

**EVALUASI KUANTITATIF DAN KUALITATIF PENGGUNAAN
TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS
PADA PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS RAWAT INAP DI
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH KOTA MAKASSAR**

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE EVALUATION OF EMPIRIC
ANTIBIOTIC THERAPY ON CLINICAL OUTCOMES
IN INPATIENT COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA
MAKASSAR GENERAL HOSPITAL

SUKRIYA



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**EVALUASI KUANTITATIF DAN KUALITATIF PENGGUNAAN
TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS
PADA PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS RAWAT INAP DI
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH KOTA MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

SUKRIYA

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EVALUASI KUANTITATIF DAN KUALITATIF PENGGUNAAN TERAPI
ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PADA PASIEN
PNEUMONIA KOMUNITAS RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT UMUM
DAERAH KOTA MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

SUKRIYA

Nomor Pokok NO12191018

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

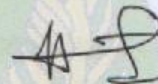
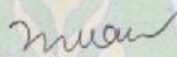
pada tanggal 24 Januari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

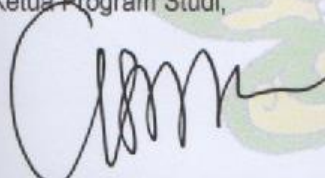


Prof. Dr. rer.nat. apt. Marianti A. Manggau
Nip. 19670319 199203 2 002

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)
Nip. 19720617 200012 2 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Farmasi,



apt. Muh. Aswad S.Si., M.Si., Ph.D.
Nip. 19800101 20031 2 1004



Prof. apt. Subhan, M.Pharm.Sc., Ph.D.
Nip. 19750925 20012 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sukriya
NIM : NO12191018
Program studi : Ilmu Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

**EVALUASI KUANTITATIF DAN KUALITATIF PENGGUNAAN TERAPI
ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PADA PASIEN
PNEUMONIA KOMUNITAS RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT UMUM
DAERAH KOTA MAKASSAR**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan alihan tulisan orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Januari 2022

Yang Menyatakan



Sukriya

PRAKATA

Alhamdulillah, puji syukur tak terhingga saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan segala bentuk kasih sayangNya kepada saya. Sholawat serta salam semoga selalu tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW. Berkat rahmat dan pertolongan Allah, penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Evaluasi Kuantitatif Dan Kualitatif Penggunaan Terapi Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Makassar” bertujuan untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Magister di Fakultas Farmasi Universita Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak mulai dari masa perkuliahan hingga penyusunan tesis, sangatlah sulit untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih sebagai perwujudan penghargaan yang tulus kepada **Prof. Dr. rer nat. Marianti A. Manggau, Apt.** sebagai ketua komisi penasehat dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)** sebagai anggota komisi penasehat, yang ditengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada dosen penguji yang telah telah banyak memberikan masukan dan arahan dari awal proposal, yaitu **Prof. Dr. H.M. Natsir Djide, M.S, Apt., Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt., dan Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt.**

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada :

1. **Prof. Subehan, M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt** selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
2. **Muhammad Aswad., S.Si, M.Si., Ph.D., Apt.** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi Universitas Hasanuddin
3. Seluruh dosen di Program Pasca Sarjana Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bimbingan selama saya menjalani pendidikan
4. Direktur RSUD Kota Makassar dan seluruh civitasnya yang telah memberikan kesempatan dan kemudahan untuk melakukan penelitian
5. Suami Ishak, S.Si. Apt., ananda tersayang Dzakwan dan Khairan atas doa, dukungan dan pengertiannya
6. Bapak (Alm.) Drs. A. Baharuddin Pangeran, Ibu Hj. Mas'ulung, kakak, adik dan keluarga besar yang telah memberikan doa dan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini
7. Semua teman seperjuangan dalam menempuh pendidikan S2 Farmasi atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan, berbagai suka duka selama penulis menjalani perkuliahan
8. Pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu kelancaran pengerjaan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas atas kebaikan semua pihak yang telah membantu. Akhirnya, tiada gading yang tak retak, tak lupa penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat untuk banyak pihak dan perkembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 24 Januari 2022

Sukriya

ABSTRAK

SUKRIYA. *Evaluasi Kuantitatif Dan Kualitatif Penggunaan Terapi Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Makassar* (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Irawaty Djaharuddin)

Pneumonia komunitas merupakan penyakit infeksi pada parenkim paru-paru yang mengancam jiwa sehingga dapat diberikan terapi antibiotik empiris.

Penelitian ini bertujuan mengetahui nilai DDD dan kualitas penggunaan terapi antibiotik empiris menggunakan metode Gyssens pada pasien pneumonia komunitas rawat inap serta hubungannya terhadap luaran klinis pasien di RSUD Kota Makassar.

Penelitian ini bersifat observasional dengan pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medis pasien usia >19 tahun yang memenuhi kriteria inklusi periode Januari 2018-Desember 2019. Dikumpulkan data karakteristik pasien, pengobatan dan luaran klinis pasien setelah pemberian antibiotik. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan dilanjutkan uji *chi square* untuk menganalisis hubungan penggunaan antibiotik dengan luaran klinis pasien. Karakteristik pasien yang merancu yaitu usia, jenis kelamin, jumlah obat dan penyakit penyerta turut dianalisis.

Hasil evaluasi kuantitatif antibiotik bahwa seftriakson memiliki DDD tertinggi yaitu 44,9 DDD/100 *patient-days*, pada evaluasi kualitatif dari 74 sampel sebanyak 14 pasien (18,9%) memenuhi kategori ketepatan pemberian antibiotik (kategori 0) dan ketidaktepatan pemberian antibiotik pada kategori IVa sebanyak 50 pasien (67,6%), kategori IVb sebanyak 9 pasien (12,2%) dan kategori IIa sebanyak 1 pasien (1,4%). Uji *chi-square* menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara jumlah dan ketepatan penggunaan terapi antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien pneumonia komunitas pada periode Januari 2018-Desember 2019. Namun pasien yang memiliki penyakit penyerta infeksi dan infeksi-non infeksi memiliki hubungan yang bermakna pada periode tersebut.

ABSTRACT

SUKRIYA. *Quantitative and Qualitative Evaluation of Empiric Antibiotic Therapy on Clinical Outcomes in Inpatient Community-Acquired Pneumonia Makassar General Hospital* (supervised by Marianti A. Manggau and Irawaty Djaharuddin)

Community acquired pneumonia is an infectious disease in the lung parenchyma that is life-threatening so that empirical antibiotic therapy can be given.

The purpose of this study to determine the value of DDD and the quality of the use empirical antibiotic therapy using Gyssens method in inpatient community acquired pneumonia and their relationship to clinical outcomes at Makassar General Hospital.

This study is observational, retrospective data retrieved from medical records of patients aged >19 years who meet the inclusion criteria for the period of January 2018-December 2019. Collected data on patient characteristics, treatment and clinical outcomes after administration of antibiotics. Data analysis was carried out descriptively and continued with the chi square test to analyze the relationship between antibiotic use and patient clinical outcomes. Confused patient characteristics namely age, gender, number of drugs and comorbidities were also analyzed.

