <i>Intensive Care Unit</i> ) dan ventilasi mekanik selama >48 jam
<b>B. Berdasarkan kekebalan tubuh</b>	
1. <i>Immunocompetent</i>	Tidak ada disfungsi kekebalan tubuh
2. <i>Immunocompromised</i>	Terjadi disfungsi kekebalan tubuh
<b>C. Berdasarkan jenis patogen</b>	
1. Virus	
2. Bakteri	Klasifikasi ini bergantung pada mikrobiologi definitif pada saat diagnosis
3. Fungi	
4. Mikobakterial	
5. Parasit	

Sumber : (Lim, 2022)

*Community-acquired pneumonia* (CAP) merupakan salah satu jenis pneumonia yang memiliki angka kematian mencapai 48% dan paling umum menyebabkan kematian pada pasien dengan penyakit infeksi berat. Faktor inflamasi yang berkaitan dengan prognosis CAP, yaitu interleukin, faktor nekrosis tumor, *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin, dan kortisol. Terdapat beberapa faktor yang telah terbukti mempengaruhi kematian pada pasien CAP berat, yaitu usia, komorbiditas, keparahan pneumonia, adanya bakteremia, dan kadar serum faktor inflamasi (Lu *et al.*, 2019). Jenis kelamin laki-

laki dan merokok juga telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk CAP pada orang dewasa yang lebih tua (Henig dan Kaye, 2017).

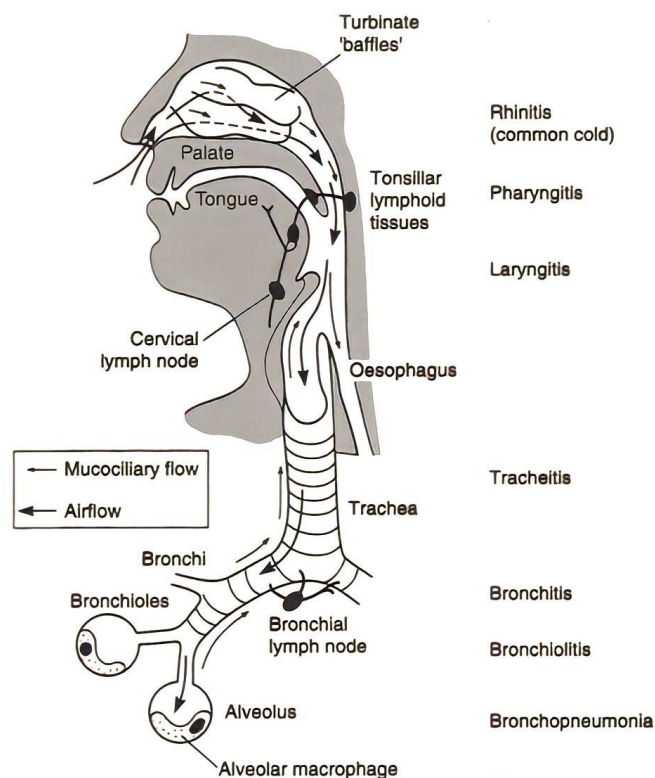
*Hospital-acquired pneumonia* (HAP) disebut juga dengan pneumonia nosokomial yang merupakan infeksi pneumonia dimana mikroorganisme penyebab HAP berasal dari rumah sakit setelah lebih dari 48 jam dirawat. Sedangkan pneumonia yang terjadi setelah melakukan perawatan di rumah sakit selama lebih dari 48 sampai 72 jam dan melakukan intubasi endotrakeal merupakan *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) (Lim, 2022). VAP mewakili sekitar 70% hingga 80% dari semua kasus HAP yang didapat di ICU. Diagnosis pneumonia nosokomial biasanya ditegakkan setelah adanya infiltrat baru pada radiografi dada, demam, status pernapasan yang memburuk, dan munculnya sekret pernapasan yang kental (Cilloniz *et al.*, 2016).

### **2.1.2. Patogenesis**

Infeksi yang disebabkan oleh patogen penyebab pneumonia diawali dengan mikroorganisme masuk ke saluran pernapasan bagian bawah melalui beberapa jalur yaitu :

1. Mikroorganisme masuk ke dalam saluran pernapasan dalam bentuk partikel aerosol.
2. Melalui aliran darah dari bagian ekstrapulmoner.
3. Kolonisasi di permukaan mukosa.
4. Aspirasi dari orofaringeal juga dapat menyebabkan masuknya aerosol mikroorganisme yang biasanya menginfeksi orang sehat ataupun sakit pada saat mereka tidur. Sehingga saluran pernapasan bagian bawah dan alveoli yang steril menjadi terkontaminasi (DiPiro *et al.*, 2008).

Pada saat paru-paru dalam keadaan optimal maka, mikroorganisme yang masuk dapat dibersihkan dari daerah tersebut sebelum infeksi terjadi. Faktor yang mempengaruhi kontaminasi ini adalah perubahan sensorium dan gangguan neuromuskular sehingga meningkatkan ukuran inokulum yang dikirim ke saluran pernapasan bagian bawah, sehingga merusak mekanisme pertahanannya. Infeksi paru-paru yang disebabkan oleh bakteri akan menekan aktivitas antibakteri paru-paru dengan merusak makrofag alveolar (Henig dan Kaye, 2020). Kemudian terjadi respon infeksi di paru-paru berupa munculnya cairan edema yang kaya akan protein. Alveolar akan dipenuhi oleh cairan yang berisi eritrosit, leukosit dan fibrin sehingga mengakibatkan kapiler-kapiler di alveolar melebar (Hooven dan Polin, 2020). Mekanisme infeksi pada saluran pernapasan dijelaskan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Mekanisme infeksi pada saluran pernapasan (Mims dan Nash, 2000)

Pasien geriatri mempunyai gangguan refleks, muntah, sistem kekebalan tubuh melemah, gangguan pada pengaturan suhu tubuh dan kelainan kardiopulmoner yang menurunkan fungsi jantung dan paru-paru. Limfosit B sangat mempengaruhi sistem imunitas humoral sedangkan pada pasien geriatri, mereka memiliki banyak gangguan sistemik yang dapat mengganggu fungsi limfosit B sehingga mengganggu produksi antibodi. Sehingga rentan terjadinya infeksi pneumonia karena fungsi normal antibodi tubuh yang menurun. Manifestasi klinis akan muncul ketika patogen sampai di alveolus dan mengaktifkan mediator proinflamasi sehingga melepaskan respon inflamasi (Putri dan Hasan, 2014).

### 2.1.3. Epidemiologi

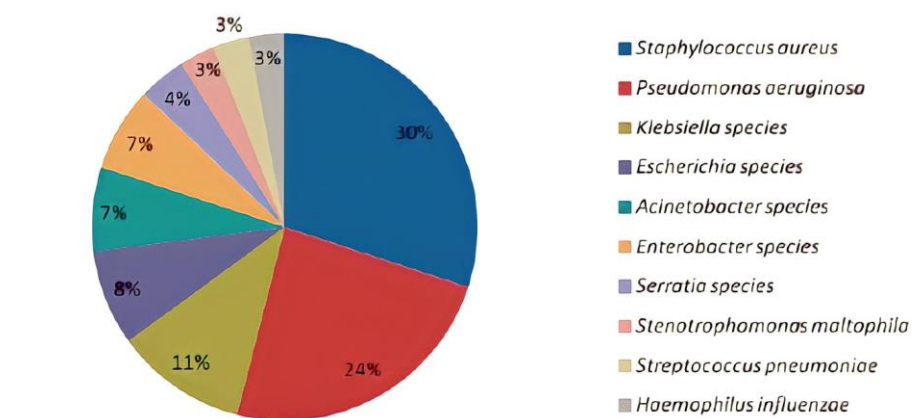
Angka kejadian tahunan pneumonia pada pasien geriatri diperkirakan mencapai 25 - 44 kasus per 1000 penduduk dan hampir lima kali lebih besar daripada pasien dewasa muda yang dirawat inap (Putri & Hasan, 2014). Tingkat kematian untuk *Community-acquired pneumonia* (CAP) sangat bervariasi dari satu negara ke negara lain, kematian yang terjadi akibat infeksi saluran pernapasan bagian bawah mulai dari <1% hingga dilaporkan bahwa infeksi sebagai penyebab kematian kedua yang paling umum terjadi. Diagnosis mikroba pneumonia yang spesifik membutuhkan waktu yang cukup lama dan hanya terhitung kurang dari 50% kasus sedangkan keterlambatan terapi dapat menyebabkan keparahan infeksi (Cilloniz *et al.*, 2016).

Pada sekitar 6% kasus CAP, terdapat patogen *Multidrug-Resistant* (MDR) yang terlibat, terutama pada bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa*. Adanya kavitas pada paru-paru pasien dengan pneumonia merupakan karakteristik yang sering terjadi pada *Community acquired-methylcillin resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) (Cilloniz *et al.*, 2016). Di Inggris terjadi peningkatan

jumlah kejadian CAP yang membutuhkan rawat inap sebesar 34% dari tahun 1998 hingga 2005. Sedangkan di AS pada tahun 2001 hingga 2014 terjadi penurunan kasus CAP dengan rawat inap pada pasien lanjut usia. Di Eropa tingkat kematian untuk pasien CAP rawat inap sekitar 5-20% dan pasien yang dirawat di ICU sebesar 20-30% (Lim, 2022).

*Hospital-acquired pneumonia* (HAP) merupakan infeksi nosokomial tersering kedua setelah infeksi saluran kemih. Terdapat 5-20 kasus per 1000 penerimaan rumah sakit (Fillit & Rockwood, 2017). Pasien HAP di ICU lebih banyak jika dibandingkan dengan pasien di bangsal umum, yaitu sebesar 65%. Risiko paling tinggi terhadap HAP terjadi pada kelompok pasien lanjut usia, pasien yang menjalani operasi dan pasien dengan *immunocompromised*. Tingkat kematian pada pasien HAP mencapai 70% karena mereka sudah mengalami sakit parah dengan berbagai komorbid (Lim, 2022).

