



IDENTIFIKASI DAN UJI SENSITIVITAS BAKTERI SERTA EVALUASI KUALITATIF ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI SALURAN NAPAS BAWAH DI RSUD Dr.PIRNGADI MEDAN

IDENTIFICATION AND SENSITIVITY OF BACTERIA WITH EVALUATION QUALITATIVE ANTIBIOTIC TO PATIENT LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION IN DR. PIRNGADI HOSPITAL MEDAN

Jefri Naldi¹, Siti Fatimah Hanum², Ricke Loesnihari³

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Kesehatan Umum, Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia.

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Laporan WHO (*World Health Organization*) tahun 2012 menyebutkan bahwa infeksi saluran napas bawah terutama pneumonia menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian tertinggi di dunia dan sekaligus penyebab utama kematian dari golongan penyakit infeksi. **Tujuan:** dari penelitian ini yaitu mengidentifikasi bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah, sensitivitas (kepekaan) bakteri terhadap beberapa antibiotic serta mengevaluasi secara kualitatif penggunaan antibiotik pasien infeksi saluran napas bawah di ruang rawat inap paru dan ruang rawat inap penyakit dalam RSUD dr.Pirngadi Medan. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dan dilakukan secara prospektif terhadap pasien infeksi saluran pernapasan bawah di ruang rawat inap penyakit paru dan ruang rawat inap penyakit dalam RSUD dr.Pirngadi Medan. **Hasil:** Bakteri penyebab pada pasien infeksi saluran napas bawah yaitu *P. aeruginosa* (25,53%), *K. pneumoniae* (17,02%), *Proteus sp* (14,89%), *S. aureus* (12,77%), *E. coli* (10,64%), *S. pneumoniae* (10,64%), *H.influenzae* (8,51%). Uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah menunjukkan bahwa gentamisin merupakan antibiotik yang paling sensitif. Antibiotik yang resisten terhadap bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah adalah kloramfenikol. **Kesimpulan:** Evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran napas bawah di ruang rawat inap paru dan penyakit dalam tidak rasional sebesar 34 % pasien (kategori 1-kategori 6), sedangkan yang rasional sebesar 66 %.

Kata kunci : *Infeksi saluran napas bawah, antibiotik, uji sensitivitas, bakteri, evaluasi kualitatif*

ABSTRACT

Background: WHO in 2012 about the respiratory lower infections, especially pneumonia is the fourth as caused of the mortality in the world and once cause of death of the disease infection. **Purpose:** The purpose of this study is to identify bacteria which caused lower respiratory tract infection, antibiotics sensitivity testing and qualitative determination of antibiotic used inpatient with lower respiratory tract infection in respiratory and internal wards dr.Pirngadi hospital Medan. **Methods:** An observation and prospective study were analyzed to patients with lower respiratory tract infection in respiratory and internal wards dr.Pirngadi hospital Medan. **Results:** The bacteria that cause lower respiratory tract infection was *P. aeruginosa* (25,53%), *K. pneumoniae* (17,02%), *Proteus sp* (14,89%), *S. aureus* (12,77%), *E. coli* (10,64%), *S. pneumoniae* (10,64%), and *H.influenzae* (8,51%). Result of sensitivity testing showed that gentamicin is more sensitive and the resistant antibiotic is chloramphenicol among all the tested antibiotics. **Conclusion:** Qualitative determination was found irrational use of antibiotics was 34% (1-6 category), whereas the rational use of antibiotic was 66%.

Keywords: *lower respiratory tract infection, antibiotic, sensitivity test, bacteria, evaluation qualitativ*

Alamat korespondensi:

Jefri Naldi : Institut Kesehatan Helvetia Medan, Jalan Kapt. Sumarsono no 107.
Kecamatan Medan Helvetia. Medan. 0852-6021-0256, Jefrinaldi@helvetia.ac.id.

PENDAHULUAN

Infeksi pada saluran napas merupakan penyakit yang umum terjadi pada masyarakat. Infeksi saluran napas berdasarkan wilayah infeksiya terbagi menjadi Infeksi saluran napas atas dan infeksi saluran napas bawah. Umumnya, penyebab dari infeksi saluran napas adalah berbagai mikroorganisme, namun yang terbanyak yakni oleh karena infeksi bakteri dan virus. Tingkat mortalitas sangat tinggi pada bayi, anak-anak, orang lanjut usia, dan terutama di negara-negara dengan pendapatan per kapita rendah dan menengah (1).

Data di Indonesia, menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2004 dari hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Depkes tahun 2001, penyakit infeksi saluran napas bagian bawah menempati urutan ke 2 sebagai penyebab kematian tertinggi di masyarakat. Di SMF Paru RSUP Persahabatan tahun 2001, infeksi merupakan penyebab utama penyakit paru, 11,6% dari 58% kasus rawat jalan di rumah sakit tersebut termasuk infeksi paru bukan tuberkulosis. Begitu juga di Di RSUP H. Adam Malik Medan, terdapat 53,8 % kasus infeksi dan 28,6 % diantaranya infeksi bukan tuberkulosis (5).

Penyakit infeksi di Indonesia masih termasuk dalam sepuluh penyakit terbanyak, khususnya di negara berkembang. Peresepan antibiotik di Indonesia yang cukup tinggi dan kurang tepat akan meningkatkan resistensi. Studi tentang kepekaan bakteri terhadap antibiotika di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya dalam kurun waktu 2001–2002, menunjukkan jenis bakteri patogen *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* mempunyai resistensi yang tinggi terhadap ampicilin, amoksisilin, penicillin G, tetrasiklin dan kloramfenikol (6).

Pada penelitian yang dilakukan di RSUP.H.Adam Malik Medan ditemukan 50% bakteri *Streptococcus viridans*, kemudian *Streptococcus pneumonia* (14,6% -20%) yang diisolasi dari bahan sputum dan sikatan

bronkus, sedangkan bakteri gram negatif didapatkan *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas* dan *Escherichia coli* (2).

Penyebab infeksi saluran napas bawah cukup beragam. Penelitian sebelumnya di RSUP Dr.M. Djamil Padang pada periode 1 Januari – 31 Desember 2007 oleh Ramadhaniati, didapatkan bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah non tuberkulosis adalah *Streptococcus pneumoniae* diikuti oleh *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp.* dan *Proteus sp.* (3).