The quantitative results of antibiotics that ceftriaxone has the highest DDD that is 44.9 DDD/100 patient-days. Qualitative evaluation from 74 samples, 14 patients (18.9%) met the appropriate category of antibiotic administration (category 0), the inappropriateness in category IVa was in 50 patients (67.6%), category IVb 9 patients (12.2%) and category IIa 1 patient (1.4%). The chi-square test showed that there was no correlation between the number use and accuracy of empirical antibiotic therapy with clinical outcomes patients in the period January 2018-December 2019. However, patients who had infectious comorbidities and both infectious-non infectious had a significant relationship in that period.

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Antibiotik.....	8
A.1 Definisi	8
A.2 Antibiotik dalam Penggunaan Klinis.....	8
A.3 Resistensi Antibiotik.....	15
A.4 Prinsip Penggunaan Antibiotik Bijak	19
A.5 Antibiotik Empiris	22
B. Evaluasi Penggunaan Antibiotik.....	25
B.1 Evaluasi Kuantitatif Penggunaan Antibiotik.....	25

B.2 Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik.....	32
C. Pneumonia Komunitas	38
C.1 Definisi	38
C.2 Patogenesis	39
C.3 Klasifikasi.....	40
C.4 Etiologi	42
C.5 Diagnosis Pneumonia Komunitas	45
C.6 Penilaian Derajat Keparahan Penyakit	45
C.7 Terapi Antibiotik Empiris Pneumonia Komunitas	47
C.8 Terapi Sulih.....	51
C.9 Lama Pengobatan	53
C.10 Evaluasi Pengobatan	54
D. <i>Time to Clinical Stability</i>	55
E. Usia	56
F. Kerangka Teori.....	57
G. Kerangka Konseptual	59
H. Hipotesis.....	60
III.METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	62
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	62
C. Alat Penelitian	62
D. Populasi Dan Sampel.....	63
D.1 Populasi	63

D.2 Sampel.....	63
E. Teknik pengumpulan Data.....	64
E.1 Teknik Pengambilan Sampel	64
E.2 Jenis Data	65
F. Prosedur Penelitian	65
F.1 Persiapan	65
F.2 Pengumpulan Data	65
F.3 Pengolahan Data	66
G. Definisi Operasional	67
H. Analisis Data	71
H.1 Analisis Kuantitatif	71
H.2 Analisis Kualitatif.....	73
H.3 Analisis Statistik.....	74
I. Algoritma Alur Penelitian	77
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Jumlah Sampel.....	78
A.1 Karakteristik Sampel	79
B. Evaluasi Penggunaan Terapi Antibiotik.....	91
B.1 Evaluasi Kuantitatif Penggunaan Antibiotik.....	91
B.2 Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik	97
B.3 Analisis Hubungan Penggunaan Antibiotik	111
B.3.1 Analisis Kuantitatif Pada Luaran Klinis	111
B.3.2 Analisis Kualitatif Pada Luaran Klinis	114

C. Hubungan Faktor Perancu terhadap Luaran Klinis	117
D. Keterbatasan dan Kekuatan Penelitian	124
B. KESIMPULAN DAN SARAN	
a. Kesimpulan.....	126
b. Saran.....	127
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Tipe antibiotik berdasarkan aktivitas	21
2. Patogen penyebab pneumonia komunitas berdasarkan kelompok perawatan	43
3. Patogen penyebab pneumonia komunitas pertimbangan faktor resiko	43
4. Karakteristik sampel	79
5. Gambaran penyakit penyerta	83
6. Nilai DDD antibiotik periode Januari 2018 sampai Januari 2019	92
7. Nilai DDD antibiotik Tahun 2018	92
8. Nilai DDD antibiotik Tahun 2019	92
9. Evaluasi ketepatan penggunaan antibiotik berdasarkan kategori Gyssens	97
10. Sebaran penggunaan antibiotik pada kategori Gyssens	99
11. Sebaran penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis	112
12. Hubungan antara kuantitas penggunaan antibiotik dengan luaran klinis pasien	114
13. Sebaran ketepatan penggunaan antibiotik empiris pada luaran klinis	116
14. Hubungan antara ketepatan pemberian antibiotik dengan luaran klinis	117
15. Hubungan setiap faktor perancu terhadap luaran klinis	117

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Diagram Gyssens	34
2. Kerangka teori	57
3. Kerangka konseptual	58
4. Algoritma analisis kuantitatif antibiotik metode ATC/DDD	72
5. Algoritma alur penelitian	77

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Surat etik penelitian kesehatan.....	140
2. Surat keterangan selesai penelitian.....	141
3. Lembar pengambilan data.....	142
4. Data dasar pasien	143
5. Data penggunaan antibiotik.....	156
6. Data kuantitatif antibiotik tahun 2019.....	158
7. Data kuantitatif antibiotik tahun 2018.....	160
8. Perhitungan DDD/100 <i>patient-days</i> penggunaan antibiotik periode Januari 2018 sampai Desember 2019	161
9. Perhitungan DDD/100 <i>patient-days</i> penggunaan antibiotik Tahun 2018 dan 2019.....	162
10. Perhitungan penyesuaian dosis levofloxacin.....	163
11. <i>Output SPSS</i> Karakteristik pasien	164
12. <i>Output SPSS</i> Evaluasi kuantitatif dan kualitatif penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis.....	167
13. <i>Output SPSS</i> Analisis faktor perancu	170
14. Pedoman rekomendasi terapi antibiotik empiris	177

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti
AB	Antibiotik
AG	Aminoglikosida
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
et al.	<i>Et alii</i> , dan kawan-kawan
ec	Et causa, disebabkan oleh
β	Beta
BPJS	Badan Penyelenggaran Jaminan Sosial
CAP	<i>Community Acquired Pneumoniae</i>
CFR	<i>Crude Fatality Rate</i>
CURB-65	<i>Confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age>65 years</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
HHD	<i>Hypertensive Heart Disease</i>
DHF	<i>Dengue Haemorrhagic Fever</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
GEA	Gastronteritis

IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IOM	<i>International Organization for Migration</i>
KHM	Kadar Hambat Minimal
LPS	Lipopolisakarida
LOS	<i>Length of Stay</i>
LFT	<i>Liver Function test</i>
mcg	Microgram
ml	Mililiter
mmHg	Millimeter merkuri, satuan tekanan
sp.	Spesies
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
PDPI	Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PO2	Tekanan oksigen
PID	<i>Pelvic Inflammatory Disease</i>
DOT	<i>Days of therapy</i>
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
TTCS	<i>Time to Clinical Stability</i>
VAP	<i>Ventilator-associated pneumonia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2019 menyebutkan bahwa penyakit infeksi saluran pernapasan termasuk pneumonia menempati urutan keempat penyebab kematian di dunia (WHO, 2020). Pneumonia merupakan masalah besar dalam negara berkembang yang menjadi penyebab seseorang usia dewasa dirawat inap (Akter, S. *et al.*, 2015). Pneumonia merupakan penyakit infeksi dan terjadi peradangan akut pada parenkim paru-paru yang disebabkan oleh mikroorganisme yaitu bakteri, virus, jamur dan protozoa (PDPI, 2014). Pneumonia yang didapat di masyarakat disebut pneumonia komunitas (PDPI, 2003).