Tes mikrobiologi dapat dilakukan untuk mengetahui jenis patogen yang menyebabkan infeksi. Patogen yang paling sering diidentifikasi pada pasien dengan *Hospital-Acquired Pneumonia* dijelaskan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Patogen pada *Hospital-Acquired Pneumonia* (Cilloniz *et al.*, 2016)

#### 2.1.4. Etiologi

Terdapat beberapa jenis patogen penyebab pneumonia, mulai dari bakteri, virus, jamur hingga parasit. Faktor-faktor penyebab yang dapat dimodifikasi berupa, perubahan dalam tingkat sistem imun, paparan lingkungan/patogen tertentu dan paparan antibiotik yang sebelumnya pernah dipakai dapat memperpanjang masa infeksi (Lim, 2022). Patogen yang biasanya menyebabkan pneumonia dijelaskan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Patogen yang umum menyebabkan pneumonia

1. <i>Community acquired pneumonia</i> (CAP)	
Bakteri	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Virus	Virus Influenza <i>Respiratory Syncytial virus</i> Coronavirus Rhinovirus <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pada daerah endemik TB)
Lainnya	
2. <i>Hospital-acquired pneumonia</i> selain patogen yang terlibat dalam CAP.	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Methicillin-resistant
3. Pasien dengan <i>immunocompromised</i> , selain patogen yang terlibat dalam CAP dan HAP	
Fungi	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>
Virus	Cytomegalovirus
Parasit	Herpes
Bakterial	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Mikobakterial	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Bacterial Nocardia asteroides</i>

Sumber : (Lim, 2022).

Terdapat beberapa kelompok jenis patogen yang dapat menyebabkan pneumonia, yaitu :

1. Pneumonia oleh Virus

Seperti yang telah dijelaskan di atas banyak virus yang menyebabkan pneumonia dan pada kondisi pernapasan akut hampir setengah pasien yang dirawat di rumah sakit yang disebabkan oleh virus. Influenza juga merupakan faktor penyebab terjadinya superinfeksi bakteri pada pasien pneumonia. Pada pasien lanjut usia dengan umur >65 tahun dan mempunyai kelainan *cardiopulmonary* akan berisiko menyebabkan terjadinya komplikasi dan bahkan kematian akibat virus influenza. Oleh karena itu perlu dilakukan tes antigen terhadap influenza A dan B untuk nantinya dapat dijadikan acuan dalam inisiasi pengobatan (Linn *et al.*, 2009).

2. Pneumonia oleh Bakteri

Bakteri gram positif merupakan patogen yang paling sering menyebabkan pneumonia, yaitu bakteri streptokokus dan stafilokokus. Sedangkan *Legionella* sp merupakan patogen dengan persentase kecil dalam menyebabkan pneumonia. *Mycobacterium tuberculosis* dengan basil pewarnaan tahan asam, sering menyebabkan pneumonia terutama di Amerika Serikat. Biasanya bakteri gram positif dan gram negatif biasanya menunjukkan gambaran klinis yang serupa. Pewarnaan gram dari sampel dahak ekspektorasi menunjukkan banyak sel polimorfonuklear yang berarti terjadinya pertumbuhan bakteri penyebab pneumonia. Tes laboratorium seperti itu biasanya kurang sensitif atau spesifik sehingga perlu dilakukan kultur darah pada saat mengidentifikasi jenis patogen apa yang menyebabkan pneumonia (DiPiro *et al.*, 2008).



### 2.1.5. Faktor Risiko

Menurut Almirall *et al.*, (2017) terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi pemicu pneumonia, yaitu :

#### 1. Faktor Sosiodemografi dan Gaya Hidup

Faktor risiko pada *Community-acquired pneumonia* (CAP) berupa, usia, merokok, status gizi yang buruk, dan paparan lingkungan yang terkontaminasi logam, debu dan asap. Tidak ditemukan kesimpulan yang pasti yang terhadap perbedaan jenis kelamin dan kelebihan berat badan pada populasi orang dewasa secara keseluruhan.

#### 2. Komorbiditas atau Kondisi Klinis

Pada pasien yang mempunyai komorbid seperti, gangguan fungsional, PPOK/bronkitis kronis, asma, riwayat CAP, dan penyakit orodental dan/atau periodontal menjadi faktor risiko yang dapat mengakibatkan CAP. Kemudian sebuah studi juga melaporkan bahwa infeksi saluran pernapasan atas juga menjadi faktor risiko yang mungkin pada CAP.

#### 3. Faktor Terapi

Pengobatan immunosupresif, penggunaan steroid oral, dan penghambat pompa proton atau penghambat reseptor H2 dapat menjadi faktor risiko untuk CAP. Penggunaan antibiotik untuk alasan apapun sebelum Vaksin CAP dan influenza tidak berpengaruh terhadap risiko CAP.

Faktor risiko yang menyebabkan pasien lanjut usia lebih mudah terserang patogen pneumonia, yaitu riwayat komorbiditas, kondisi imunitas yang melemah dan faktor usia yang menyebabkan penurunan beberapa fungsional tubuh. Penurunan fungsional paru-paru dalam melawan patogen pneumonia yang masuk sampai ke alveolus sehingga menyebabkan pneumonia

dan peningkatan resistensi saluran napas terhadap infeksi (Putri dan Hasan, 2014).

#### 2.1.6. Penegakan Diagnosis

Gejala yang pada umumnya dialami oleh pasien dengan pneumonia berupa, gangguan pernapasan khususnya batuk, sesak napas adanya produksi sputum dan nyeri dada. Pasien juga dapat merasakan gejala sistemik, yaitu demam, kekakuan, mialgia dan kebingungan. (Lim, 2022). Gejala yang terjadi pada pasien dengan CAP berupa, demam, batuk produktif atau nonproduktif, nyeri dada pleuritik dan dispnea. Pada pasien lanjut usia biasanya mengalami gejala atipikal, yaitu kebingungan atau kegagalan untuk berkembang c

Diagnosis dapat ditegakkan dengan melihat hasil dari beberapa tes berikut:

##### 1. Tes laboratorium

Tes darah dapat dilakukan untuk menilai keadaan inflamasi, yaitu jumlah dan karakteristik sel leukosit (neutrofilia) dan CRP), kerusakan organ terkait, yaitu gagal ginjal akut), dan tingkat keparahan penyakit. Pasien tanpa tanda klinis CAP dan memiliki nilai CRP <20 mg/L tidak disarankan menggunakan antibiotik. Tes prokalsitonin (PCT) memiliki sensitivitas tinggi tetapi spesifisitas sedang untuk membedakan infeksi bakteri dan virus. Apabila PCT pasien >0,25 g/L maka, disarankan untuk menggunakan antibiotik (Prina dan Ranzani, 2020).

##### 2. Tes mikrobiologis

Untuk mengurangi kegagalan pengobatan pada pasien dengan pneumonia berat dan mencegah penggunaan antibiotik yang berlebihan memang lebih baik untuk melakukan tes mikrobiologi walaupun sulit untuk mendeteksi patogennya secara spesifik. Untuk patogen atipikal, tes serologi darah dapat dilakukan untuk mendeteksi patogen : *Chlamydia pneumoniae*, *M. pneumoniae*,

dan *Legionella* spp. Kemudian tes PCR dilakukan untuk mendeteksi patogen : *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Streptococcus*, dan *Legionella* spp (Prina dan Ranzani, 2020). Tes mikrobiologi pada beberapa kondisi pasien dijelaskan pada Gambar 3.

	Outpatient	Inpatient, low severity	Inpatient, no ICU, moderate severity	Inpatient, ICU, high severity
Sputum culture	None routinely	Yes	Yes	Yes
Blood culture	None routinely	None routinely	Yes	Yes
Legionella urinary antigen	None routinely	None routinely	Yes	Yes
Pneumococcal urinary antigen	None routinely	None routinely	Yes	Yes
Invasive respiratory tract sample culture	None routinely	None routinely	None routinely	Yes
Others	None routinely	None routinely	None routinely	Yes*

**Gambar 3.** Tes mikrobiologi pada pasien pneumonia (Prina & Ranzani, 2020)  
Keterangan : ICU = unit perawatan intensif. \*Menunjukkan jamur, kultur tuberkulosis, PCR (*Polymerase Chain Reaction*), serologi spesifik, dan biopsi paru.

### 3. Rontgen, Computerized Tomography (CT) paru dan Ultrasonografi (USG) paru

CT adalah teknik penggambaran yang paling akurat untuk diagnosis dalam memberikan informasi rinci tentang kondisi parenkim paru. CT memiliki akurasi diagnostik 75% untuk konsolidasi alveolar dan 47% untuk efusi pleura. USG paru-paru adalah metode yang berguna untuk mengevaluasi penyakit pernapasan termasuk pneumonia (Prina dan Ranzani, 2020).

Pada pasien rawat jalan tidak memungkinkan untuk dilakukan pewarnaan dan kultur gram sputum. Pada pasien rawat inap, pengujian diagnostik tambahan harus mencakup pemeriksaan hitung darah lengkap, pengujian kimia, dan pengukuran oksigenasi seperti, oksimetri atau darah arteri. Kultur darah terkadang tidak dilakukan pada kebanyakan kasus, tetapi pasien

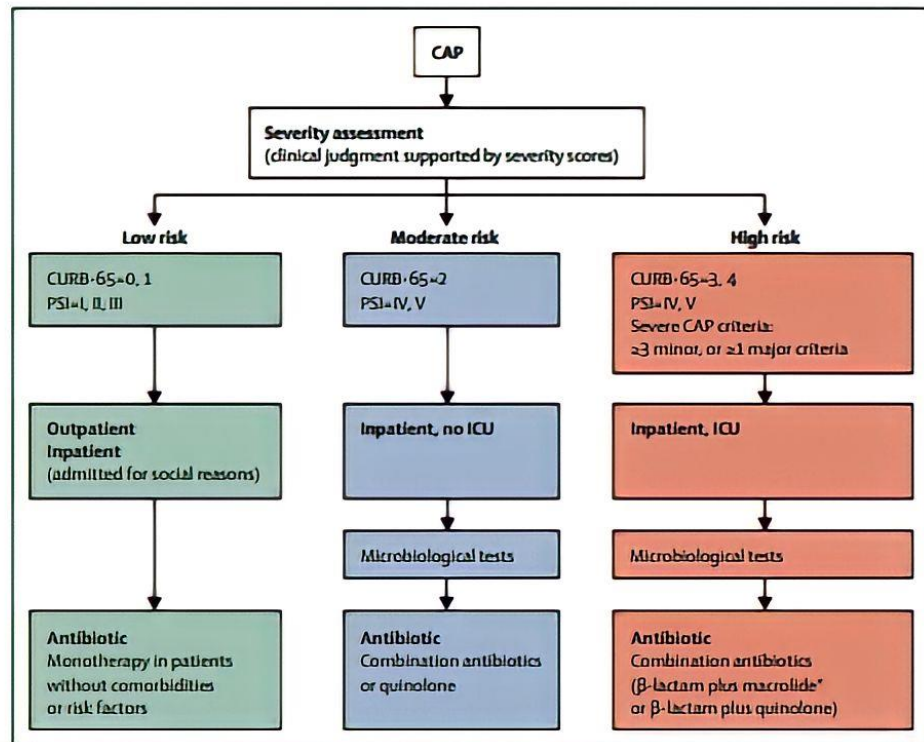
dengan *Community-acquired pneumonia* (CAP) berat, penyakit hati kronis, dan pasien yang gagal terapi harus dilakukan kultur darah. Jika pada saat melakukan tes radiografi dada menunjukkan adanya efusi pleura atau pneumonia kavitas (lubang) maka, pasien harus diarahkan untuk melakukan kultur darah dan sputum. Terdapat beberapa kriteria dari CAP berat, yaitu frekuensi pernapasan  $\geq 30$  kali/menit,  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$ , infiltrat multilobar, kebingungan / disorientasi, *Blood Urea Nitrogen* ( $\text{BUN} \geq 20$  mg/dL), leukopenia (jumlah sel darah putih  $< 4000$  sel/mm<sup>2</sup>), trombositopenia (jumlah trombosit  $< 100.000$  sel/mm<sup>2</sup>), hipotermia (suhu inti  $< 36^\circ\text{C}$ ), hipotensi yang membutuhkan resusitasi cairan agresif, kebutuhan akan ventilasi mekanis invasif dan kebutuhan akan vasopresor untuk syok septik (Linn *et al.*, 2009).