Penelitian lain di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FK UI) periode Februari - April 2008 yang dilaporkan oleh Shirly Kumala dari 124 sampel didapatkan bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah yang bukan tuberkulosis terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae*, diikuti oleh *Pseudomonas sp.* dan *Acinetobacter anitratus*. Dari 124 sampel yang berasal dari sputum tersebut, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* dan juga *Escherichia coli* mengalami resistensi yang tinggi terhadap kotrimoksazol (64, 24 %) (4).

Untuk saat ini, penatalaksanaan infeksi saluran napas (terutama infeksi saluran napas bawah) masih menggunakan metode empiris, biasanya dengan menggunakan antibiotika spektrum luas. Pemberian antibiotika empiris tentu saja tidak dapat diberikan terus-menerus, apalagi jika secara klinis pasien tidak membaik bahkan cenderung memburuk. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan yang disesuaikan dengan bakteri penyebab sesuai hasil uji kepekaan bakteri tersebut terhadap antibiotika tertentu (5).

Secara klinis, terapi antibiotik bertujuan sebagai terapi empiris, terapi definitif, dan terapi profilaksis. Terapi empiris merupakan terapi antibiotik dimana penyebab infeksi belum dibuktikan dengan pemeriksaan kultur. Terapi definitif merupakan terapi antibiotik dimana penyebab infeksi telah diketahui. Terapi profilaksis adalah terapi antibiotik yang bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi misalnya sebelum tindakan

operasi dimulai atau sebelum berkunjung ke daerah endemik penyakit (7).

Hal yang penting diperhatikan dalam menerapkan terapi empiris ialah antibiotik yang akan digunakan haruslah memperhatikan pola resistensi kuman terhadap antibiotik di lingkungan rumah sakit setempat. Terapi empiris erat hubungannya dengan infeksi nosokomial dan komunitas. Hal yang perlu diperhatikan dalam terapi definitif ialah memilih obat pilihan utama (*drug of choice*) dari pilihan obat yang tersedia dari laporan uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik. Obat pilihan utama haruslah paling efektif, aman dan hendaknya berspektrum sempit (7).

Kualitas penggunaan antibiotik untuk terapi empiris umumnya dinilai dari penelitian lokal dan resistensi bakteri serta dari data penelitian epidemiologi infeksi dan bakteri secara lokal. Pedoman terapi empiris berdasarkan penelitian seharusnya ada pada suatu rumah sakit. Terapi empiris hendaknya berdasarkan data epidemiologi setempat, yaitu berdasarkan data efektivitas antibiotik terhadap bakteri dan penyakit tertentu (7). Oleh karena pentingnya terapi empiris sesuai data identifikasi kepekaan bakteri terhadap antibiotik dan semakin meningkatnya bakteri yang resisten terhadap beberapa antibiotik maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian identifikasi bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah dan uji kepekaanya terhadap antibiotik, dimana antibiotik spektrum luas yang sensitif dan efektif ini akan dijadikan pilihan sebagai terapi empiris dalam jangka waktu tertentu.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional dan dilakukan secara prospektif, yaitu penelitian yang bertujuan untuk mendapatkan gambaran atau deskripsi tentang suatu keadaan secara objektif. *Ethical clearance* pada penelitian ini telah disetujui di Fakultas kedokteran USU.

Mueller Hinton Agar (MHA) (*Merck*), tabung media katalase (*Pyrex*), obat antibiotik.

Sputum pasien infeksi saluran napas bawah diambil dari ruang rawat inap RSUD Dr.Pirngadi Medan, kemudian diperiksa di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr.Pirngadi untuk diidentifikasi jenis bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah, setelah itu diuji sensitifitasnya terhadap beberapa antibiotik, kemudian dinilai evaluasi pemberian antibiotik terhadap pasien secara kualitatif.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari September 2016 sampai Januari 2017 di RSUD Dr.Pirngadi Medan

Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi dari penelitian adalah :

1. Pasien dengan diagnosa klinisnya adalah infeksi saluran napas bawah
2. Pasien usia dewasa (lebih dari 18 tahun)
3. Pasien yang dapat diperoleh spesimen sputum yang akan diidentifikasi bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah dan diidentifikasi sensitivitas bakteri tersebut terhadap antibiotik.
4. Pasien infeksi saluran napas bawah yang menjalani terapi dengan pemakaian antibiotik 1 jenis atau lebih dari 1 jenis antibiotik

Adapun kriteria eksklusi adalah :

1. Pasien tidak bersedia ikut dalam penelitian

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah inkubator, Gelas objek/kaca objek, lampu spiritus, ose (sengkelit), jangka sorong (*Antibiotic zone reader*), tabung reaksi, pinset, cakram antibiotik.

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sputum, larutan *gentian violet*, larutan fuchsin, larutan aseton alkohol 95%, larutan lugol, aquadest, agar darah (*Blood agar*) atau

Identifikasi Sensitifitas Bakteri Terhadap Antibiotik

Uji sensitifitas bakteri terhadap

antibiotik dilakukan dengan metode difusi cakram. Metode ini dilakukan dengan menggunakan cakram kertas filter yang mengandung sejumlah antibiotik tertentu yang ditempatkan di atas permukaan medium padat (agar darah) yang telah diinokulasi dengan bakteri. Kemudian di-inkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam.