Pneumonia komunitas menyebabkan tingginya angka mortalitas, morbiditas dan biaya yang tinggi (Prina, E. *et al.*, 2015). Di Amerika Serikat diperkirakan kasus yang cukup besar lebih dari 1,5 juta orang dewasa dirawat dirumah sakit setiap tahunnya. Terjadi 100.000 kematian pada rawat inap, sekitar 1 dari 3 pasien meninggal dalam 1 tahun (Ramirez, A.J. *et al.*, 2017). Pneumonia komunitas menjadi penyebab komplikasi yang parah dari syok septik, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan gagal ginjal akut (Wunderink, G.R., 2017). Jumlah kasus pneumonia komunitas

meningkat dengan bertambahnya usia (Cilloniz, C. *et al.*, 2016). Kejadiannya di Amerika Serikat pada usia dibawah 65 tahun bervariasi antara 24,8-106 kasus per 10.000 populasi, dengan kejadian tertinggi pada lanjut usia (65-79 tahun; 63/10.000; ≥80 tahun;164,3/10.000) (Coimbra, F.J. *et al.*, 2020).

Secara nasional, data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi penderita pneumonia di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 2%, naik dari Riskesdas tahun 2013 sebesar 1,6%. Tercatat prevalensi pneumonia yang tinggi terjadi pada kelompok usia 1-4 tahun, kemudian mulai meningkat pada usia 45-54 tahun, 54-64 tahun dan terus meninggi pada kelompok usia berikutnya (Kemenkes RI., 2018). Pneumonia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit di Indonesia dengan *crude fatality rate* 7,6% (PDPI, 2014). Risiko kematian lebih meningkat pada pasien umur >65 tahun, laki-laki dan ada komorbid (PDPI, 2014). Proses *immunosenescence* pada meningkatnya usia turut menjadi faktor penambahan kasus ini (Brown, S.J., 2012).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri merupakan patogen tersering ditemukan dan menjadi penyebab utama pneumonia komunitas (Coimbra, F.J. *et al.*, 2020), untuk itu pemberian antibiotik merupakan pilihan utama untuk terapi farmakologis. Pemberian antibiotik pada penderita pneumonia sebaiknya berdasarkan data mikroorganisme dan hasil uji kepekaannya, akan tetapi mengingat pneumonia komunitas merupakan penyakit berat yang dapat mengancam jiwa, penderita pneumonia dapat diberikan terapi antibiotik secara empiris. (PDPI, 2014).

Pemberian antibiotik harus dievaluasi dalam 72 jam pertama untuk mengidentifikasi respon pasien pada antibiotik yang diberikan, dimana sebagian besar pasien yang dirawat di rumah sakit mencapai stabilitas klinis dalam 48 sampai 72 jam pertama (Metlay, P.J. *et al.*, 2019).

Meningkatnya konsumsi antibiotik dan penggunaannya yang tidak rasional mendorong tekanan selektif evolusi bakteri yang mempercepat terjadinya resistensi terhadap bakteri (Zaman, B.S. *et al.*, 2017). Kejadian ini membuat semakin terbatasnya pilihan antibiotik untuk mengatasi infeksi-infeksi yang berat. Pasien-pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang resisten umumnya memiliki luaran yang buruk serta harus memerlukan perawatan lebih lama di rumah sakit daripada pasien penderita infeksi lainnya dan diikuti meningkatnya biaya (Dwiprahasto, I., 2005; Humaida, R. *et al.*, 2014). Resistensi antibiotik merupakan masalah global dan kompleks dengan banyak penyebab yang saling terkait. Hal ini harus ditanggulangi bersama, diantaranya menggunakan antibiotik secara rasional, melakukan monitoring dan evaluasi penggunaan antibiotik (WHO, 2018).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini telah mengevaluasi penggunaan terapi antibiotik empiris pada pasien pneumonia komunitas usia dewasa yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar dikaji dari kuantitas dan kualitas penggunaannya. Evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif dilakukan untuk mendapatkan informasi konsumsi antibiotik, dengan menggunakan metode ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*). WHO menganjurkan klasifikasi penggunaan

antibiotik menurut ATC/DDD untuk memperoleh data baku dan dapat diperbandingkan dengan data di tempat lain (WHO, 2020). Sedangkan evaluasi kualitatif dilakukan untuk menilai kualitas atau ketepatan terapi antibiotik empiris dengan menggunakan metode Gyssens. Metode ini dapat mengevaluasi secara sistematis semua aspek persepsan antibiotik (Cusini, *et al.*, 2010).

Penelitian terkait evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia rawat inap telah banyak dilakukan, seperti pada penelitian Ilmi, T. *et al.* (2018) yang dilakukan secara kuantitatif di Rumah Sakit dr. Iskak Tulungagung dan Rumende, M.C. *et al.*, (2019) di tiga rumah sakit di Jakarta secara kualitatif dan melihat pengaruhnya terhadap perbaikan klinis pasien.

Penelitian ini dilakukan secara menyeluruh baik secara kuantitatif dan kualitatif penggunaan terapi antibiotik empiris serta hubungannya dengan luaran klinis pasien dewasa pneumonia komunitas yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Makassar.

RSUD Kota Makassar atau yang lebih dikenal Rumah Sakit Daya merupakan rumah sakit rujukan bertipe B. Penelitian mengenai evaluasi penggunaan terapi antibiotik empiris pada pasien pneumonia komunitas belum pernah dilakukan dan sangat dibutuhkan. Mengingat berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 tahun 2015 adanya penjelasan mengenai pengendalian resistensi dengan mengembangkan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) di rumah sakit. Selain itu pada tahun 2018 pneumonia merupakan urutan 9

penyakit rawat inap terbanyak yang kemudian meningkat pada urutan 7 tahun 2019. Penderita pneumonia di RSUD Kota Makassar dari berbagai usia, dimana pada tahun 2018 usia dewasa merupakan kasus rawat inap terbanyak.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang dipaparkan diatas, dirumuskan beberapa masalah penelitian yaitu ;

1. Bagaimanakah kuantitas penggunaan antibiotik empiris pasien pneumonia komunitas rawat inap dengan menggunakan metode ATC/DDD di RSUD Kota Makassar ?
2. Bagaimanakah kualitas penggunaan antibiotik empiris pasien pneumonia komunitas rawat inap dengan menggunakan metode Gyssens di RSUD Kota Makassar ?
3. Bagaimanakah luaran klinis dari terapi antibiotik empiris yang digunakan pada pasien pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar ?
4. Bagaimanakah hubungan kuantitas dan kualitas penggunaan terapi antibiotik empiris dengan luaran klinis pada pasien komunitas rawat inap di RSUD Kota Makassar ?

C. Tujuan Penelitian

C.1 Tujuan umum

Mengevaluasi penggunaan antibiotik empiris pada pasien pneumonia komunitas dewasa yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar dikaji dari kuantitas dan kualitas penggunaannya periode Januari 2018-Desember 2019.