### **2.1.7. Penatalaksanaan Pneumonia**

Tujuan terapi yang dilakukan pada pneumonia bakteri adalah pemberantasan bakteri penyebab menggunakan antibiotik yang tepat sehingga didapatkan penyembuhan klinis. Terapi dilakukan untuk meminimalkan tingkat morbiditas. Kasus pneumonia yang disebabkan oleh virus terapi dapat diberikan agen antivirus spesifik seperti, amantadine atau rimantadine yang dapat mempercepat pemulihan. Terapi harus diusahakan tidak mengeluarkan biaya yang mahal, memilih rute pemberian oral dibandingkan parenteral dan memilih manajemen rawat jalan daripada rawat inap (DiPiro *et al.*, 2008).

Penatalaksanaan pada pasien pneumonia diawali dengan melihat kriteria klinis dan memutuskan apakah harus dirawat inap (ICU atau non-ICU) atau cukup dengan dirawat jalan saja. Keputusan ini perlu dibuat lebih awal karena keterlambatan pasien masuk ke perawatan intensif dapat meningkatkan risiko kematian. Namun, penerimaan

pasien yang seharusnya rawat jalan menjadi rawat inap akan meningkatkan biaya dan risiko perkembangan infeksi nosokomial (Prina dan Ranzani, 2020). Penilaian klinis yang perlu diperhatikan pada memutuskan penatalaksanaan yang tepat pada pasien pneumonia dijelaskan pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Talaksana *Community-acquired pneumonia* (Prina dan Ranzani, 2020)  
Keterangan: CAP= pneumonia yang didapat dari komunitas. CURB-65= Urea Tingkat pernapasan Tekanan darah dan skor usia 65 tahun. PSI=Indeks Keparahan Pneumonia. ICU = unit perawatan intensif.  
\*Kombinasi dengan makrolida lebih disukai.

Pada saat melakukan penilaian terapi pada pasien pneumonia adalah memperhatikan fungsional pernapasan baik dan tanda-tanda adanya penyakit komplikasi lainnya seperti, dehidrasi, kolaps sirkulasi, dan sepsis. Untuk pneumonia yang berat harus disediakan perawatan suportif lebih lanjut, yaitu oksigen dengan kelembapan yang sudah disesuaikan untuk hipoksemia, pemberian bronkodilator (albuterol) bila ada bronkospasme, dan fisioterapi dada dengan drainase postural jika terlihat bukti sekret yang tertahan di paru-paru. Terapi tambahan

berupa agen hidrasi intravena dan dukungan nutrisi yang optimal. Pemilihan terapi antibiotik yang tepat harus dipilih berdasarkan tes mikrobiologi dari pasien agar tidak terjadi efek samping dan peningkatan biaya apabila terjadi gagal terapi (DiPiro *et al.*, 2008).

Berikut terapi antibiotik empirik pada pasien pneumonia (Hooven dan Polin, 2020):

1. Terapi antibiotik empirik untuk pneumonia kongenital atau onset dini, regimen antibiotik awal pada kasus pneumonia kongenital atau onset dini, ampisilin dan aminoglikosida seperti gentamisin. Apabila terdapat dugaan infeksi meningitis secara bersamaan maka, sefotaksim dapat diganti dengan gentamisin. Ketika pasien juga terserang virus *Herpes simplex* (HSV) maka, penggunaan asiklovir harus segera dimulai.
2. Terapi antibiotik empirik untuk pneumonia onset lambat atau *Ventilator-associated pneumonia* (VAP), dalam memilih antibiotik empirik untuk pneumonia onset lambat membutuhkan banyak pertimbangan. Pada saat awal terapi berikan dua antibiotik dengan spektrum luas terhadap spesies bakteri Gram-positif dan Gram-negatif yang resistan terhadap obat. Salah satu antibiotik harus memiliki aktivitas melawan *Meticillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), yang biasanya menjadi penyebab pada VAP. Vankomisin atau linezolid adalah pilihan anti-MRSA yang dapat diterima. Terapi antibiotik harus dilakukan selama minimal 7-14 hari dan perawatan yang lebih lama mungkin diperlukan dalam kasus pneumonia yang parah atau jika ada infeksi lain bersamaan di luar paru-paru.

## **2.2. Antibiotik**

### **2.2.1 Definisi Antibiotik**

Antibiotik merupakan obat yang dihasilkan dari fungi dan bakteri dan bermanfaat dalam menghambat atau mematikan pertumbuhan mikroorganisme lain (Indijah dan Fajri, 2016). Istilah antibiotik berasal dari kata 'antibiosis' yang bermakna 'melawan kehidupan'. Antibiotik mempunyai dua macam sifat yaitu membunuh dan menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Sifat antibiotik yang membunuh mikroorganisme lain disebut antibiotik bakterisida sedangkan yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain disebut antibiotik bakteriostatik (Etebu dan Ariekpar, 2016).

### **2.2.2 Golongan Antibiotik**

Penggolongan antibiotik dapat berdasarkan pada struktur molekul, mekanisme aksi dan spektrumnya. Antibiotik berdasarkan struktur kimia atau molekulnya seperti, Beta-laktam, Makrolida, Tetrasiklin, Kuinolon, Aminoglikosida, Sulfonamid, Glikopeptid dan Oxazolidinones. Kemudian penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme aksi yang terdapat di Gambar 5 yaitu (Etebu dan Ariekpar, 2016) :

#### **1. Penghambatan sintesis dinding sel**

Sel bakteri terbungkus oleh sebuah dinding sel kaku yang dinamakan peptidoglikan (PG). Bagian ini berperan dalam melindungi sel bakteri terhadap tekanan osmotik yang berasal dari lingkungan luar. Bakteri tetap hidup mereka mensintesis PG dengan bantuan enzim transglukosilase dan transpeptidase.

#### **2. Kerusakan struktur atau fungsi membran sel**

Antibiotik dapat merusak membran sel bakteri yang bersifat spesifik pada setiap kelompok mikroba berdasarkan perbedaan jenis lipid pembentuk membran selnya. Misalnya, Daptomisin dapat mendepolarisasi membran yang bergantung pada kalsium,

dan itu mengarah ke penghentian sintesis makromolekul Polimiksin dapat menyebabkan disintegrasi membran sel bakteri dengan mengikat bagian lipid dari lipopolisakaridanya.

3. Penghambatan pembentukan asam nukleat

Asam nukleat sangat berperan penting dalam kelangsungan hidup bakteri. Oleh karena itu terdapat beberapa antibiotik yang mengganggu proses pembentukan asam nukleat bakteri. Antibiotik mengganggu sintesis asam nukleat dengan memblokir replikasi atau menghentikan transkripsi dari DNA bakteri. Contohnya, golongan kuinolon yang mengganggu fungsi enzim helicase dalam proses transkripsi DNA bakteri.

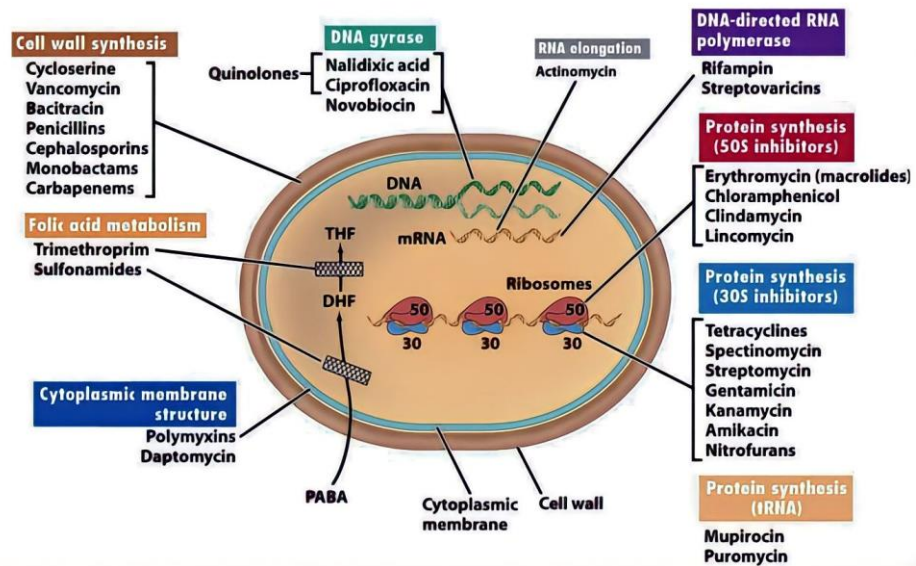
4. Penghambatan sintesis protein

Protein pada sel bakteri sangat diperlukan dalam memperbaiki kerusakan komposisi struktural, metabolik, proses fisiologis, dan respons terhadap kondisi yang merugikan. Antibiotik seperti eritromisin, klindamisin, linkomisin, kloramfenikol, linezolid dapat menghambat fungsi dari ribosom dalam melakukan sintesis protein.