Selanjutnya diamati ada tidaknya area/zona jernih di sekitar cakram kertas yang menunjukkan ada tidaknya pertumbuhan bakteri. Area/zona jernih menunjukkan tidak

adanya pertumbuhan bakteri. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan jangka sorong atau *Antibiotic zone reader*. Untuk menilai kepekaan bakteri apakah isolat bakteri sensitif atau resisten terhadap antibiotik dengan cara membandingkan diameter area jernih (zona hambat) dengan tabel standar yang ditetapkan CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*). (24) Berikut ini menunjukkan zona hambat/inhibisi dari antibiotik menurut CLSI : (24)

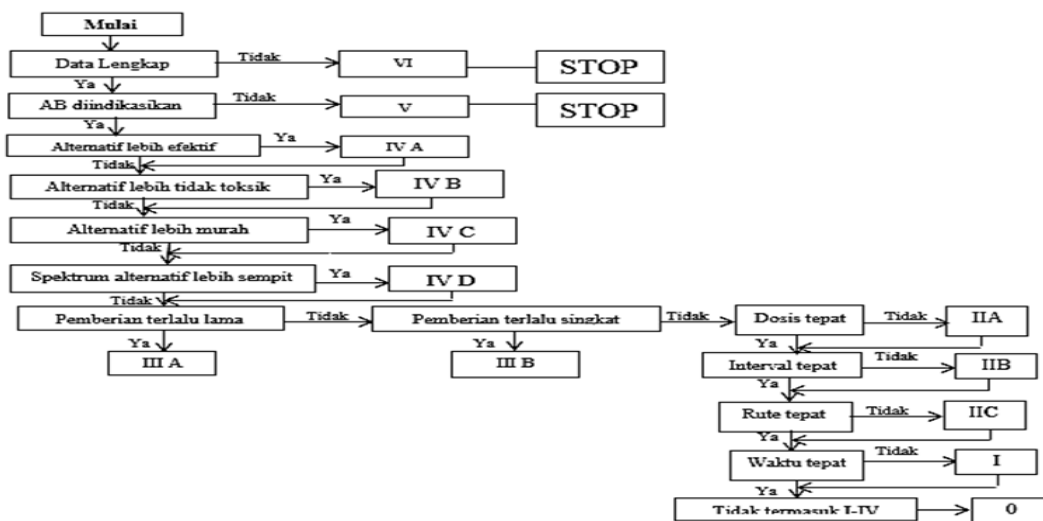
Tabel 1. Diameter zona inhibisi/hambat dari antibiotik menurut CLSI

Antibiotik	Kadar cakram	Diameter zona (mm)		
		Resisten	Intermediate	Sensitif
Ceftriaxone	30 µg	0 – 13	14 – 20	≥ 21
Amoxicillin	20/10 µg	0 – 13	14 – 17	≥ 18
Ampisilin	10 µg	0 – 13	14 – 16	≥ 17
Cefotaxime	30 µg	0 - 14	15 – 22	≥ 23
Cotrimoxazole	1,25/23,7 µg	0 - 10	11 – 15	≥ 16
Tetracyclin	30 µg	0 - 14	15 – 18	≥ 19
Ceftazidime	30 µg	0 - 14	15 – 17	≥ 18
Meropenem	10 µg	0 - 13	14 – 15	≥ 16
Amikasin	30 µg	0 - 14	15 – 16	≥ 17
Gentamisin	10 µg	0 - 6	7 – 8	≥ 9
Ciprofloxacin	5 µg	0 - 15	16 – 20	≥ 21
Aztreonam	30 µg	0 - 15	16 – 21	≥ 22

Ukuran zona inhibisi/zona hambat satu antibiotik tidak dapat dibandingkan dengan ukuran zona antibiotik lain yang bekerja pada bakteri yang sama. Akan tetapi, ukuran zona hambat setiap antibiotik dapat dibandingkan

dengan standar. Dengan demikian, diameter minimal zona inhibisi suatu antibiotik yang menandakan “sensitivitas” suatu bakteri dapat ditentukan dengan teknik difusi cakram (24).

Evaluasi Kualitatif Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Napas Bawah Berdasarkan Metode Gyssens



Gambar 1. Evaluasi kualitatif Antibiotik

Hasil evaluasi dikategorikan sebagai berikut : (25)

- Kategori 0 : Penggunaan antibiotika tepat -
- Kategori 1 : Waktu pemberian antibiotika kurang tepat
- Kategori 2 : Dosis dan rute pemberian antibiotika kurang tepat
- Kategori 3 : Lama pemberian antibiotika kurang tepat
- Kategori 4: Pemilihan antibiotika kurang tepat karena ada alternatif yang lebih efektif, lebih tidak toksik, dan spektrum lebih sempit
- Kategori 5 : Tidak ada indikasi penggunaan antibiotika
- Kategori 6 : Data tidak lengkap atau tidak dapat dievaluasi (25)

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Pasien Infeksi Saluran Pernapasan Bagian Bawah

Berdasarkan hasil penelitian di bangsal paru dan bangsal penyakit dalam RSUD dr.Pirngadi Medan dari periode September 2016 - Januari 2017, penderita infeksi saluran napas bawah lebih didominasi oleh pasien dengan jenis kelamin laki - laki (67%) daripada perempuan (33%) seperti yang ditunjukkan pada tabel 1 Faktor resiko ini salah satunya disebabkan oleh merokok. Zat tembakau pada rokok menyebabkan efek toksik. Efek yang dapat terjadi ialah mengurangi efisiensi fungsi silia serta mekanisme pertahanan saluran pernapasan lainnya (8).

Berdasarkan hasil penelitian, mayoritas penderita infeksi saluran napas bawah berumur lanjut usia. Tingginya kejadian infeksi pada kelompok usia tua ini disebabkan karena mekanisme pertahanan (imun) di saluran napas juga semakin menurun (8).

Tabel 2. Karakteristik pasien infeksi saluran napas bawah yang menerima antibiotik

Karakteristik	Jumlah (pasien)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	67	67,00%
Perempuan	33	33,00%
Lama Rawat		
1-5 hari	3	3,00%
6-10 hari	30	30,00%
11-15 hari	34	34,00%
16-20 hari	27	27,00%
> 20 hari	6	6,00%
Jumlah jenis antibiotik yang diterima		
1-2 Antibiotik	35	35,00%
3-4 Antibiotik	65	65,00%

Dari tabel 2 dapat diketahui lama rawatan pasien dengan persentase terbanyak 34% untuk 11 – 15 hari, kemudian 6 -10 hari (30%), 16 – 20 hari (27%), lebih dari 20 hari (6%) dan 1 – 5 hari (3%). Lama rawat inap di rumah sakit menjadi faktor risiko timbulnya pneumonia (nosokomial), sebab semakin lama menjalani rawat inap maka semakin besar kemungkinan untuk terpapar mikroorganisme patogen yang jarang ditemukan di masyarakat untuk berkolonisasi di saluran napas atau di mukosa lambung. Hal ini berkaitan erat dengan penggunaan antibiotik spektrum luas yang antibiotik dalam jumlah yang banyak dan penggunaannya yang salah diduga sebagai penyebab utama tingginya jumlah patogen dan bakteri komensal resisten di seluruh dunia. Hal ini menyebabkan peningkatan