C.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai DDD antibiotik yang digunakan sebagai terapi empiris pada pasien pneumonia komunitas rawat inap di RSUD Kota Makassar.
2. Mengetahui kualitas penggunaan terapi antibiotik empiris pada pasien pneumonia komunitas rawat inap di RSUD Kota Makassar menggunakan metode Gyssens.
3. Mengetahui luaran klinis dari terapi antibiotik empiris yang digunakan pada pasien pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar.
4. Mengetahui hubungan kuantitas dan kualitas penggunaan terapi antibiotik empiris dengan luaran klinis pada pasien pneumonia komunitas rawat inap di RSUD Kota Makassar.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan gambaran pelaksanaan surveilans rumah sakit dalam pemakaian antibiotik.
2. Memberikan informasi dan data-data ilmiah mengenai penggunaan terapi antibiotik empiris pada pasien dewasa sampai orang tua pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar.
3. Memberikan informasi bagi para farmasis khususnya farmasi klinik dalam melakukan pemantauan terapi antibiotik di rumah sakit
4. Sebagai bahan masukan dalam mengevaluasi penggunaan antibiotik untuk dapat meningkatkan penggunaan antibiotik yang rasional dan bijak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Antibiotik

A.1 Definisi

Pengertian antibiotik secara sempit adalah senyawa yang dihasilkan oleh berbagai jenis mikroorganisme (bakteri, fungi, aktinomisetes) yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lainnya. Namun, penggunaannya secara umum seringkali memluas istilah antibiotik hingga meliputi senyawa antimikroba sintetik, seperti sulfonamida dan kuinolon. Senyawa-senyawa antibiotik sangat berbeda dalam sifat fisik, kimia, dan farmakologinya, dalam spektrum antibakteri, serta dalam mekanisme kerjanya (Gilman, G.A., 2012). Disamping itu apakah antibiotik tersebut menginduksi kematian sel (bakterisid) atau menghambat pertumbuhan sel (bakteriostatik) (Kohanski, A.M. *et al.*, 2010).

A.2 Antibiotik dalam Penggunaan Klinis

1. Antibiotik beta-laktam

Penisilin bekerja dengan menghambat ikatan silang peptidoglikan. Penisilin alami telah dimodifikasi agar memiliki ketahanan terhadap penisilinase atau memiliki spektrum antibakteri yang luas:

- a. Penisilin alami (misalnya penisilin G, penisilin V)
- b. Penisilin yang resisten terhadap penisilinase (misalnya flukloksasilin)
- c. Aminopenisilin (misalnya agen serupa ampisilin)
- d. Penisilin dengan spektrum yang diperluas/*expanded-spectrum penicillin* (misalnya piperasilin)
- e. Penisilin dan inhibitor β -laktam (misalnya amoksisilin dan klavulanat)

Absorpsi oral bervariasi: penisilin G tidak stabil oleh adanya asam lambung sehingga harus diberikan secara intravena, tetapi penisilin V bersifat stabil dan dapat diberikan secara oral. Aminopenisilin dan flukloksasilin juga diabsorpsi secara oral, sedangkan sisanya harus diberikan secara intravena.

Penisilin cepat disekresi oleh ginjal dan waktu paruhnya sangat singkat. Probenesid mengkompetisi sekresi penisilin dan meningkatkan waktu paruh penisilin. Penisilin terdistribusi dalam cairan ekstraseluler, tidak melintasi sawar darah-otak kecuali jika terjadi radang selaput otak (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

2. Sefalosporin

Golongan sefalosporin serupa dengan penisilin, tetapi lebih stabil terhadap banyak β -laktamase bakteri dan karenanya memiliki spektrum

aktivitas yang lebih luas. Sefalosorin dapat diklasifikasikan menjadi empat kelompok, terutama bergantung pada spektrum aktivitasnya, yaitu :

a. Sefalosporin generasi pertama.

Mencakup sefazolin, sefadroksil, sefaleksin, sefalotin, sefapirin dan sefradin. Obat-obat ini sangat aktif terhadap kokus gram-positif, misalnya pneumokokus, streptokokus dan stafilokokus. Sefalosporin tradisional tidak aktif terhadap galur stafilokokus yang resisten metisilin; namun, telah dikembangkan senyawa-senyawa baru yang memiliki aktivitas terhadap galur resisten metisilin. Sensitif terhadap *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis*, tetapi aktivitas terhadap *P. aeruginosa*, spesies proteus positif-indol, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *Citrobacter* sp., dan *Acinetobacter* sp., rendah. Kokus anerob (biasanya peptokokus, peptostreptokokus) biasanya sensitif, tetapi tidak sensitif pada *Bacteroides fragilis*.

b. Sefalosporin generasi kedua.

Mencakup sefaklor, sefamandol, sefosinid, sefuroksim, sefprozil, loracarbef dan seforanid; serta sefamisin yang secara struktural berkaitan sefoksitin, sefmetazol, dan sefotetan, yang memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob

Secara umum obat-obat ini aktif terhadap organisme yang dihambat oleh obat generasi pertama, tetapi selain itu, juga aktif terhadap organisme gram-negatif. Biasanya sensitif pada *Klebsiella* sp (termasuk yang resisten terhadap sefalotin). Sefamandol, sefuroksim, sefosinid,

seforanid dan sefaklor aktif terhadap *H. influenzae*, tetapi tidak terhadap seratia atau *B. fragilis*. Sebaliknya sefoksitin, sefmetazol dan sefofetan aktif terhadap *B. fragilis* dan Sebagian galur seratia, tetapi kurang aktif terhadap *H. influenzae*. Seperti obat generasi pertama, tidak ada yang aktif terhadap enterokokus atau *P. aeruginosa*. Sefalosporin generasi kedua mungkin menunjukkan aktivitas in vitro terhadap *Enterobacter sp.*, tetapi mudah terbentuk mutan-mutan resisten yang secara terus-menerus mengekspresikan β -laktamase kromosomal yang meghidrolisis senyawa golongan ini (dan sefalosporin generasi ketiga) sehingga obat ini jangan digunakan untuk mengobati infeksi enterobakter.

c. Sefalosporin generasi ketiga.

Mencakup sefoperazon, sefotaksim, seftazidim, seftizoksim, seftriakson, sefiksim, sefpodoksim proksetil, sefdinir, sefditoren pivoksil, seftibuten dan moksalaktam.

Dibandingkan dengan obat generasi kedua, golongan ini memperlihatkan cakupan yang lebih luas terhadap bakteri gram negatif dan sebagian mampu menembus sawar darah otak. Efektif terhadap galur hemofilus dan neiseria penghasil β -laktamase. Seftazidim dan sefoperazon adalah obat yang aktif terhadap *P. aeruginosa*. Seperti obat generasi kedua, sefalosporin generasi ketiga dihidrolisis oleh β -laktamase AmpC yang diproduksi secara berkesinambungan tanpa adanya rangsangan eksternal, dan tidak selalu handal terhadap infeksi oleh spesies *Enterobacter*. *Serratia*, *Providentia*, dan *Citrobacter* juga

menghasilkan sefalosporinase yang disandi oleh kromosom, jika diekspresikan secara tetap, dapat menghasilkan resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga. Seftizoksim dan moksalaktam aktif terhadap *B.fragilis*. Sefiksim, sefdinir, sefdinir, seftibuten, dan sefpodoksim adalah obat oral yang memiliki aktivitas serupa, kecuali sefiksim dan seftibuten jauh kurang aktif terhadap pneumokokus dan aktivitasnya terhadap *S.aureus* juga lemah.

d. Sefalosporin generasi keempat.