5. Penyumbatan jalur metabolisme utama

Terdapat beberapa antibiotik yang mengganggu proses metabolisme bakteri seperti sulfonamid dan trimetoprim. Dimana antibiotik ini mempunyai kemampuan dalam meniru bentuk substrat bakteri sehingga bakteri akan menempel pada antibiotik. Misalnya, sulfonamid yang meniru bentuk tetrahidrofolat sehingga mengganggu produksi asam nukleat (DNA dan RNA) dan asam amino bakteri.





Gambar 5. Target kerja antibiotik terhadap bakteri (Etebu dan Arikekpar, 2016)

### 2.2.3 Terapi Antibiotik Empirik Pada Pneumonia

Terapi utama untuk pneumonia adalah terapi antibiotik. Pemilihan terapi antibiotik spesifik berdasarkan jenis patogennya sulit dilakukan sehingga pasien diberikan terapi antibiotik empirik. Terapi antibiotik empirik adalah terapi antibiotik spektrum luas yang diberikan untuk mengatasi infeksi pada pasien. Antibiotik empirik diberikan kepada pasien yang belum melakukan kultur sputum dan kultur darah sehingga efektivitasnya mencakup bakteri tipikal maupun atipikal (Eliakim-Raz *et al.*, 2012). Pada awal terapi diberikan terapi antibiotik biotik empirik yang mempunyai spektrum luas. Terdapat dua faktor yang menjadi dasar dalam terapi antibiotik empirik, yaitu riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya dan komorbiditas, seperti penyakit jantung, diabetes, penyakit ginjal atau hati, asplenia, dan kanker (Linn *et al.*, 2009).

Rekomendasi regimen terapi antibiotik yang dapat diberikan pada pasien pneumonia berdasarkan jenis tempat perawatan, yaitu (Sattar, 2021) :

1. Pasien pneumonia rawat jalan yang memiliki penyakit penyerta, regimen antibiotik yang diberikan adalah fluorokuinolon atau (beta-laktam+makrolida) untuk pasien tanpa kondisi komorbiditas, diberikan makrolida atau doksisisiklin. Biasanya pasien tidak melakukan pengujian kultur bakteri karena terapi antibiotik empirik selalu berhasil.
2. Pasien pneumonia Rawat Inap (non-ICU): Terapi yang direkomendasikan adalah fluoroquinolone atau (makrolida + beta-laktam). Pada pasien Rawat Inap (ICU): Terapi yang direkomendasikan adalah (beta-laktam+makrolida) atau (beta-laktam+fluorokuinolon).

Menurut, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, terapi antibiotik empirik yang dapat diberikan pada pasien pneumonia yaitu (Metlay *et al.*, 2019) :

1. Regimen antibiotik empirik yang dapat diberikan pada pasien orang dewasa tanpa adanya faktor risiko MRSA dan *P. aeruginosa* yaitu :
  - a. Pasien dengan CAP tidak berat
    - Terapi kombinasi dengan b-laktam (ampisilin + sulbaktam 1,5–3 g setiap 6 jam, sefotaksim 1-2 g setiap 8 jam, ceftriaxone 1-2 g setiap hari, atau ceftaroline 600 mg setiap 12 jam) dan makrolida (azitromisin 500 mg setiap hari atau klaritromisin 500 mg dua kali sehari).
    - Monoterapi dengan fluorokuinolon (levofloxacin 750 mg setiap hari, moksifloksasin 400 mg setiap hari)
    - Pada pasien dewasa memiliki kontraindikasi untuk makrolida dan fluorokuinolon maka, dapat diberikan terapi kombinasi dengan b-laktam (ampisilin +sulbaktam,

sefotaksim, ceftaroline, atau ceftriaxone, dengan dosis seperti di atas) dan doksisisiklin 100 mg dua kali setiap hari.

b. Pasien dengan CAP berat

Pasien diberikan b-laktam+makrolida atau b-laktam ditambah fluorokuinolon.

2. Pasien rawat inap yang mempunyai faktor risiko MRSA direkomendasikan melakukan pengobatan empirik untuk, yaitu vankomisin (15 mg/kg setiap 12 jam, sesuaikan berdasarkan level) atau linezolid (600 mg setiap 12 jam). Pengobatan empirik dengan faktor risiko *Pseudomonas aeruginosa* dapat diberikan piperacillin-tazobactam (4,5 g setiap 6 jam), cefepime (2 g setiap 8 jam), ceftazidime (2 g setiap 8 jam), aztreonam (2 g setiap 8 jam), meropenem (1 g setiap 8 jam), atau imipenem (500 mg setiap 6 jam).
3. Tidak direkomendasikan pemberian rutin kortikosteroid pada pasien dengan CAP berat, tidak berat ataupun pada CAP dengan influenza berat, kortikosteroid dapat diberikan pada pasien CAP dengan syok septik refrakter.
4. Pada pasien CAP rawat inap dengan tes positif influenza direkomendasikan untuk melakukan pengobatan antiinfluenza, seperti oseltamivir.
5. Penentuan durasi terapi antibiotik harus berdasarkan luaran klinis yang telah divalidasi dengan tes tanda vital, melihat kelainan pada denyut jantung, laju pernapasan, tekanan darah, saturasi oksigen, dan suhu.

Dalam 3 hari pertama terapi antibiotik sering terlihat respon awal meskipun demam mungkin tidak terjadi sampai beberapa hari kemudian. Terdapat beberapa pertimbangan yang harus diperhatikan pada pasien yang gagal memberikan respon pada terapi awal, yaitu kemungkinan diagnosis yang salah, fungsional tubuh pasien yang

tidak baik, terjadinya reaksi obat yang merugikan atau komplikasi dan dosis antibiotik yang salah atau kurang (Linn *et al.*, 2009). Oleh karena itu berikut penjelasan mengenai dosis antibiotik terdapat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Dosis antibiotik selama masa terapi pneumonia bakteri

Kelas Antibiotik	Antibiotik	Dosis harian	
		Anak-anak (mg/kg/hari)	Dewasa (total dosis/hari)
Penicillin	Ampicillin +sulbactam	150–200	6–12 g
	Amoxicillin+ clavulanate	45–100	0.75–1 g
	Piperacillin		
	Penicillin	200–300 100,000– 250,000 units/kg/hari	12–18 g 12–18 million units
Extended spektrum cephalosporins	Ceftriaxone	50–75	1–2 g
	Cefotaxime	150	1-2 g
	Ceftazidime	90–150	4–6 g
	Cefepime	100–150	2–6 g
Macrolide/azalide	Clarithromycin	15	0.5–1 g
	Erythromycin	30–50	1–2 g
	Azithromycin	10 mg/kg × 1 hari, kemudian 5 mg/kg/hari × 4 hari	500 mg hari 1, kemudian 250 mg/hari × 4 hari
Fluoroquinolones	Moxifloxacin	—	400 mg
	Gemifloxacin	—	320 mg
	Levofloxacin	8–20	750 mg
	Ciprofloxacin	30	1.2 g
Tetracycline	Doxycycline	2–5	100–200 mg 1–2 g
	Tetracycline HC	25–50	
Aminoglycosides	Gentamicin	7.5–10	7.5 mg/kg
	Tobramycin	7.5–10	7.5 mg/kg
Carbapenem	Imipenem	60–100	2–4 g
	Meropenem	30–60	1–3 g

Lainnya	Vancomycin	45–60	2–3 g
	Linezolid	20–30	1.2 g
	Clindamycin	30–40	1.8 g

Sumber : (DiPiro *et al.*, 2015).

#### 2.2.4 Mekanisme resistensi antibiotik

Resistensi antibiotik adalah suatu keadaan dimana antibiotik tidak lagi efektif dalam melawan bakteri karena mereka sudah memiliki pertahanan yang kuat terhadap antibiotik (Indijah dan Fajri, 2016). Hal inilah yang menyebabkan terapi antibiotik yang dijalankan tidak berhasil dan peningkatan morbiditas maupun mortalitas pasien, serta peningkatan biaya kesehatan. Berikut mekanisme bakteri dalam melawan antibiotik yaitu (Munita dan Arias, 2016) :

##### 1. Modifikasi molekul antibiotik

Terdapat dua cara yang dilakukan oleh bakteri dalam memodifikasi molekul antibiotik, yaitu merubah kimia antibiotik dan menghancurkan antibiotik itu sendiri. Bakteri akan menghasilkan enzim yang mampu merubah molekul kimia antibiotik biasanya dengan menghambat sintesis protein pada tingkat ribosom. Kemudian bakteri juga menghasilkan enzim yang dapat menghancurkan antibiotik contohnya, pada  $\beta$ -lactam dengan menghancurkan ikatan amida dari cincin  $\beta$ -laktam sehingga membuatnya tidak efektif lagi.

##### 2. Penurunan penetrasi dan penghabisan antibiotik

Untuk antibiotik yang bekerja pada intraseluler bakteri harus memiliki kemampuan melewati membran luar dan/atau sitoplasma untuk memberikan efek antimikrobanya. Kemudian bakteri telah mengembangkan mekanisme untuk mencegah antibiotik mencapai target tersebut dengan mengurangi penyerapan molekul antimikroba dan menurunkan permeabilitasnya. Produksi pompa efflux kompleks yang mampu mengeluarkan senyawa beracun dari sel juga dapat

mengakibatkan resistensi antibiotik. Mekanisme resistensi ini mempengaruhi berbagai kelas antimikroba termasuk inhibitor sintesis protein, fluorokuinolon,  $\beta$ -laktam, karbapenem, dan polimiksin.

### 3. Perubahan situs target

Cara paling umum yang dilakukan oleh bakteri untuk mengembangkan resistensinya adalah menghindari aksi antibiotik dengan mengganggu situs target mereka. Bakteri akan mengganggu ikatan antibiotik dengan targetnya dengan cara, melakukan perlindungan terhadap situs target antibiotik dan memodifikasi situs target antibiotik sehingga menghalangi terjadinya pengikatan.

### 4. Resistensi karena adanya adaptasi sel bakteri secara global

Bakteri akan selalu melakukan adaptasi untuk kelangsungan hidupnya sehingga terjadilah evolusi dari waktu ke waktu terhadap bakteri. Sel bakteri dirancang untuk memiliki mekanisme yang sangat kompleks dalam menghadapi gangguan proses selulernya. Perkembangan resistensi terhadap *Daptomycin* (DAP) dan *Vancomycin* merupakan contoh fenotipe resistensi yang melakukan respons adaptif secara global terhadap serangan antibiotik.