Menurut Chambers (12), secara garis besar penggunaan lebih dari 1 antibiotik (kombinasi) harus memiliki indikasi antara lain:

a. Pengobatan infeksi campuran

Beberapa infeksi tertentu dapat disebabkan oleh lebih dari 1 jenis bakteri yang sensitif terhadap antibiotik yang berbeda. Penyakit

berkepanjangan sehingga menimbulkan infeksi dari mikroorganisme yang resisten berbagai antibiotik (9). Penelitian oleh Fattah (2008) mendapatkan hasil bahwa rawat inap lebih dari 3 minggu secara bermakna meningkatkan risiko terkena pneumonia nosokomial dibandingkan dengan rawat inap kurang dari 1 minggu (10).

Pada penelitian ini didapatkan jumlah penggunaan antibiotik yang terbanyak selama dirawat adalah 3 – 4 antibiotik (65%) kemudian diikuti dengan 1-2 antibiotik (35%). Penggunaan kebutuhan akan antibiotik-antibiotik baru. Pengurangan jumlah kejadian penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan cara terbaik untuk melakukan kontrol terjadinya resistensi bakteri (11).

infeksi tertentu sering disebabkan oleh bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Dalam hal ini diperlukan pemberian kombinasi antibiotik.

b. Pengobatan awal pada infeksi berat yang etiologinya (penyebab) belum jelas.

Beberapa infeksi berat misalnya

septikemia, meningitis purulenta, abses dan infeksi berat lainnya memerlukan kombinasi antibiotik walaupun bakteri penyebab belum diketahui, karena keterlambatan pengobatan dapat membahayakan jiwa pasien. Bila hasil pemeriksaan laboratorium mikrobiologi telah diperoleh maka antibiotik yang tidak diperlukan dapat dihentikan

Distribusi Penyakit Infeksi Saluran Napas Bawah

Distribusi penyakit infeksi saluran napas bawah dapat dilihat pada tabel 3 Mayoritas diagnosa pasien infeksi saluran napas bagian bawah adalah pneumonia (CAP) 56 orang (56,00%). Kemudian diikuti pasien terdapat dua sampai tiga diagnosa saluran napas bawah dan diagnosa non-infeksi lainnya. Selama periode penelitian terdapat beberapa pasien yang memiliki diagnosa utama (infeksi saluran napas bawah) dengan diagnosa penyakit penyerta

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) tahun 2013 menyatakan bahwa prevalensi pneumonia di Indonesia 4,5% dan di Sumatera Utara prevalensi pneumonia sedikit jumlahnya jika dibandingkan dengan

pemberiannya.

- c. Untuk mendapatkan efek sinergis misalnya kombinasi karbenisilin atau tikarsilin dengan aminoglikosida. Dengan aminoglikosida saja misalnya gentamisin, infeksi seringkali tidak dapat diatasi. Menghambat timbulnya resistensi (12).

dengan diagnosa efusi pleura 21 orang (21,00%), bronkitis kronis eksaserbasi akut 10 orang (10,00%), Penyakit paru obstruksi kronis 7 orang (7,00%), dan abses paru 6 orang (6,00%). Data penelitian diambil dari 100 orang pasien yang didiagnosa penyakit infeksi saluran napas bawah dimana satu

penyerta, baik diagnosa infeksi (komorbid). Penyakit komorbid yang dijumpai selama periode penelitian ialah infeksi saluran napas bawah dan penyakit lainnya.

sebesar 3,2%. Prevalensi dari PPOK menurut Rikesdas di Sumatera Utara sebesar 3,6% lebih tinggi daripada prevalensi pneumonia. Tetapi dari penelitian ini, pasien PPOK lebih pasien pneumonia.

Tabel 3. Distribusi penyakit infeksi saluran pernapasan bawah

No	Diagnosa	Jumlah	Persen
1.	Pneumonia (CAP)	56	56,00%
2.	Efusi pleura	21	21,00%
3.	Bronkitis kronis eksaserbasi akut	10	10,00%
4.	Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)	7	7,00%
5.	Abses paru	6	6,00%
Jumlah		100	100,00%

Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Napas Bawah dan Sensitivitasnya Terhadap Beberapa Antibiotik

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan 100 pasien yang didiagnosa infeksi saluran napas bawah, dijumpai 51 pasien yang dilakukan kultur, sedangkan 49 pasien tidak dilakukan kultur. Pasien yang

kulturnya positif (dijumpai pertumbuhan bakteri) sebanyak 47 sampel, 4 sampel kulturnya negatif (tidak ada pertumbuhan bakteri). Penggunaan antibiotik yang rasional berdasarkan hasil kultur sebanyak 37 pasien dan yang tidak rasional sebanyak 10 pasien.

Jika manifestasi klinis infeksi dijumpai (demam, malese, leukositosis)

tetapi hasil mikrobiologi tidak ditemukan adanya bakteri yang pasti, hal ini dapat disebabkan oleh hal-hal sebagai berikut :

- kesalahan sampel (mengambil spesimen setelah pemberian antibiotik)
- spesimen telah tercemar
- biakan sering dibuang sebelum terjadi pertumbuhan bakteri yang memadai untuk dideteksi

pasien infeksi saluran napas bawah yaitu bakteri gram negatif sebanyak 36 bakteri dan bakteri gram positif sebanyak 11 bakteri. Bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah ditunjukkan pada tabel 4.

napas bawah ialah *P. aeruginosa* 25,53%, *K. pneumoniae* 17,02%, *Proteus sp* 14,89%, *S. aureus* 12,77%, *E. coli* 10,64%, *S. pneumoniae* 10,64%, *H. influenzae* 8,51%.

Penyakit yang dapat didiagnosa secara klinis dan pemeriksaan laboratorium

- meminta pembiakan bakteri ketika infeksi disebabkan oleh organisme lain (13).