Sefepim adalah contoh dari golongan ini. Obat ini lebih resisten terhadap hidrolisis oleh β -laktamase kromosomal (misal yang diproduksi oleh *Enterobacter*). Namun, seperti senyawa generasi ketiga obat ini dihidrolisi oleh β -laktamase spektrum luas. Sefepim memiliki aktivitas yang baik terhadap *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, dan *S.pneumonia*. juga aktif terhadap *Haemophilus* dan *Neisseria* sp., serta menembus cairan serebrospinal dengan baik (*Katzung, G.B. et al., 2012*).

3. Monobaktam

Monobaktam berhubungan erat dengan penisilin dan sefalosporin dengan adanya cincin β -laktam. Golongan ini berspektrum luas, termasuk memiliki aktivitas anti-anaerob. Imipenem dan meropenem memiliki efek antipseudomonas. Keduanya harus diberikan secara intravena otak (*Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009*).

4. Aminoglikosida

Aminoglikosida bekerja dengan mencegah translasi mRNA menjadi protein. Obat ini diberikan secara parenteral dan terbatas pada cairan ekstraseluler dan dieksresikan melalui urin. Aminoglikosida dalam jumlah mendekati kadar terapeutik, bersifat toksik terhadap ginjal dan saraf kranial ke-VIII, sehingga penggunaannya memerlukan pemantauan konsentrasi serum secara teliti (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

5. Glikopeptida (vankomisin, teikoplanin)

Glikopeptida menghambat ikatan silang peptidoglikan hanya pada organisme gram positif. Resistensi bakteri yang dahulu jarang terjadi, saat ini ditemukan pada enterokokus yang diisolasi di rumah sakit (*glycopeptide-resistant enterococci*, GRE) dan beberapa *Staphylococcus aureus*. Golongan ini harus diberikan secara intravena atau intraperitoneal; obat ini tidak dapat diabsorpsi secara oral. Terdapat pengecualian pada penggunaan vankomisin oral untuk mengobati kolitis pseudomembranosa. Glikopeptida terdistribusi dalam cairan ekstraseluler, dan tidak melintasi sawar darah-otak kecuali jika terjadi radang selaput otak. Obat ini dieksresikan oleh ginjal. Daptomisin, obat yang lebih baru dengan beberapa kemampuan menjanjikan, bersifat sangat aktif melawan organisme gram-positif dengan aktivitas membunuh yang lebih secara in vitro (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

6. Kuinolon

Kuinolon membunuh dengan menghambat DNA girase bakteri. Kuinolon generasi pertama tidak mencapai kadar jaringan yang tinggi dan digunakan

pada infeksi saluran kemih. Fluorokuinolon lebih aktif melawan patogen gram-negatif termasuk *Pseudomonas*, serta *Chlamydia*. Golongan ini telah digunakan untuk pengobatan dosis tunggal pada infeksi genitalia. Absorpsinya baik secara oral dan terdistribusi secara luas serta menembus dinding sel. Obat yang lebih baru (moxifloksasin) lebih aktif melawan patogen gram-positif, termasuk *Streptococcus pneumonia* dan *Mycobacterium tuberculosis* (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

7. Makrolida (eritromisin, azitromisin dan klaritromisin)

Makrolida terikat ke ribosom 50S, mengganggu sintesis protein dan aktif melawan kokus gram-positif, berbagai organisme anaerob (kecuali *Bacteroides*), *Mycoplasma*, dan *Chlamydia*. Makrolida diabsorpsi secara oral, terdistribusi dalam cairan tubuh total, melintasi plasenta dan terkonsentrasi di makrofag, PMN dan hati serta dieksresi melalui empedu. Eritromisin dapat menyebabkan mual. Makrolida yang lebih baru memiliki farmakokinetik dan profil toksisitas yang lebih baik (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

8. Metronidazol

Metronidazol aktif melawan semua organisme anerob dan bekerja dengan menerima elektron dalam kondisi anaerob dan membentuk metabolit toksik yang merusak DNA bakteri. Aktif juga melawan beberapa spesies protozoa, termasuk *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, dan *Trichomonas vaginalis*. Obat ini diabsorpsi secara oral dan dapat diberikan secara parenteral. Distribusinya secara luas dalam jaringan, melintasi sawar darah-otak, dan menembus abses. Obat ini dimetabolisme di hati dan dieksresikan

dalam urin, serta ditoleransi dengan baik (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

9. Sulfonamida dan trimethoprim

Sulfonamida dan trimethoprim bekerja dengan menghambat sintesis tetrahidrofolat. Saat ini jarang digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri, tetapi memiliki peranan penting dalam tata laksana *Pneumocystis jirovecii* dan infeksi protozoa termasuk malaria. Sulfonamida dapat diberikan secara intravena dan diabsorpsi dengan baik jika diberikan secara oral. Distribusinya secara luas pada jaringan dan melintasi sawar darah-otak. Obat ini dimetabolisme di hati dan diekresikan melalui ginjal (Bamford, B.K. dan Gillespie H.S., 2009).

A.3 Resistensi antibiotik

Resistensi antibiotik adalah kemampuan bakteri atau mikroorganisme lainnya untuk bertahan hidup dan bereproduksi pada dosis antibiotik yang sebelumnya dianggap efektif dalam membasmi (Dugassa, J. dan Shukuri, N., 2017).

Tingkat resistensi dapat sangat bervariasi dalam kelompok bakteri. Kerentanan dan resistensi biasanya diukur sebagai fungsi konsentrasi hambat minimum (KHM), konsentrasi obat minimal yang akan menghambat pertumbuhan bakteri. Kerentanan sebenarnya adalah kisaran rata-rata KHM untuk setiap obat yang diberikan pada spesies bakteri yang sama. Jika rata-rata KHM untuk suatu spesies berada di bagian resisten dari kisaran

tersebut, spesies tersebut dianggap memiliki resistensi intrinsik (*natural resistance*) terhadap obat itu. Bakteri juga memperoleh gen resistensi (*acquire resistance*) dari organisme terkait lainnya, dan tingkat resistensi akan bervariasi tergantung pada spesies dan gen yang diperoleh (Reygaert, C.W., 2018).