## 2.3. Luaran Klinis Pasien Pneumonia

Luaran klinis pasien pneumonia adalah kondisi akhir pasien setelah menjalankan terapi pneumonia, dimana bentuk luaran klinisnya membaik atau belum membaik (Juan *et al.*, 2016). Luaran klinis pasien dikatakan membaik apabila keadaan pasien setelah menjalankan terapi, dipulangkan dalam keadaan sembuh atau membaik atas persetujuan dokter, pasien mempunyai kestabilan klinis (Penurunan demam selama 48-72 jam, denyut jantung <100 denyut/menit, hiperventilasi berkurang, hipotensi berkurang dan tekanan darah stabil dan hipoksemia berkurang dan jumlah) dan

peralihan antibiotik dari intravena ke oral. Luaran klinis yang belum membaik apabila setelah 3 hari pemberian antibiotik pasien meninggal, pasien tidak mendapatkan stabilitas klinis dan perubahan regimen antibiotik (Lee *et al.*, 2018).

Pasien yang mengalami infeksi bakteri di saluran pernapasan bawah perlu diperhatikan waktu gejalanya menjadi lebih ringan. Gejalanya seperti, kapan waktu batuknya membaik, penurunan produksi sputum, demam dan gangguan konstusional lainnya seperti, gejala malaise, mual, muntah, dan lesu. Apabila 2 hari setelah memulai terapi tidak ada perubahan yang terjadi pada gejala dan status klinis pasien memburuk maka, perlu diperiksa kembali kesesuaian terapi antibiotiknya (DiPiro, 2008). Tes *C-reactive protein* (CRP) berguna untuk menilai efek terapeutik pada pneumonia, yaitu dengan pengukuran CRP berulang pada 3 atau 4 hari perawatan. Tes ini dapat mengidentifikasi risiko kegagalan terapi dan peningkatan risiko komplikasi. Pada 4 hari pengobatan apabila kadar CRP >10 mg/dL maka, terjadi komplikasi pada pasien. Apabila kadar CRP <3 mg/dL setelah 3 hari masa pengobatan maka, hal ini menunjukkan risiko komplikasi yang rendah (Lee *et al.*, 2018).

Pemilihan rute pemberian antibiotik disesuaikan dengan kondisi pasien tersebut. Rute pemberian parenteral harus digunakan untuk terapi empirik pada pasien dengan pneumonia parah, pada pasien dengan disfungsi gastrointestinal dan untuk obat oral dengan bioavailabilitas yang buruk. Pasien yang sudah beralih rute pemberian obat menjadi oral, dapat disimpulkan bahwa pasien tersebut sudah menunjukkan luaran klinis yang membaik (Gyssens, 2011).

Menurut buku *Antibiotic Guidelines* 2015-2016, terapi antibiotik dapat dihentikan apabila pasien sudah menunjukkan tanda klinis sebagai berikut (Cosgrove., *et.al*, 2015) :

1. Tidak adanya demam selama 48-72 jam
2. *White Blood Cell* (WBC) berada dalam rentang 4.000-11.000 sel/mm<sup>2</sup>
3. Mempunyai tidak lebih dari satu tanda klinis berupa, *Heart Rate* (HR) > 100 kali/menit, *Respiratory Rate* (RR) > 24 kali/menit, *Blood Pressure* (BP) < 90 mmHg, saturasi O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) < 90%.

Kelainan pada rontgen dada dan batuk membutuhkan waktu 4-6 minggu untuk pulih sehingga tidak perlu diberikan perpanjangan terapi antibiotik apabila pasien sudah tidak menunjukkan tanda klinis seperti di atas.

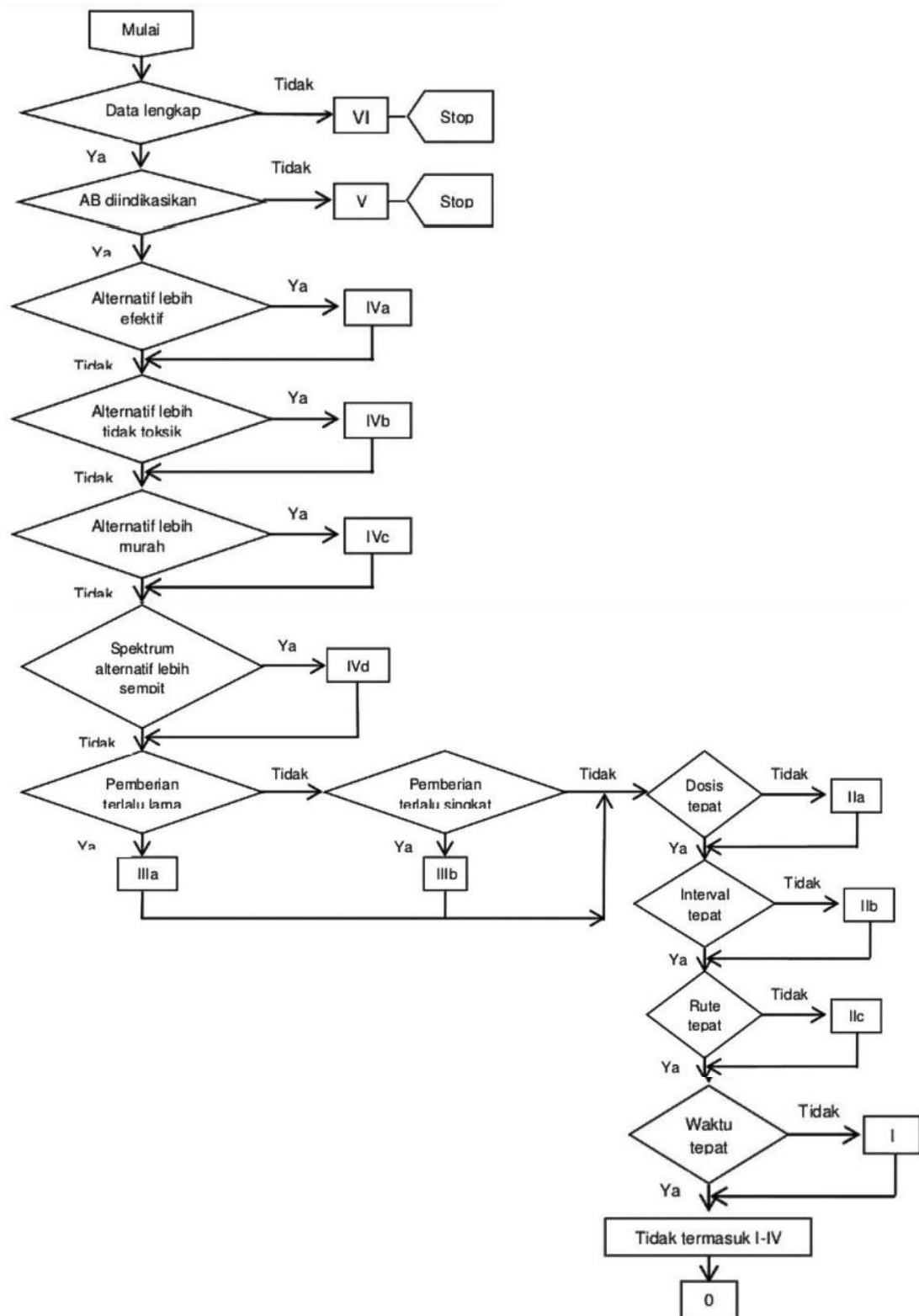
#### **2.4. Evaluasi Terapi Antibiotik Empirik**

Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan pada saat mengevaluasi dan mendiagnosis terapi pneumonia, yaitu status klinis, hasil tes laboratorium, dan evaluasi radiologis (Sattar, 2021) :

1. Evaluasi terhadap pemeriksaan fisik menyeluruh untuk menilai tanda dan gejala klinis.
2. Evaluasi terhadap hasil tes, yaitu hitung darah lengkap dengan diferensial, biomarker inflamasi seperti *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR) dan *C-reactive protein*, kultur darah, analisis dahak atau pewarnaan gram dan/atau pengujian antigen urin, atau reaksi berantai polimerase untuk deteksi asam nukleat tertentu.
3. Oksimetri nadi kurang dari 92% menunjukkan hipoksia berat, dan peningkatan CRP memprediksi infeksi serius.
4. Pasien dengan klinis yang baik menunjukkan evaluasi sputum dengan jumlah WBC 25 per lapang pandang berdaya rendah dan kurang dari 10 sel epitel skuamosa.
5. Pasien yang terinfeksi oleh *Legionella* akan memiliki gejala klinis berupa hiponatremia dan mikrohematuria.
6. Evaluasi radiologis berupa *chest x-ray*.



Evaluasi kualitatif Gyssens terhadap terapi antibiotik dapat menggunakan sebuah algoritma untuk mengklasifikasikan regimen antibiotik ke dalam berbagai kategori penggunaan yang tidak tepat. Terdapat beberapa rangkaian pertanyaan yang harus ditanyakan dalam urutan yang tetap sehingga tidak ada parameter yang dihilangkan. Pertanyaan-pertanyaan di dalam algoritma diklasifikasikan menjadi kategori kegunaan yang baik untuk menyusun dan mempercepat proses evaluasi. Resep bisa tidak sesuai untuk alasan yang berbeda pada saat yang sama dan dapat ditempatkan di lebih dari satu kategori (Gyssens, 2005). Selama prosedur evaluasi, algoritma dibaca dari atas ke bawah untuk mengevaluasi setiap parameter yang dijelaskan pada Gambar 6.



**Gambar 6.** Algoritma penilaian kualitatif Gyssens (Gyssens, 2005)

Terdapat beberapa pertanyaan untuk mengkategorikan rangkaian terapi antibiotik dan mengevaluasinya secara lengkap, yaitu (Gyssens, 2011):

1. Kategori VI : Apakah data rekam medik lengkap dan dapat dievaluasi?

Apabila data rekam medik pasien tidak lengkap akan menyulitkan pada saat evaluasi karena terdapat parameter klinis yang tidak tersedia.

2. Kategori V : Apakah pemberian antibiotik sudah tepat indikasi?

Penilaian akan ketepatan indikasi atau gejala klinis yang terdapat pada rekam medik pasien terhadap jenis antibiotik yang diberikan. Apabila tidak ditemukan indikasi untuk menggunakan antibiotik maka, tahapan evaluasi terapi berhenti di kategori ini.

3. Kategori IV A : Apakah pilihan antibiotik sudah tepat dan terjadi keberhasilan terapi?

Pada pasien yang belum melakukan tes kultur darah untuk menentukan jenis patogen spesifik akan diberikan terapi antibiotik empirik. Apabila terapi antibiotik ini tidak diberikan secara tepat dan rasional maka, akan berisiko terjadinya kegagalan terapi dan resistensi.