Dari hasil penelitian, mayoritas penyebab infeksi saluran napas bawah di ruang rawat inap paru dan ruang rawat inap penyakit dalam adalah bakteri gram negatif. Distribusi bakteri pada

Bakteri yang paling banyak ditemukan sebagai penyebab infeksi saluran napas bawah ialah *P. aeruginosa*. Secara keseluruhan, persentasi terbesar dari bakteri penyebab infeksi saluran lain seperti pneumonia tidak harus dilakukan kultur. Sebab hasil kultur membutuhkan waktu yang lama, empat sampai tujuh hari, sedangkan pengobatan harus dimulai sedini mungkin tanpa menunggu hasil kultur (5).

Tabel 4. Persentase hasil kultur pasien infeksi saluran napas bawah

Bakteri	Jumlah (n)	Presentasi (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	25,53%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8	17,02%
<i>Proteus sp</i>	7	14,89%
<i>Staphilococcus aureus</i>	6	12,77%
<i>Eschericcia coli</i>	5	10,64%
<i>Streptocoocus pneumonia</i>	5	10,64%
<i>Haemophillus influenza</i>	4	8,51%
Jumlah	47	100,00%

Penelitian yang dilakukan Setyati dan Murni tahun 2011 di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta, didapatkan bakteri penyebab pneumonia yaitu kelompok gram positif sebanyak 39,3% dan gram negatif sebanyak 60,6%. *P. aeruginosa* merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan (39,3%), diikuti dengan *K. pneumoniae* (19,1%).

Menurut penelitian Kumala dan Mardiasuti di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia tahun 2010, didapatkan bakteri penyebab infeksi saluran pernapasan bawah terbanyak yaitu bakteri gram negatif (95%)

yang terdiri dari *K. pneumoniae* (23%), dan *P. aeruginosa* (11%), sedangkan bakteri gram positif hanya sebesar 5%. Hal ini membuktikan bahwa bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah pada penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Setyati dan Murni di RSUP dr.Sardjito yaitu *P. aeruginos*.

Tabel 5. Sensitivitas antibiotik pada pasien infeksi saluran napas bawah

No	Antibiotik	Sensitif	Resisten	Jumlah	Sensitivitas (%)
1.	Amikasin	36	11	47	76,60%
2.	Ampisilin	11	36	47	23,40%
3.	Cefotaxim	31	16	47	65,96%
4.	Kloramphenicol	17	30	47	36,17%
5.	Gentamisin	37	10	47	78,72%
6.	Meropenem	35	12	47	74,47%

Tabel 5 menunjukkan persentase nilai sensitivitas bakteri infeksi saluran napas bawah terhadap antibiotik. Pada tabel tersebut terlihat bahwa gentamisin merupakan antibiotik yang paling sensitif terhadap bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah. Gentamisin lebih sensitif dengan antibiotik

(78,72%) dibandingkan lainnya misalnya amikasin (76,60%), meropenem (74,47%), cefotaxim (65,96%). Antibiotik yang mulai resisten terhadap bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah adalah kloramphenicol (36,17%) dan diikuti oleh ampisilin (23,40%)

Sensitivitas bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah terhadap antibiotik																						
No	Antibiotik	Bakteri																				
		<i>S.aureus</i> (n=6)			<i>K.pneumoniae</i> (n=8)			<i>P.aeruginosa</i> (n=12)			<i>Hinfluenzae</i> (n=4)			<i>Proteus sp</i> (n=7)			<i>S.pneumoniae</i> (n=5)			<i>E.coli</i> (n=5)		
		S	R	Sensitivitas (%)	S	R	Sensitivitas (%)	S	R	Sensitivitas (%)	S	R	Sensitivitas (%)	S	R	Sensitivitas (%)	S	R	Sensitivitas (%)	S	R	Sensitivitas (%)
1.	Amikasin	1	5	16,67%	7	1	87,50%	1	1	91,67%	4	0	100,00%	5	2	71,43%	3	2	60,00%	5	0	100,00%
2.	Ampisilin	5	1	83,33%	0	8	0,00%	2	1	16,67%	1	3	33,33%	0	7	0,00%	2	3	40,00%	1	4	20,00%
3.	Cefotaxim	6	0	100,00%	3	5	37,50%	7	5	58,33%	3	1	75,00%	4	3	57,14%	5	0	100,00%	3	2	60,00%
4.	Kloramphenicol	2	4	33,33%	2	6	25,00%	5	7	41,67%	0	4	0,00%	3	4	42,86%	3	2	60,00%	2	3	40,00%
5.	Gentamisin	3	3	50,00%	8	0	100,00%	8	4	66,67%	3	1	75,00%	7	0	100,00%	3	2	60,00%	5	0	100,00%
6.	Meropenem	6	0	100,00%	7	1	87,50%	8	4	66,67%	2	2	50,00%	5	2	71,43%	3	2	60,00%	4	1	80,00%

Hasil uji sensitivitas umumnya berkolerasi yang baik dengan efek klinis, tetapi dalam keadaan tertentu dapat terjadi ketidaksesuaian. Contohnya karena adanya benda asing, jaringan nekrosis, atau adanya hambatan farmakokinetik, bakteri dinyatakan sensitif tetapi infeksi tidak dapat diatasi (13).

Pola sensitivitas bakteri dari hasil penelitian biasanya hanya berlaku untuk terhadap beberapa antibiotik (Tabel 6), bakteri *S.aureus* memiliki kepekaan yang baik terhadap cefotaxim (100%) dan meropenem (100%) tetapi bakteri *S.aureus* mulai resisten terhadap amikasin (16,67%)

suatu tempat dan waktu tertentu. Hasil penelitian bermanfaat untuk mendapatkan gambaran umum mengenai bakteri yang sering menjadi etiologi (penyebab), spektrum, dan kecenderungan perubahan spektrum tersebut (12).

Dari hasil uji sensitivitas bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah

dan kloramphenicol (33,33%). Bakteri *K.pneumoniae* memiliki kepekaan yang baik terhadap gentamisin (100%), meropenem (87,5%) dan amikasin (87,5%) tetapi bakteri ini resisten terhadap antibiotik ampisilin

(0%) dan kloramphenicol (25%). Bakteri *P. aeruginosa* sensitif terhadap amikasin (91,67%), gentamisin (66,67%), meropenem. Kemudian untuk bakteri *H.influenzae* memiliki kepekaan yang baik terhadap amikasin (100%), cefotaxim (75%), gentamisin (75%) tetapi sudah resisten terhadap antibiotik ampisilin (33,33%) dan kloramphenicol (0%). Bakteri *Proteus sp* sensitif terhadap gentamisin (100%), amikasin (71,43%), meropenem (71,43%) dan cefotaxim (57,14%), dan resisten terhadap kloramphenicol (42,86%) dan ampisilin (0%).