a) *Natural resistance*

Resistensi alami dapat bersifat intrinsik (selalu terekspresi dalam spesies), tidak memiliki *target sites* antibiotik atau diinduksi (gen terjadi secara alami pada bakteri, tetapi hanya terekspresi pada tingkat resistensi setelah terpapar suatu antibiotik), tidak berhubungan dengan *horizontal gene transfer*. Mekanisme umum bakteri yang terlibat dalam resistensi intrinsik adalah berkurangnya permeabilitas membran luar (khususnya lipopolisakarida, LPS, pada bakteri gram negatif) dan aktivitas alami pompa efluks. Beberapa bakteri dengan resistensi intrinsik adalah *Enterococci* terhadap aminoglikosida, sefalosporin dan linkosamida; semua bakteri gram-negatif terhadap glikopeptida dan lipopeptida; *Escherichia coli* pada makrolida dan sebagainya (Dugassa, J. dan Shukuri, N., 2017; Reygaert, C.W., 2018).

b) *Acquired resistance*

Akuisisi materi genetik yang memberikan kekebalan melalui rute transformasi, transposisi, dan konjugasi yang diistilahkan dengan *transfer gen horizontal*, selain itu bakteri juga dapat mengalami mutasi DNA kromosomnya. Akuisisi dapat bersifat sementara atau permanen

yang dimediasi oleh plasmid yang memtransmisi gen resistensi. Resistensi ini berperan pada terjadinya *multi-drug resistance* bakteri gram negative (Dugassa, J. dan Shukuri, N., 2017; Reygaert, C.W., 2018).

Mekanisme resistensi antimikroba terbagi dalam empat kategori utama yaitu membatasi *uptake* obat, memodifikasi target obat, menginaktivasi obat dan *efflux* obat (Reygaert, C.W., 2018).

Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain: (Humaida, R., 2014)

1. Faktor yang berhubungan dengan pasien. Misalnya anggapan wajib menggunakan antibiotik ketika sakit dan pilihan antibiotik berdasarkan harga
2. Peresepan dalam jumlah besar, meningkatkan *unnecessary health care expenditure* dan seleksi resistensi terhadap obat-obatan baru
3. Penggunaan monoterapi dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi, penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi.
4. Minimnya perilaku hidup sehat dan sanitasi yang buruk
5. Penggunaannya untuk hewan dan binatang ternak, antibiotik juga dipakai untuk mencegah dan mengobati penyakit infeksi pada hewan ternak. Dalam jumlah besar antibiotik digunakan sebagai suplemen rutin untuk profilaksis atau merangsang pertumbuhan hewan ternak. Bila dipakai dengan dosis subterapeutik, akan meningkatkan terjadinya resistensi.
6. Promosi komersial dan penjualan besar-besaran oleh perusahaan farmasi serta didukung pengaruh globalisasi

7. Kurangnya penelitian yang dilakukan para ahli untuk menemukan antibiotik baru
8. Lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotik
9. Penggunaannya yang kurang tepat (*irrasional*) terlalu singkat, dalam dosis yang terlalu rendah, diagnosa awal yang salah, dalam potensi yang tidak adekuat. Penggunaan obat yang tidak rasional bila:
 - a. Peresepan berlebih (*over prescribing*). Pemberian obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan.
 - b. Peresepan kurang (*under prescribing*). Pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan, baik dalam hal dosis, jumlah maupun lama pemberian. Tidak diresepkannya obat yang diperlukan untuk penyakit yang diderita juga termasuk dalam kategori ini.
 - c. Peresepan majemuk (*multiple prescribing*). Pemberian beberapa obat untuk satu indikasi penyakit yang sama. Dalam kelompok ini juga termasuk pemberian lebih dari satu obat untuk penyakit yang diketahui dapat disembuhkan dengan satu jenis obat.
 - d. Peresepan salah (*incorrect prescribing*). Pemberian obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit, pemberian obat untuk kondisi yang sebenarnya merupakan kontraindikasi pada pasien, pemberian obat yang memberikan kemungkinan risiko efek samping yang lebih besar

A. 4 Prinsip penggunaan antibiotik bijak

Prinsip penggunaan antibiotik bijak sebagai berikut: (Kemenkes RI., 2011)

1. Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
2. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
3. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotics*).
4. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotik tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self-limited*).
5. Pemilihan jenis antibiotik harus berdasar pada :
 - a. Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik.
 - b. Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.

- c. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.
- d. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
- e. *Cost effective*: obat dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.

Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut: (Kemenkes RI., 2011)

1. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak.
2. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.
3. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi.
4. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*team work*).
5. Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat multi disiplin.
6. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan

Penggunaan antibiotik juga harus mempertimbangkan tiga parameter farmakokinetika (PK), yaitu : Kadar puncak atau kadar maksimum (C_{max}), waktu paruh ($t_{1/2}$) yang berbanding lurus dengan kecepatan eliminasi, dan *Area Under the Curve* (AUC) yang merupakan jumlah obat yang ada dalam

sirkulasi sistemik, dapat menunjukkan bioavailabilitas obat yang diberikan per oral (Kemenkes, 2011).

Pengetahuan tentang fungsi ginjal dan hati pasien juga penting, karena dosis antibiotik tertentu harus disesuaikan untuk menghindari toksisitas saat eliminasinya terganggu.

Tiga sifat farmakodinamik antibiotik yang paling baik mendeskripsikan aktivitas bakterisidal adalah *time dependence* (tergantung waktu), *concentration-dependence* (tergantung konsentrasi), dan *post antibiotic effect/PAE* (efek persisten). Antibiotik yang termasuk PAE masih memberikan efek meskipun konsentrasi didalam darah di bawah MIC. Berdasarkan ketiga sifat farmakodinamik antibiotik ini, antibiotik bisa dibagi menjadi tiga kategori.

Tabel 1. Tipe antibiotik berdasarkan aktivitas

Pola Aktivitas	Antibiotik	Strategi Terapi
Tipe I Tergantung-kadar dan fek persisten yang lama	Aminoglikosid Fluorokuinolon Metronidazol	Memaksimalkan kadar obat
Tipe II Tergantung-waktu dan efek persisten minimal	Karbapenem Sefalosporin Eritromisin Linezolid Penisilin	Memaksimalkan lama paparan
Tipe III Tergantung-waktu dan efek persisten sedang sampai lama	Azitromisin Klindamisin Oksazolidinon Tetrasiklin Vankomisin	Memaksimalkan kadar

Sumber: Kemenkes, 2011

A.5 Antibiotik empiris

Sebagian besar antibiotik diresepkan tanpa atau sebelum mengetahui patogen dan sensitivitasnya terhadap antibiotik. Dalam perawatan primer, pada umumnya diagnosis mikrobiologi tidak tersedia dan pasien sembuh atau lebih buruk sebelum hasil mikrobiologi keluar. Diagnostik mikrobiologi ekstensif dalam perawatan primer akan meningkatkan biaya perawatan dengan efek langsung yang sedikit pada terapi antibiotik. Di rumah sakit, diagnosis mikrobiologi dianjurkan pada sebagian besar pasien, tetapi waktu isolasi patogen bervariasi dari 12 jam hingga beberapa hari, hasil lengkap termasuk uji sensitivitas hampir tidak pernah tersedia dalam waktu kurang dari dua hari. Untuk itu sangat dibutuhkan *rapid molecular diagnostics* (Beovic, B. dan Ljubljana, 2020).