4. Kategori IV B : Apakah pilihan jenis antibiotik sudah tepat dan tidak menimbulkan toksisitas/alergi?

Sebagian besar obat antimikroba dieliminasi oleh ginjal. Untuk obat dengan indeks terapeutik yang sempit, misalnya aminoglikosida, penyesuaian dosis diperlukan jika terjadi gagal ginjal

5. Kategori IV C : Apakah pilihan jenis antibiotik sudah tepat dengan biaya yang relatif murah?

Biaya terapi antibiotik merupakan indikator dalam menilai kualitas terapi. Obat oral jauh lebih murah dibandingkan obat parenteral, pengurangan frekuensi pemberian obat parenteral, memilih injeksi bolus dibandingkan infus, dan penghindaran menggunakan obat

yang memerlukan pemantauan konsentrasi serum karena akan meningkatkan biaya terapi.

6. Kategori IV D : Apakah ada jenis antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit?

Apabila melakukan terapi dengan antibiotik spektrum luas secara terus-menerus dan di sisi lain pasien juga tidak mengalami perbaikan gejala klinis maka, dapat menyebabkan kegagalan terapi. Sehingga lebih disarankan untuk diberikan antibiotik spektrum sempit jika sudah didapatkan hasil kultur sputumnya.

7. Kategori III A : Apakah masa pengobatan terlalu lama?

Durasi pengobatan sering ditentukan oleh tidak adanya kekambuhan setelah jumlah hari pengobatan, misalnya 7 atau 10 hari. Durasi pengobatan yang terlalu lama dapat berakibat terjadinya resistensi.

8. Kategori III B : Apakah durasi pengobatan terlalu pendek?

Penghentian dini masa terapi akan berakibat pada kegagalan terapi dan dapat meningkatkan gejala kekambuhan pada pasien, resistensi dan risiko kematian.

9. Kategori II A : Apakah penggunaan antibiotik sudah tepat dosis?

Dosis antibiotik harus dihitung untuk mencapai konsentrasi serum yang optimal dalam kaitannya terhadap *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) obat terhadap patogen. Terapi optimal membutuhkan konsentrasi jauh di atas MIC.

10. Kategori II B : Apakah interval dosis penggunaan antibiotik sudah tepat?

Frekuensi pemberian dosis yang optimal tergantung pada waktu paruh dan mekanisme kerja obat. Pengurangan frekuensi pemberian parenteral dapat menurunkan biaya terapi. Selain itu, obat parenteral yang dapat diberikan sekali sehari dilakukan pada pengobatan rawat jalan untuk infeksi serius.

11. Kategori II C : Apakah rute pemberian antibiotik sudah tepat?

Rute parenteral digunakan untuk terapi empirik pada infeksi serius, untuk pasien dengan gangguan gastrointestinal, dan untuk obat dengan bioavailabilitas yang berkurang.

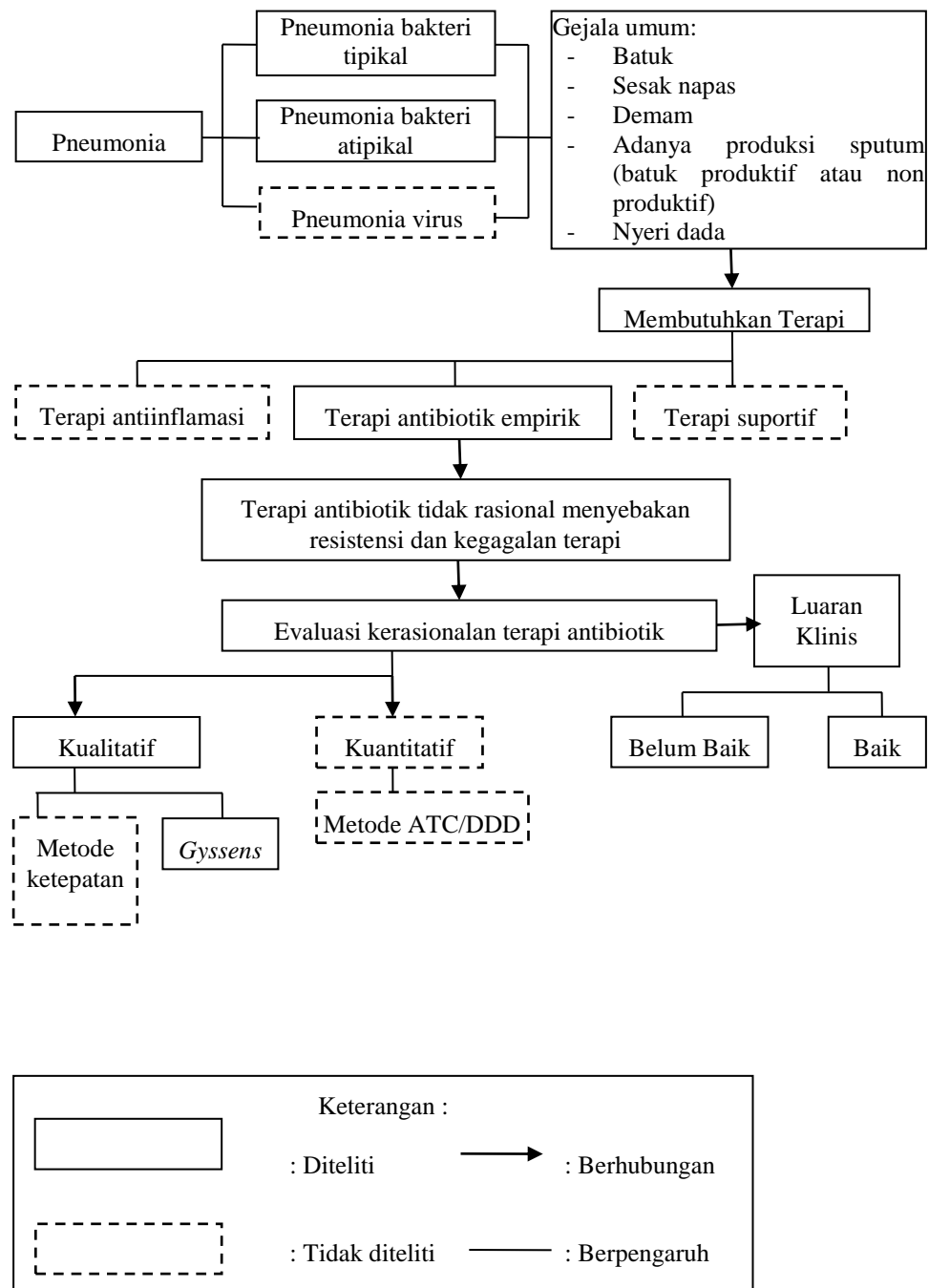
12. Kategori I : Apakah penggunaan antibiotik pada waktu yang tepat?

Kategori ini berkaitan dengan waktu pemberian antibiotik terlalu dini atau terlambat. Biasanya pemberian antibiotik secara dini perlu dilakukan pada pasien yang belum melakukan kultur patogen.

13. Kategori 0 : Apakah penggunaan antibiotik sudah rasional?

Hasil rekam medik pasien yang tidak tergolong ke dalam keenam kategori di atas maka, dapat disimpulkan bahwa terapi tersebut rasional.

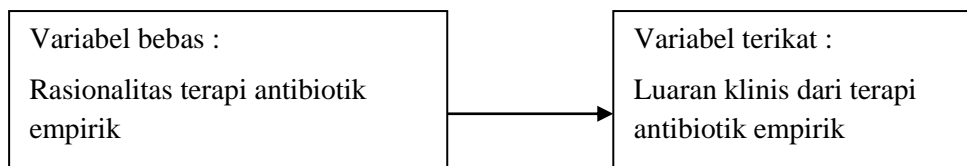
## 2.5. Kerangka Teori



**Gambar 7.** Kerangka Teori Penelitian

(World Health Organization, 2014; Lim, 2022; Metlay et al., 2019; DiPiro, 2008; Eliakim-Raz et al., 2012; Munita & Arias, 2016; Gyssens, 2005; Juan et al., 2016)

## 2.6. Kerangka Konsep



**Gambar 8.** Kerangka Konsep Penelitian

## 2.7. Hipotesis

$H_0$  : Tidak terdapat hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019.

$H_1$  : Terdapat hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan melakukan pendekatan statistik *cross sectional* berupa pengamatan terhadap data sekunder tanpa adanya perlakuan atau intervensi (Sastroasmoro dan Ismael, 2014). Penelitian ini melihat hubungan antara variabel dependen terhadap variabel independen dengan melakukan observasi dan pengumpulan data yang dilakukan secara serentak dalam satu waktu (Masturoh dan Anggita, 2018).

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung. Waktu penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2022-Januari 2023.

#### **3.3. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.3.1. Populasi**

Populasi diartikan sebagai semua unsur atau elemen yang menjadi objek penelitian. Elemen populasi ini biasanya merupakan satuan analisis dalam penelitian. Semua hal yang ingin diketahui karakteristiknya dalam penelitian disebut populasi (Masturoh dan Anggita, 2018). Populasi penelitian ini adalah semua pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung tahun 2019.

##### **3.3.2. Sampel**

Sampel adalah sebagian dari jumlah dan karakteristik populasi yang secara nyata diteliti dan ditarik kesimpulan. Sampel akan dipilih



dengan prosedur tertentu sehingga dapat mewakili populasi (Masturoh dan Anggita, 2018). Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien pneumonia *unspecified* dengan kode ICD X J18.0 yang dirawat di di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung tahun 2019 yang telah lolos kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu :

- a. Pasien terdiagnosis pneumonia *unspecified* dengan kode ICD X J18.0 yang menjalani rawat inap di RSUD Abdul Moeloek tahun 2019.
- b. Pasien dengan usia yaitu dewasa awal (26-35 tahun), dewasa akhir (36-45 tahun), lansia awal (46-55 tahun), lansia akhir (56-65 tahun) dan manula (>65 tahun). (Kemenkes RI, 2020).
- c. Pasien yang menerima regimen terapi antibiotik empirik.

#### 2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu

- a. Data rekam medik tidak lengkap atau rusak
- b. Pasien yang pulang dari rumah sakit atas permintaan sendiri/keluarga.
- c. Pasien yang meninggal dunia kurang dari 48 jam perawatan di rumah sakit.
- d. Pasien dengan diagnosis infeksi bakteri selain pneumonia.
- e. Pasien yang pernah melakukan kultur bakteri dari sputum.