Bakteri *S. pneumonia* memiliki sensitivitas pada cefotaxim (100%), amikasin (60%), kloramphenicol (60%), gentamisin (60%), meropenem (60%) dan mulai resisten terhadap ampisilin (40%). Bakteri *E.coli* memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap amikasin (100%), gentamisin (100%), meropenem (80%), dan cefotaxim (60%). *E.coli* resisten terhadap ampisilin (20%) dan kloramphenicol (40%).

Faktor yang memudahkan berkembangnya resistensi di rumah sakit

Evaluasi Kualitatif Penggunaan

Berdasarkan hasil evaluasi terhadap regimen antibiotik yang diteliti di ruang rawat inap paru dan ruang rawat inap penyakit dalam di RSUD Dr.Pirngadi Medan periode Agustus – Desember 2016, dihasilkan kategori 0 (penggunaan antibiotik

(66,67%), dan *P.aeruginosa* mulai resisten terhadap ampisilin (16,67%) dan kloramphenicol (41,67%). ialah penggunaan antibiotik yang secara terus-menerus, penggunaan antibiotik yang irasional, penggunaan antibiotik dalam jangka waktu lama, perilaku seksual dan sanitasi (higienitas) yang buruk (11).

Perbedaan pola bakteri dan sensitivitasnya antara penelitian yang satu dengan yang lainnya disebabkan karena perbedaan etiologi penyakit tertentu antara daerah yang satu dengan yang lain, antar rumah sakit, antar negara dan perbedaan kepatuhan pasien dalam penggunaan antibiotik serta ketidakrasionalan penggunaan antibiotik oleh praktisi kesehatan (13).

Beberapa cara untuk menghambat peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik adalah membuat pola sensitivitas dan resistensi antibiotik di ruang rawat inap yang dapat digunakan untuk jangka waktu tertentu dan membatasi penggunaan antibiotik yang mempunyai sensitivitas rendah (14).

Antibiotik

yang rasional) sebanyak 66% pasien dan yang termasuk dalam kategori I – VI (penggunaan antibiotik yang tidak rasional) sebanyak 34% pasien. Hal ini ditunjukkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran napas bawah

No	Kategori	Kategori evaluasi penggunaan antibiotik yang tidak rasional pada pasien								Kategori evaluasi penggunaan antibiotik yang rasional pada pasien
		IV A	Persen	IIIB	Persen	IIA	Persen	IIC	Persen	
1.	Kategori	IV A	Persen	IIIB	Persen	IIA	Persen	IIC	Persen	0
2.	Jumlah	14	41%	4	12%	15	44%	1	3%	66
3.	Total	34%								66%

Berdasarkan tabel 7 tersebut dapat diketahui bahwa persentase tingkat ketidakrasionalan paling banyak adalah kategori IIA (44 %). Masalah yang dijumpai yaitu penggunaan antibiotik tidak tepat dosis. Ketidaktepatan dosis (kategori II) yang ditemukan ialah dosis amikasin (aminoglikosid) yang kurang tepat. Amikasin termasuk antibiotik *concentration dependent killing* dan memiliki aktivitas PAE (*Post Antibiotic Effect*), sehingga tidak tepat diberikan dalam dosis terbagi. Efek terapi yang cepat didapatkan dengan memaksimalkan konsentrasi. Semakin tinggi konsentrasi, maka pembunuhan bakteri akan lebih cepat. Oleh karena itu, amikasin lebih tepat diberikan dosis tunggal (*single dose*). Pemberian aminoglikosid dosis terbagi dapat menyebabkan ototoksik, nefrotoksik dan efek samping lain yang lebih besar daripada dosis tunggal (15).

Ketidaktepatan dosis berikutnya adalah pemberian antibiotik ceftazidim. Ceftazidim kurang tepat diberikan dalam dosis tunggal. Seharusnya ceftazidim diberikan dalam dosis terbagi (per 8 jam) agar diperoleh efek terapi yang maksimal. Jika antibiotik diberikan dalam dosis yang tidak adekuat dapat menyebabkan resistensi kuman penyebab infeksi. Antibiotik ceftazidim termasuk *time-dependent killing* (pembunuhan tergantung waktu). Efek terapi yang adekuat didapatkan dengan memaksimalkan durasi pemaparan (*exposure*) (23).

Dalam hal ini dosis yang diberikan bisa saja kurang atau berlebih. Faktor pendukung yang menyebabkan pasien menerima dosis lebih atau kurang, antara lain ialah obat diresepkan dengan metode *fixed-model* (hanya merujuk pada dosis lazim) tanpa mempertimbangkan lebih lanjut usia, jenis kelamin, ada tidaknya gangguan ginjal dan kondisi penyakit pasien sehingga terjadi kesalahan pada peresepan, adanya asumsi dari tenaga kesehatan yang lebih menekankan keamanan obat dan meminimalisir efek toksik sampai mengorbankan sisi efektivitas terapi (16).

Ketidaktepatan berikutnya adalah kategori IVA (41%). Dalam kategori IVA tersebut ditemukan beberapa masalah diantaranya antibiotik yang resisten pada hasil uji sensitivitas tetapi masih diberikan (10 kasus pasien) dan adanya interaksi antibiotik terhadap obat lain (4 kasus pasien). Beberapa klinisi tetap meneruskan antibiotik yang resisten pada hasil uji sensitivitas disebabkan karena terjadi perbaikan gejala klinis pasien. Menurut Spellberg, terapi antibiotik dapat dirubah atau tidak dengan melihat dua faktor, yaitu keadaan klinis pasien dan hasil uji sensitivitas (deeskalasi). Jika antibiotik semula tidak memperbaiki gejala klinis pasien dan antibiotik dinyatakan resisten pada hasil uji sensitivitas, antibiotik haruslah diganti. Tetapi jika antibiotik semula memperbaiki gejala klinis pasien dan antibiotik dinyatakan resisten pada hasil uji sensitivitas, maka boleh melanjutkan antibiotik semula (empiris) (20).