Untuk itu, sering kali diawal dilakukan terapi empiris untuk infeksi dengan memperhatikan keadaan klinis. Pengobatan infeksi yang tidak memadai pada penyakit kritis di rawat inap dikaitkan dengan *outcomes* yang buruk, termasuk morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi serta peningkatan lama perawatan. Oleh karena itu, pendekatan yang umum adalah dengan menggunakan agen antimikroba spektrum luas sebagai terapi empiris awal (terkadang dengan kombinasi agen antimikroba) dengan maksud untuk mencakup beberapa kemungkinan patogen yang secara umum terkait dengan sindrom klinis spesifik (Leekha, S., 2011).

Prinsip penggunaan antibiotik untuk terapi empiris adalah: (Kemenkes RI., 2011)

1. Penggunaan antibiotik untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya.
2. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi.
3. Indikasi: ditemukan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi.
 - a. Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat.
 - b. Kondisi klinis pasien.
 - c. Ketersediaan antibiotik.
 - d. Kemampuan antibiotik untuk menembus ke dalam jaringan/organ yang terinfeksi.
 - e. Untuk infeksi berat yang diduga disebabkan oleh polimikroba dapat digunakan antibiotik kombinasi.
4. Rute pemberian: antibiotik oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral.
5. Lama pemberian: antibiotik empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya.

Selain itu ketersediaan antibiogram di rumah sakit sangatlah penting (Leekha, S., 2011). Antibiogram adalah profil keseluruhan antibiotik hasil uji sensitivitas mikroorganisme tertentu pada deretan antibiotik. Kumulatif antibiogram adalah laporan yang menyajikan persentase sensitivitas suatu isolat terhadap antibiotik pada suatu lembaga selama periode tertentu. Antibiogram seharusnya dilaporkan dan dipertimbangkan jika ada perubahan yang relevan pada pola sensitivitas atau jika ada sejumlah isolat yang substansial. Antibiogram kumulatif selanjutnya akan diterjemahkan ke dalam aplikasi praktis, sebagai formulasi kebijakan antibiotik empiris rumah sakit (Akualing, S.J dan IGAA Rejeki, S.P., 2016).

Antibiogram sebagai suatu tabulasi frekuensi sensitivitas antibiotik terhadap bakteri yang spesifik yang dibuat berdasarkan ruangan tertentu di rumah sakit, seperti antibiogram dari ruangan ICU (*Intensive Care Unit*) Kegunaan antibiogram adalah untuk memberikan panduan kepada dokter penanggung jawab dalam mengaplikasikan terapi empiris pada infeksi atau sebagai terapi langsung sambil menunggu hasil uji sensitivitas, pedoman apoteker tentang penggunaan antibiotik dan pencegahan penyalahgunaannya, pemantauan tren resistensi dari waktu ke waktu, dan sebagai pedoman untuk formulasi antibiotik empiris rumah sakit (Akualing, S.J dan IGAA Rejeki, S.P., 2016).

B. Evaluasi Penggunaan Antibiotik

B.1 Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik

Penilaian kuantitas dan kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit, dapat diukur secara retrospektif dan prospektif melalui data rekam medik dan rekam pemberian antibiotik (RPA). Tujuannya adalah: (Kemenkes RI., 2011)

- a. Mengetahui jumlah atau konsumsi penggunaan antibiotik di rumah sakit.
- b. Mengetahui dan mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit
- c. Sebagai dasar untuk melakukan surveilans penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar.

Data konsumsi penggunaan antibiotik memiliki banyak kegunaan, yaitu: (WHO, 2018)

- d. Untuk menghubungkan paparan antimikroba dengan pengembangan resistensi antimikroba;
- e. Untuk mengidentifikasi dan memberikan peringatan dini terhadap masalah yang berkaitan dengan perubahan dalam paparan, pemanfaatan dan untuk mengembangkan intervensi untuk mengatasi masalah yang diidentifikasi;
- f. Memonitor hasil intervensi yang ditujukan untuk mengubah paparan;
- g. Menilai kualitas peresepan berdasarkan pedoman;

- h. Meningkatkan kesadaran profesional kesehatan, konsumen dan pembuat kebijakan tentang masalah resistensi antimikroba dan penggunaannya yang tidak tepat.

Penelitian-penelitian menunjukkan ada hubungan yang kuat antara kuantitas penggunaan antibiotik dengan meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut (Joseph, M. N. *et al.*, 2015; Lai Cheng-Chih, *et al.*, 2011; Goossens, H., 2009).

Tiga cara dalam mengukur kuantitas penggunaan antibiotik, yaitu DDD (*defined daily doses*), PDD (*prescribed daily doses*) and DOT (*days of therapy*), yaitu : (Grau, S. *et al.*, 2013)

1. Metode *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) / Defined Daily Dose (DDD)*

Sistem ATC/DDD adalah sebagai sarana memantau penelitian penggunaan obat dalam meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen ini adalah persentase dan perbandingan dari konsumsi obat tingkat internasional dan level-level lain atau memfasilitasi perbandingan konsumsi antibiotik antara fasilitas Kesehatan, kota dan regional. Alat untuk pemantauan dan penelitian penggunaan obat haruslah mampu mencakup sebagian besar obat-obatan yang tersedia di pasaran (WHO, 2020)

a. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*

Klasifikasi ATC merupakan metode yang paling umum digunakan untuk pengumpulan data obat-obatan dan memungkinkan fleksibilitas dalam pelaporan obat-obatan atau kelompok obat (WHO, 2018).

Dalam sistem klasifikasi ATC, zat aktif dibagi kedalam kelompok berbeda menurut organ atau sistem dimana zat aktif bekerja dan memberikan efek terapeutik, farmakologi dan zat kimia. Obat-obat diklasifikasikan dalam lima kelompok berbeda. Obat dibagi menjadi empat belas kelompok utama yang merupakan level satu, subkelompok farmakologi atau terapeutik adalah level dua. Level tiga dan empat adalah subkelompok farmakologi atau kimia dan level lima adalah zat kimia (WHO, 2018).

Berikut contoh kode ATC pada amoksilin, yaitu J01CA04 yang diklasifikasikan sebagai berikut :

- J : Antiinfeksi untuk penggunaan sistemik (level 1)
- J01 : Antibakteri untuk penggunaan sistemik (level 2)
- J01C : Antibakteri beta-laktam, Penisilin(level 3)
- J01CA : Penisilin dengan spektrum luas (level 4)
- J01CA04 : Amoksilin (level 5)

Kode ATC dapat berubah seiring waktu karena semakin banyak pengalaman diperoleh dengan obat dan lebih banyak produk menjadi tersedia. Situs website ATC/DDD WHO menyediakan informasi tentang perubahan kode ATC sejak 1982 (WHO, 2020).

b. *Defined Daily Dose* (DDD)

Penggunaan antibiotik adalah jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit yang diukur secara retrospektif dan prospektif melalui studi validasi. Evaluasi penggunaan antibiotik secara retrospektif dapat dilakukan dengan memperhatikan ATC/DDD. *Defined Daily Dose* (DDD) adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa (Permenkes, 2011 & WHO, 2020).