### **3.3.3. Besar Sampel Populasi dan Cara Pengambilan Sampel**

Pada penelitian ini, pengambilan besar sampel ditetapkan dengan metode *purposive sampling* yaitu teknik pengambilan sampel berdasarkan pertimbangan tertentu yang telah dibuat oleh peneliti, berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi (Adiputra *et al.*, 2021). Jumlah populasi pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian

penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung tahun 2019 sebanyak 200 pasien.

Penentuan besaran sampel minimal dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus *Slovin*, yaitu (Priyono, 2008):

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan:

$n$  : Ukuran sampel

$N$  : Ukuran populasi

$e$  : Ketidakteelitian karena kesalahan (*error tolerance*)

Berdasarkan rumus *Slovin* dapat dilakukan perhitungan jumlah sampel minimal yang akan diambil pada penelitian ini, sebagai berikut :

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

$$n = \frac{200}{1 + 200 (10\%)^2}$$

$$n = \frac{200}{1 + 200 (0,1)^2}$$

$$n = \frac{200}{1 + 200 (0,01)}$$

$$n = \frac{200}{3}$$

$$n = \pm 66,66 \text{ (dibulatkan menjadi 67)}$$

Dengan demikian besar minimal sampel untuk penelitian ini adalah  $\pm 67$  sampel.

### 3.4. Identifikasi Variabel

#### 3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasionalitas terapi antibiotik empirik.

#### 3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah luaran klinis pasien pneumonia setelah masa terapi.

### 3.5. Definisi Operasional

**Tabel 4.** Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Rasionalitas terapi antibiotik empirik	Metode evaluasi dengan kategori Gyssens: tepat indikasi, tepat jenis antibiotik, tepat durasi pengobatan, tepat dosis, tepat waktu pengobatan (Gyssens, 2005).	Pengelompokan ke dalam kategori Gyssens	Metode Gyssens	1. Rasional 2. Tidak rasional	Kategorik nominal
2	Luaran klinis pasien	Perbaikan klinis yang dirasakan oleh pasien (Lee <i>et al.</i> , 2018).	Pencatatan data rekam medik	Rekam medik	1. Baik 2. Belum membaik	Kategorik nominal

### **3.6. Instrumen dan Prosedur Penelitian**

#### **3.6.1. Jenis dan Teknik Pengambilan Data**

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini berupa data sekunder yang bersumber dari rekam medik. Kemudian dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah itu data akan dikumpulkan dan disatukan pada kelompok data yang sesuai. Data rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung diakses setelah mengajukan perizinan penelitian.

#### **3.6.2. Instrumen Penelitian**

Instrumen yang dipakai dalam penelitian ini adalah rekam medik pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Rekam medik digunakan untuk melihat data profil pasien, diagnosis penyakit, riwayat penggunaan obat dan luaran klinis pasien.

#### **3.6.3. Prosedur Penelitian**

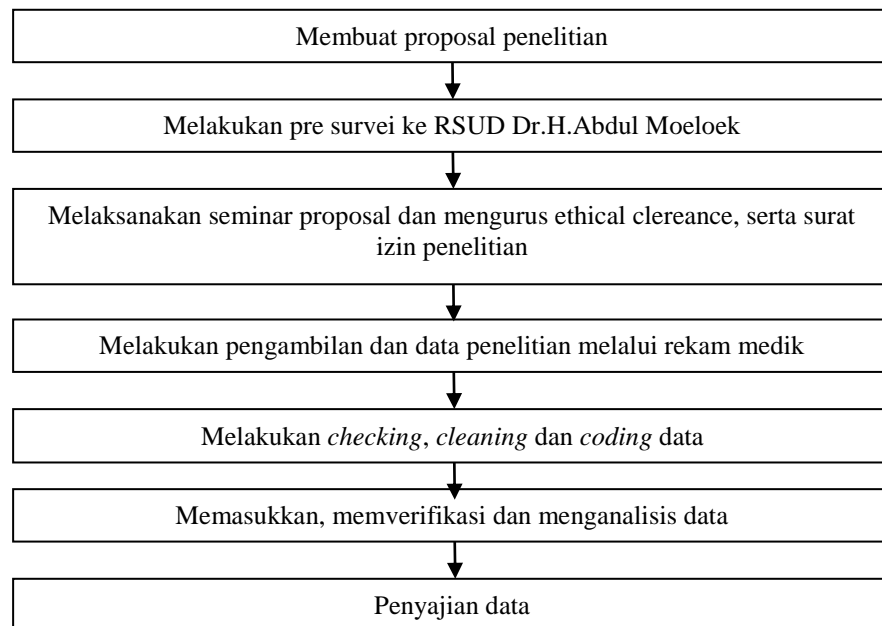
Berikut merupakan prosedur penelitian ini :

1. Melakukan persiapan penelitian berupa pre-survei di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Melakukan persiapan penelitian berupa *Ethical Clearence* di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Mengurus perizinan untuk pengambilan data di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
4. Mengambil data di Bagian Audit Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Data yang telah diambil dipilih kembali yang memenuhi kriteria inklusi.
5. Data yang telah didapatkan kemudian dianalisis secara univariat dan bivariat.
  - a. Analisis univariat ini dilakukan untuk memperoleh deskripsi pada masing-masing variabel.
  - b. Analisis bivariat ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat.

6. Menarik kesimpulan dan pelaporan terhadap penelitian yang telah dilakukan.

### 3.7. Diagram Alir Penelitian

Penelitian akan dimulai setelah perizinan selesai. Diagram alir penelitian dijelaskan pada Gambar 9.



**Gambar 9.** Diagram alir penelitian

### 3.8. Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.8.1. Pengolahan Data

Data pada penelitian ini dianalisis dengan *software* pengolah data statistika, yaitu *software* SPSS. Langkah-langkah dalam proses pengolahan data menggunakan program statistik terdiri dari :

1. Pengeditan data (*Editing*)

Pengeditan adalah pemeriksaan data yang telah dikumpulkan untuk menghilangkan kesalahan yang terdapat pada data.

2. Transformasi data (*Coding*)

*Coding* (pengkodean) data adalah pemberian kode tertentu pada setiap.

### 3. Data *entry*

Data *entry* adalah memasukkan data ke dalam program statistik pada komputer.

### 4. Tabulasi data

Tabulasi data adalah proses menempatkan data dengan cara membuat tabel yang berisi data yang sesuai dengan kebutuhan analisis

## 3.8.2. Analisis Data

Langkah-langkah dalam analisis data adalah :

### 1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik dan profil setiap variabel dalam penelitian meliputi: karakteristik variabel bebas, yaitu evaluasi rasionalitas terapi antibiotik empirik, usia, penyakit penyerta dan status gizi pasien. Selain itu, analisis ini dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik variabel terikat, yaitu luaran klinis pasien pneumonia setelah masa terapi. *Guidelines* utama yang digunakan untuk menilai dan mengevaluasi terapi pasien pneumonia adalah *American Thoracic Society 2019 (ATS)*, *Jhon Hopkins Antibiotic Guideline*, *Pharmacotherapy Handbook 9<sup>th</sup> Edition*, dan *Drug Information Handbook 17<sup>th</sup> Edition*. Kemudian analisis univariat juga dilakukan untuk memaparkan profil pasien pneumonia dan profil penggunaan antibiotik empiriknya (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

### 2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan uji yang digunakan untuk melihat hubungan variabel bebas dan terikat melalui sebuah uji statistika (Sastroasmoro dan Ismael, 2014). Penelitian ini merupakan penelitian komparatif dengan variabel 2×2 kategorik tidak

berpasangan. Oleh karena itu, dilakukan uji analisis menggunakan *software* SPSS versi 23 dengan melakukan uji *Chi-Square*.

Uji *Chi-Square* dilakukan untuk melihat hubungan rasionalitas antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia. Apabila pada saat melakukan uji *Chi-Square* terdapat nilai *expected* kurang dari 5 pada lebih dari 20% jumlah sel maka, uji alternatif yang dapat digunakan adalah uji *Fisher*. Jika didapatkan nilai  $P < 0,05$  dari uji *Chi-Square* atau *Fisher* maka, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antar variabel sehingga  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima (Dahlan, 2014).

### **3.9. Etika Penelitian**

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik penelitian (*Ethical Clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam surat keputusan yang bernomor: 4182/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 67 pasien pneumonia dan 79 regimen antibiotik yang telah memenuhi kriteria inklusi di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H Abdul Moeloek tahun 2019 dapat disimpulkan bahwa:

1. Gambaran terapi antibiotik empirik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019 yang paling banyak digunakan adalah regimen antibiotik tunggal sebanyak 55 pasien (82,1%). Jenis antibiotik yang paling banyak dievaluasi pada penelitian ini adalah seftriakson sebanyak 18 regimen (22,8%) kemudian diikuti oleh penggunaan azitromisin sebanyak 17 regimen (21,5%) dan levofloksasin sebanyak 16 regimen (20,2%).
2. Hasil evaluasi dengan metode Gyssens dari terapi antibiotik empirik pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019, didapatkan penggunaan antibiotik kategori 0 (rasional) sebanyak 46 regimen (58,2%) dan ketidakrasionalan penggunaan antibiotik sebanyak 33 regimen (41,8%) yang terdiri dari 6 regimen (7,6%) kategori IVA, 2 regimen (2,6%) kategori IIIA, 6 regimen (7,6%) kategori IIIB, 6 regimen (7,6%) kategori IIA, 5 regimen (6,3%) kategori IIB dan 8 regimen (10,1%).
3. Terdapat hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empirik terhadap luaran klinis pasien pneumonia di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2019



## 5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan saran bagi beberapa pihak melalui penelitian ini. Adapun saran sebagai berikut:

### 1. Bagi tenaga kesehatan

Untuk para dokter spesialis, dokter umum, apoteker, dan tenaga kesehatan lainnya sekiranya lebih memperhatikan penggunaan antibiotik berdasarkan pedoman agar dapat memberikan hasil yang optimal pada perbaikan klinis dan mencegah terjadinya resistensi antibiotik.

### 2. Bagi rumah sakit

Bagi rumah sakit, perlu pengawasan yang berkelanjutan terhadap penggunaan antibiotik secara khusus dan terinci untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik secara rasional. Kemudian, rumah sakit diharapkan dapat membuat buku panduan dan pedoman antibiotik secara khusus sehingga dapat meminimalisir terjadinya perbedaan persepsi terkait penggunaan antibiotik.