Jika terapi yang dipilih berdasarkan uji sensitivitas mikrobiologis tidak memberikan respons klinis yang baik, perlu dilakukan penelitian sistematis untuk menentukan penyebab kegagalan terapi. Hasil uji sensitivitas awal sebaiknya dikonfirmasi oleh pemeriksaan ulang uji sensitivitas (13).

Ketidaktepatan dalam kategori IV A selanjutnya adalah interaksi antibiotik dengan obat lain, pemberian antibiotik siprofloksasin (fluoroquinolon) dengan retaphil SR[®] (teofilin). Pada pasien infeksi saluran napas bawah yang mendapat terapi kombinasi Retaphil SR[®] (teofilin) dan siprofloksasin sebaiknya perlu dihindarkan. Hal ini dikarenakan siprofloksasin menghambat metabolisme teofilin, sehingga dapat menyebabkan intoksikasi teofilin. Intoksikasi teofilin terjadi karena meningkatnya kadar teofilin dalam darah dan dapat berisiko terjadinya henti jantung dan kerusakan otak (21).

Masalah interaksi obat lainnya ialah pemberian antibiotik eritromisin bersamaan dengan dexametason (kortikosteroid). Pada pasien infeksi saluran napas bawah yang mendapat terapi dexametason (kortikosteroid)

dan eritromisin (makrolid) secara bersamaan sebaiknya perlu dihindarkan. Ini disebabkan karena eritromisin dapat meningkatkan toksisitas kortikosteroid. Hal ini dikarenakan eritromisin menghambat sitokrom P-450 (12).

Ketidaktepatan selanjutnya diikuti dengan kategori III B (12%), yaitu pemberian antibiotik yang terlalu singkat, tidak berkesinambungan, dan terlalu cepat diganti. Hal ini dapat menyebabkan resistensi oleh karena efikasi pengobatan yang belum tercapai, kadar antibiotik yang sub-optimal, dan dosis yang tidak adekuat (13).

Kategori yang terkecil yang ditemukan adalah kategori II C (3%). Kategori II C merupakan ketidaktepatan rute penggunaan antibiotik. Ketidaktepatan yang dijumpai adalah pada pasien dengan infeksi berat dan keadaan umum yang buruk seperti abses paru dan sepsis, antibiotik eritromisin diberikan secara per oral pada pasien dengan infeksi berat dan keadaan umum pasien yang buruk dinilai kurang tepat. Pasien dengan infeksi berat dan kondisi pasien yang buruk tidak tepat diberikan dengan rute per-oral. Masalah sebaliknya memberikan antibiotik dengan rute intravena pada pasien dengan infeksi ringan juga kurang tepat. Seharusnya pasien dengan infeksi ringan menerima obat melalui rute per oral (14)

Pergantian rute dari intravena ke per-oral dapat dilakukan jika pasien tidak demam paling tidak selama 8 jam, tanda dan gejala klinis infeksi membaik, jumlah sel darah putih (leukosit) normal, tidak dijumpai gangguan

absorpsi di saluran cerna (contohnya diare) (14).

Penyebab ketidakrasionalan penggunaan antibiotik dari praktisi kesehatan adalah (17) :

1. ketidaktepatan praktisi kesehatan menetapkan diagnosa klinis yang akurat
2. praktisi kesehatan tidak meyakinkan pasien tentang sifat dan simplifikasi penyakit yang diderita pasien dan persyaratan untuk menggunakan antibiotik. Oleh karena beberapa klinisi berpendapat lebih baik diberikan "sesuatu yang kuat" untuk setiap pasien sehingga mencapai hasil yang dramatis (*shot gun therapy*)
3. takut dikatakan salah atau lalai jika tidak memberikan antibiotik merupakan alasan mengapa antibiotik harus diberikan. (17).

Pasien yang termasuk kategori rasional dalam penelitian ini sebanyak 66 % (kategori 0). Pasien yang dinyatakan rasional berdasarkan metode Gysens akan memberikan *output* gejala klinis pasien yang membaik. Namun dalam beberapa hal, tidak semua kasus dapat dinilai dengan metode Gyssens. Misalnya ada beberapa kasus yang menunjukkan *output* pasien yang membaik, meskipun antibiotik yang digunakan tidak sensitif. Tujuan dari evaluasi dengan metode ini adalah agar pasien mendapatkan antibiotik yang paling efektif, aman, dan regimen yang tepat.

Tabel 8. Gambaran jumlah penggunaan antibiotik

N o	Antibiotik	Jumlah penggunaan	Perse n
1	Ceftriakson	79	24%
2	Meropenem	61	18,37 %
3	Ceftazidim	28	8,43 %
4	Gentamisin	53	15,96 %
5	Amikasin	46	13,86 %
6	Levofloksasin	30	9,04 %
7	Ciprofloksasin	35	10,54 %
	Jumlah		100%

Antibiotik yang paling banyak digunakan di ruang rawat inap paru dan penyakit dalam RSUD Dr.Pirngadi Medan untuk diagnosa infeksi saluran napas bawah adalah seftriakson (24%). Seftriakson dan sefalosporin generasi 3 lainnya sangat efektif untuk mengatasi infeksi saluran napas bawah khususnya pneumonia. Ceftriakson dapat mencapai kadar yang tinggi di jaringan, cairan pleura, cairan pericardium, dan cairan serebrospinal(18).

Antibiotik yang terbanyak digunakan berikutnya selama periode penelitian ialah gentamisin dengan 53 kali penggunaan (15,9%). Gentamisin banyak digunakan pada terapi infeksi saluran napas bawah disebabkan karena penetrasi yang baik dari golongan aminoglikosida ke berbagai organ atau bagian tubuh, menghasilkan kadar yang sama dengan kadar dalam darah. Organ atau bagian tubuh yang dapat ditembus antibiotik golongan aminoglikosid adalah jaringan paru, cairan pleura, dan rongga sendi. Pada pasien infeksi berat dan bersifat fatal (sepsis), penggunaan antibiotik aminoglikosid sebagai terapi awal dapat menyelamatkan nyawa pasien, sekalipun belum dapat dipastikan jenis kuman penyebab dari hasil pemeriksaan

laboratorium. Keputusan digunakannya aminoglikosid, sangat tergantung dari keadaan klinis pasien. Tetapi keputusan ini perlu ditinjau kembali setelah ada hasil kultur dan hasil uji sensitivitas (22).

Antibiotik yang terbanyak digunakan berikutnya selama periode penelitian ialah ciprofloksasin dengan jumlah penggunaan 35 kali (10,54%). Hal ini disebabkan daya antibakteri yang kuat terhadap infeksi lokal maupun infeksi sistemik, absorpsinya yang baik di saluran cerna, masa kerja (durasi kerja) obat yang panjang, serta mula kerja ciprofloksasin (*onset of action*) yang cepat (19).

Antibiotik levofloksasin (fluoroquinolon) merupakan antibiotik yang sering dipakai di ruang rawat inap paru dan penyakit dalam. Levofloksasin digunakan sebanyak 30 kali (9,04%). Levofloksasin sangat dianjurkan untuk terapi infeksi saluran napas bawah. Hal ini dikarenakan levofloksasin mempunyai daya antibakteri yang cukup efektif terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif (15).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan :

Hasil identifikasi bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah ialah *P. aeruginosa* (25,53%), *K. pneumoniae* (17,02%), *Proteus sp* (14,89%), *S. aureus* (12,77%), *E. coli* (10,64%), *S. pneumonia* (10,64%), *H.influenzae* (8,51%). Antibiotik yang memiliki sensitifitas (kepekaan) yang paling tinggi terhadap bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah ialah gentamisin (78,72%), diikuti amikasin (76,60%), meropenem (74,47%), dan cefotaxim (65,96%). Antibiotik yang memiliki kepekaan yang rendah terhadap bakteri penyebab infeksi saluran napas bawah adalah ampisilin (23,40%) dan kloramphenicol (36,17%). Penggunaan antibiotik yang rasional berdasarkan hasil uji sensitivitas sebanyak 37 pasien dan yang tidak rasional sebanyak 10 pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (2005). *Pola Penyakit 50 Peringkat Utama di Rumah Sakit di Indonesia tahun 2005*. Jakarta :Depkes RI
2. Parhusip, R. S. (2004). *Identifikasi Bakteri Pada Infeksi Saluran Napas Bawah*. Diunduh dari <http://www.library.usu.ac.id/download/fk/paru-parhusip3.pdf>
3. Ramadhaniati., (2007). *Mikroorganisme Penyebab Infeksi Paru Non Tuberkulosis dan Kepekaannya Terhadap Beberapa Antibiotik di Laboratorium RS Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2007*. Tesis. Padang : Universitas Andalas.
4. Kumala, S., Dimas, A.M., Mardiasuti. (2010). Resistensi Antibiotik Terhadap Isolat Bakteri Dari Sputum Penderita Infeksi Saluran Napas Bawah. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 5(1): 24-32
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), (2004). *Pneumonia, Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Hal.87-95
6. Landia, S., Retno, A., dan Makmur, M., S., (2006). *Buku panduan Divisi Respirologi Bagian Ilmu Kesehatan anak FK UNAIR RSUD dr. Soetomo*; Surabaya. Hal.96
7. Katzung, B. G, Masters, S. B., dan Trevor A. J. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 10. New York : McGraw-Hill. Hal.127-129
8. Djodibroto, R.,D. (2007). *Respirologi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
9. Falcone, M., Venditti, M., Shindo, Y., Kollef, M.H. (2011). *Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia*. *International journal of Infectious Diseases*. 15. Hal. 545-550.
10. Fattah, A.M.M. (2008). *Nosocomial pneumonia: risk factors, rates and trends*. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 14. Hal. 546-555.
11. Brunton, L., Parker, K., dan Blumenthal, D., Buxton, I. (2008). *Goodman and Gilman's Manual Farmakologi dan Terapi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
12. Chambers, H. F. (2004). *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 9. Singapore : McGraw-Hill P.734-51
13. Lampiris, H.W., dan Maddix, D.S., (2012). *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12. New York : McGraw-Hill
14. Arnold, F. W. (2004). Improving Antimicrobial Use : Longitudinal Assessment of an Antimicrobial Team Including a Clinical Pharmacist. *Journal Management Care Pharmacy*. 10:152-58
15. Winston, L.G dan Deck, D.H. (2012). Sulfonamid, Trimetoprim, and Quinolone. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12. New York : McGraw-Hill
16. Pamungkas, M. (2009). *Identifikasi Drug Related Problem Kategori Ketidaktepatan Pemilihan Obat, Dosis dan Interaksi Obat Pasien Dewasa Asma Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2007*. Skripsi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta
17. CDC, (2014). *Antibiotic Prescribing*. Available from : <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0304-poor-antibiotic-prescribing.html>
18. Chambers, H.F. (2001). *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 8. New York : McGraw-Hill
19. Craig, W. A. (2006). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of general*

- concepts and Applications*. Newyork :Marce Dekker Inc. Hal.23
20. Spellber G, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance : Policy recommendations to save lives. *Clinical Infectious Disease* (2011) ; 52 (Suppl 5)
 21. Goff DA, Bauer KA, Mangino JE. Antimicrobial stewardship management of infections : Beyond the cost of antimicrobials. *Pharmacy Practice News*. McMahan Publishing. (August 2012)
 22. Deck DH dan Winston LG, Aminoglicosides and spectinomycin. In : Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 13 edition. USA : McGraw-Hill, (2015). Page 799-806
 23. Petri, WA. Jr. (2013) Penicillins, cephalosporins, and beta lactam antibiotic. 12 edition. New York : McGraw-Hill. Page 215
 24. CLSI—Clinical and Laboratory Standards Institute (2012) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Second Informational Supplement. M100-S22. <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>
 25. Gyssens, I. C. (2014). *Audit for Monitoring the Quality of Antimicrobial Prescription*, Dalam: Gould, I. M., Van der Meer, penyunting, *Antibiotic Policies: Theory and Practice*. New York: Kluwer Academic Publishers. Hal.197-22