### 3. Bagi peneliti lain

Peneliti berikutnya diharapkan dapat meneliti secara prospektif dengan metode Gyssens untuk mengetahui lebih lengkap data penggunaan antibiotik dan keadaan pasien saat di rawat di rumah sakit sehingga mempermudah dalam tahap evaluasi antibiotik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J.A., Lacy, C., Amstrong, L., Goldman, M. and Lance, L.L. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*, American Pharmacist Association.
- Adiputra, IMS., Trisnadewi, NW., Oktaviani, NPW., & Munthe, SA. 2021. *Metodologi Penelitian Kesehatan*.
- Aljufri, A. Q., Yasin, N. M., & Wahyono, D. 2021. Rasionalitas terapi antibiotik empiris pada pasien pneumonia di instalasi rawat inap RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Majalah Farmaseutik*, 17(1), 89-96.
- Almirall, J., Serra-Prat, M., Bolívar, I., & Balasso, V. 2017. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*, 94(3), 299–311.
- American Thoracic Society. 2016. What is Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 193.
- Basri, A. H., Istiroha, I., & Taufiq, A. 2021. Hubungan Tingkat Stress Kerja Perawat Igd Dengan Ketepatan Waktu Pemberian Obat High Alert. *Journals of Ners Community*, 12(2), 258-267.
- Chamekh M, Deny M, Romano M, Lefèvre N, Corazza F, Duchateau J and Casimir G. 2017. Differential Susceptibility to Infectious Respiratory Diseases between Males and Females Linked to Sex-Specific Innate Immune Inflammatory Response. *Front. Immunol.* 8:1806.
- Chebib, N., Cuvelier, C., Malézieux-Picard, A. 2021. Pneumonia prevention in the elderly patients: the other sides. *Aging Clinical and Experimental Research* 33, 1091–1100
- Cilloniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., Jose, AS., & Torres, A. 2016. Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12).
- Corica, B., Tartaglia, F., D'Amico, T. 2022. Sex and gender differences in community-acquired pneumonia. *Internal and Emergency Medicine*. 17, 1575–1588.
- Cosgrove, SE. Avdic, E. Dzintars, K. Smith, J. 2015. *Antibiotic Guidelines 2015-2016 : Treatment Recommendations For Adult Inpatients*. John Hopkins Medicine.

- Dahlan MS. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Seri 1 Edisi 6*. Jakarta : Epidemiologi Indonesia.
- DiPiro, J., Talbert, LR., Yee, GC., Matzke, GR., Wells, BG., P., & LM. 2008. Pharmacotherapy hand book (seventh edition). In *Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. LMC*.
- DiPiro, J.T., Wells, B.G., and Schwinghammer, T.L.2015. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 9th ed*. Mc.Graw Hill, New York..
- De la Calle, C., Ternavasio-de la Vega, H. G., Morata, L., Marco, F., Cardozo, C., García-Vidal, C., Del Rio, A., Cilloniz, C., Torres, A., Martínez, J. A., Mensa, J., & Soriano, A. 2018. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *The Journal of infection*, 76(4), 342–347.
- Eliakim-Raz, N., Robenshtok, E., Shefet, D., Gafter-Gvili, A., Vidal, L., Paul, M., & Leibovici, L. 2012. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(9).
- Etebu, E., & Ariekpar, I. 2016. *Antibiotics : Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. 4*, 90–101.
- Farida, Y., Trisna, A., & Nur, D. 2017. Study of Antibiotic Use on Pneumonia Patient in Surakarta Referral Hospital. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(01), 44.
- Faizah, A. K., dan Putra, O. N. (2019). Evaluasi Kualitatif Terapi Antibiotik pada Pasien Pneumonia di Rumah Sakit Pendidikan Surabaya Indonesia. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2), 129-133.
- Fillit HM, Rockwood KYJ. 2017. Brocklehurst’s Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. In *Elsevier, Inc (EIGHTH)*. Elsevier, Inc.
- Gyssens, I. C. 2005. Audits for monitoring the quality of antimicrobial prescriptions. *Antibiotic Policies: Theory and Practice, Table 1*, 197–226.
- Gyssens, I. C. 2011. Antibiotic policy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(SUPPL.), 11–20.
- Harelina, T., Setyoningrum, R. A., & Sembiring, Y. E. (2020). Faktor Risiko Pneumonia pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan. *Sari Pediatri*, 21(5), 276-281.

- Henig, O., & Kaye, K. S. 2017. *Bacterial Pneumonia in Older Adults. Infectious Disease Clinics of North America*, 31(4), 689–713.
- Hernández-Vásquez, A., Azañedo, D., Vargas-Fernández, R., & Bendezu-Quispe, G. 2020. Association of Comorbidities With Pneumonia and Death Among COVID-19 Patients in Mexico: A Nationwide Cross-sectional Study. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*, 53(4), 211–219.
- Higgins, S. T., Kurti, A. N., Redner, R., White, T. J., Gaalema, D. E., Roberts, M. E., Atwood, G. S. 2015. A literature review on prevalence of gender differences and intersections with other vulnerabilities to tobacco use in the United States, 2004–2014. *Preventive Medicine*, 80, 89–100.
- Hooven, T. A., & Polin, R. A. 2020. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *Elsevier, January*.
- Htun, TP., Sun, Y., Chua, HL., & Pang, J. 2019. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10.
- Ilmi, T., Yulia, R., & Herawati, F. (2020). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Umum Daerah Tulungagung. *Jurnal Inovasi Farmasi Indonesia*, 1(2), 102-112.
- Indijah SW & Fajri P. 2016. *Farmakologi*. Jakarta: Kemenkes Republik Indonesia.
- Juan, C., Huang, Y., Lin, Y., Yang, T., & Wang, F. 2016. Risk Factors, Outcomes, and Mechanisms of Tigecycline Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(12),
- Kemenkes. 2013. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Kementrian Kesehatan RI*. Jakarta.
- Kemenkes. 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Kementrian Kesehatan RI*, 1(1), 1.
- Kemenkes RI. 2020. Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. *Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Id*, 1–674.

- Khan, R. A., Bakry, M. M., & Islahudin, F. 2015. Appropriate Antibiotic Administration in Critically Ill Patients with Pneumonia. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 77(3), 299–305.
- Lee, MS., Oh, JY., Kang, CI., Kim, ES., Park, S., Rhee, CK., Jung, JY., Jo, KW., Heo, EY., Park, DA., Suh, GY., & Kiem, S. 2018. Guideline for antibiotic use in adults with community-acquired pneumonia. In *Infection and Chemotherapy* (Vol. 50, Issue 2).
- Lim, WS. (2022). Pneumonia—Overview. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, January, 185–197. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.11636-8>
- Linn WD, Wofford MR, O’Keefe ME, P. L. 2009. Pharmacotherapy in Primary Care. In *The McGraw-Hill Companies*. The McGraw-Hill Companies.
- Liu, V. X., Fielding-Singh, V., Greene, J. D., Baker, J. M., Iwashyna, T. J., Bhattacharya, J., & Escobar, G. J. 2017. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 196(7), 856–863.
- Lu, H., Zeng, N., Chen, Q., Wu, Y., Cai, S., Li, G., Li, F., & Kong, J. 2019. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *Journal of International Medical Research*, 47(3), 1232–1240.
- Mackenzie, G. 2016. The definition and classification of pneumonia. *Pneumonia*, 8(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0012-z>
- Masturoh, I dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Metlay, JP., Waterer, GW., Long, AC., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, LA., Dean, NC., Fine, MJ., Flanders, SA., Grif, MR., Metersky, ML., & Musher, DM. 2019. *American Thoracic Society Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. 200.
- Millett ERC, Quint JK, Smeeth L, Daniel RM, Thomas SL. 2013. Incidence of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections and Pneumonia among Older Adults in the United Kingdom: A Population-Based Study. *PLOS ONE* 8(9)
- Mims C, Nash ASJ. 2000. *Mims’ Pathogenesis of Infectious Disease 5th Edition* (Vol. 8). Academic Press.

- Munita JM & Arias CA. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Osman, M., Manosuthi, W., Kaewkungwal, J., Silachamroon, U., Mansanguan, C., Kamolratanakul, S., & Pitisuttithum, P. 2021. Etiology, Clinical Course, and Outcomes of Pneumonia in the Elderly: A Retrospective and Prospective Cohort Study in Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 104(6), 2009–2016.
- Oster, G., Berger, A., Edelsberg, J., & Weber, D. J. 2013. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *Journal of medical economics*, 16(6), 809–819.
- Permenkes RI. 2011. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 2406/MENKES/PER/XII/2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik;1–64
- Prina E, Ranzani OTA. 2020. Community-acquired pneumonia. *Ann Oncol*, January, 1. *Ann Oncol*, January, 19–21.
- Putri, RM., & Hasan, H. 2014. Tinjauan Imunologi Pneumonia pada Pasien Geriatri. *Cdk-212*, Vol. 41(1), 14–18.
- Rahayu, Y. D., Wahyono, D., & Mustofa, M. 2014. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran pada pasien anak penderita pneumonia. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 4(4), 264-270.
- Rodrigues, CMC. 2017. Challenges of Empirical Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 84, e7–e11.
- Sastroasmoro,S dan Ismael, S. 2014. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-4*. Jakarta: Sagung Seto.
- Sattar SBA, Sharma S. 2021. Bacterial Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Shargel L., Wu-Pong S., Yu Andrew B.C. 2012. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima. Diterjemahkan oleh : Budi Suprapti. Surabaya : Penerbit Universitas Airlangga
- Strzelak, A., Ratajczak, A., Adamiec, A., & Feleszko, W. 2018. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Lung Diseases: A Mechanistic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5), 1033.

- Tambun, S. H., Puspitasari, I., & Laksanawati, I. S. 2019. Evaluasi Luaran Klinis Terapi Antibiotik pada Pasien Community Acquired Pneumonia Anak Rawat Inap. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 9(3), 213-224.
- Tansarli, G. S., & Mylonakis, E. 2018. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(9)
- Yusuf, M., Auliah, N., & Sarambu, H. 2022. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Dengan Metode Gyssens Pada Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Bhayangkara Kupang Periode Juli – Desember 2019. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 4(2), 215-229.
- World Health Organization. 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. In *World Health Organization*.
- World Health Organization. 2021. Pneumonia. In *WHO*. [Online] Diakses pada 17 Oktober 2022
- Worotikan, N. I., Hasmono, D., Kasih, E., & Ramdani, D. 2019. Studi Penggunaan Sefalosporin Generasi Ketiga pada Pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Haji Surabaya. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 6(2), 66-73.