Berbagai jenis sektor pelayanan kesehatan dalam pemantauan konsumsi antimikroba yaitu komunitas, rumah sakit, publik dan sektor privat. Di banyak negara yang memulai pengumpulan data, pemisahan data tidak mungkin dilakukan berdasarkan sektor dan hanya data konsumsi total yang akan dapat dilaporkan (WHO,2018).

Konsumsi antimikroba didefinisikan sebagai jumlah antimikroba yang digunakan pada keadaan spesifik (total, komunitas, rumah sakit) selama periode waktu tertentu (mis. hari, bulan, dan tahunan). Untuk pelaporan global, estimasi konsumsi nasional dilaporkan tahunan (Januari hingga Desember). Metodologi ATC/DDD digunakan untuk membakukan data pengumpulan dan pelaporan konsumsi antimikroba (WHO, 2018).

DDD adalah suatu unit pengukuran dan tidak merefleksikan dosis yang direkomendasikan atau *Prescribed Daily Dose* (PDD). Dosis untuk kelompok pasien tertentu pada PDD seringkali berbeda dengan

DDD karena dosis yang diberikan berdasarkan pada karakteristik individu (seperti usia, berat, perbedaan etnis, jenis dan tingkat keparahan penyakit) dan pertimbangan farmakokinetik (WHO, 2020).

Data yang disajikan dalam DDD hanya memberikan estimasi penggunaan dan bukan gambaran yang tepat tentang penggunaan aktual. DDD menyediakan unit tetap pengukuran yang tidak tergantung terhadap harga, mata uang, ukuran dan kekuatan paket memungkinkan peneliti untuk menilai tren konsumsi obat dan untuk melakukan perbandingan antara kelompok populasi (WHO, 2020).

DDD hanya digunakan untuk obat dengan kode ATC, dan tidak digunakan untuk suatu zat sebelum suatu produk disetujui dan dipasarkan paling tidak satu negara. Prinsip dasar adalah untuk menetapkan hanya satu DDD per rute administrasi dalam suatu Kode ATC (WHO, 2020).

Ketika suatu DDD baru ditetapkan, berbagai sumber digunakan untuk mendapatkan gambaran umum terbaik penggunaan aktual atau yang diharapkan dari suatu substansi (WHO, 2020).

DDD sering digunakan sebagai indikator untuk penggunaan antibakteri di rumah sakit, dan telah diputuskan bahwa DDD yang berbeda untuk formulasi oral dan parenteral bisa menjadi sangat penting dalam beberapa kasus (WHO, 2020).

Angka penggunaan obat yang dinyatakan dalam DDD umumnya dilaporkan dalam satuan unit yang mengontrol untuk perbedaan

ukuran populasi. Ini memberikan pengukuran paparan atau intensitas terapeutik dalam populasi yang ditentukan, memungkinkan perbandingan lintas berbagai periode waktu dan kelompok populasi (WHO, 2020).

Penilaian penggunaan antibiotik di rumah sakit dengan satuan DDD/100 hari rawat; dan di komunitas dengan satuan DDD/1000 penduduk. Kuantitas penggunaan antibiotik juga dapat dinyatakan dalam DDD 100 *patient-days*, dengan rumus berikut : (Kemenkes RI, 2011)

$$\text{DDD 100 } \underset{\text{days}}{\text{patient}} = \frac{\text{(jumlah gram AB yang digunakan oleh pasien)}}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{\text{(total LOS)}}$$

2. *Prescribed Daily Doses (PDD)*

Prescribed Daily Doses (PDD) adalah dosis rata-rata yang ditentukan menurut sampel peresepan yang representative. Studi PDD bisa ditentukan melalui pengumpulan data resep, catatan medis dan farmasi, dan wawancara pasien Hal tersebut penting untuk menghubungkan antara nilai PDD dengan dosis yang diberikan pada tiap-tiap diagnosis pasien. PDD akan memberikan rata-rata sejumlah obat yang actual diresepkan. Ketika ada perbedaan yang signifikan antara nilai PDD dan DDD, maka hal tersebut menjadi pertimbangan ketika melakukan evaluasi dan interpretasi angka penggunaan obat (WHO, 2020).

Nilai PDD dipengaruhi oleh farmakoepidemiologi, seperti jenis kelamin, usia dan jenis terapi tunggal atau kombinasi. Nilai PDD bervariasi tergantung dari pengobatan penyakit dan terapi tradisional. Nilai PDD antiinfeksi bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, nilai PDD secara substansial bervariasi di tiap-tiap negara. Misalnya, nilai PDD pada populasi Asia seringkali lebih rendah daripada populasi Kaukasia. Maka, perlu dipertimbangkan ketika akan membuat perbandingan PDD secara internasional (WHO, 2020).

PDD tidaklah standar karena hanya digunakan pada analisis lokal. Tidak bisa digunakan untuk membandingkan atau *benchmarking* anantara rumah sakit dan department (Grau, S. *et al.*, 2013).

3. *Days Of Therapy* (DOT)

Days Of Therapy (DOT) adalah jumlah hari di mana pasien mendapat antibiotik selama masa rawat di rumah sakit, tidak tergantung jumlah dan dosis yang digunakan. Kelebihannya metode ini meniadakan bias pengukuran yang terjadi pada pasien anak (di mana dosis dihitung berdasarkan berat badan), dan pada pasien yang mendapat pengurangan dosis. Namun kekurangannya dosis dan intensitas dosis tidak dilakukan perhitungan (Grau, S. *et al.*, 2013).

B.2 Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik bertujuan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait kualitas penggunaan antibiotik (Kemenkes RI., 2011).

Penggunaan antibiotik adalah penentu utama resistensi mikroba. Untuk menjamin efikasi jangka panjang dari antibiotik, kualitas penggunaannya harus dimaksimalkan dan konsumsi berlebihan (penggunaan yang tidak tepat) dihilangkan. Pengobatan yang optimal untuk infeksi diperoleh ketika efikasi maksimum dikombinasikan dengan toksisitas minimal pada inang, biaya yang wajar dan dengan perkembangan minimal resistensi mikroba (Gyssens, C.I., 2005).

Kualitas penggunaan terapi antibiotik empiris dan profilaksis umumnya dinilai dari data yang tersedia pada surveilans lokal dan resistensi mikroba serta informasi yang didapatkan pada epidemiologi infeksi dan organisme penyebab secara lokal. Laboratorium mikrobiologi memainkan peran utama dalam pengumpulan data, analisis, dan pelaporan data surveilans dan menyediakan informasi yang digunakan terhadap pilihan terapi empiris ("*well-educated guess*") atau profilaksis. Pedoman terapi empiris dan profilaksis berdasarkan surveilans ini seharusnya tersedia di setiap fasilitas pelayanan Kesehatan (Gyssens, C.I., 2005).

Akses terhadap fasilitas laboratorium mikrobiologi sangat penting untuk mengidentifikasi patogen dan obat yang sensitif agar dapat dilakukan terapi

definitive dengan spektrum aktivitas yang lebih sempit dibandingkan terapi empiris (Gyssens, C.I., 2005).

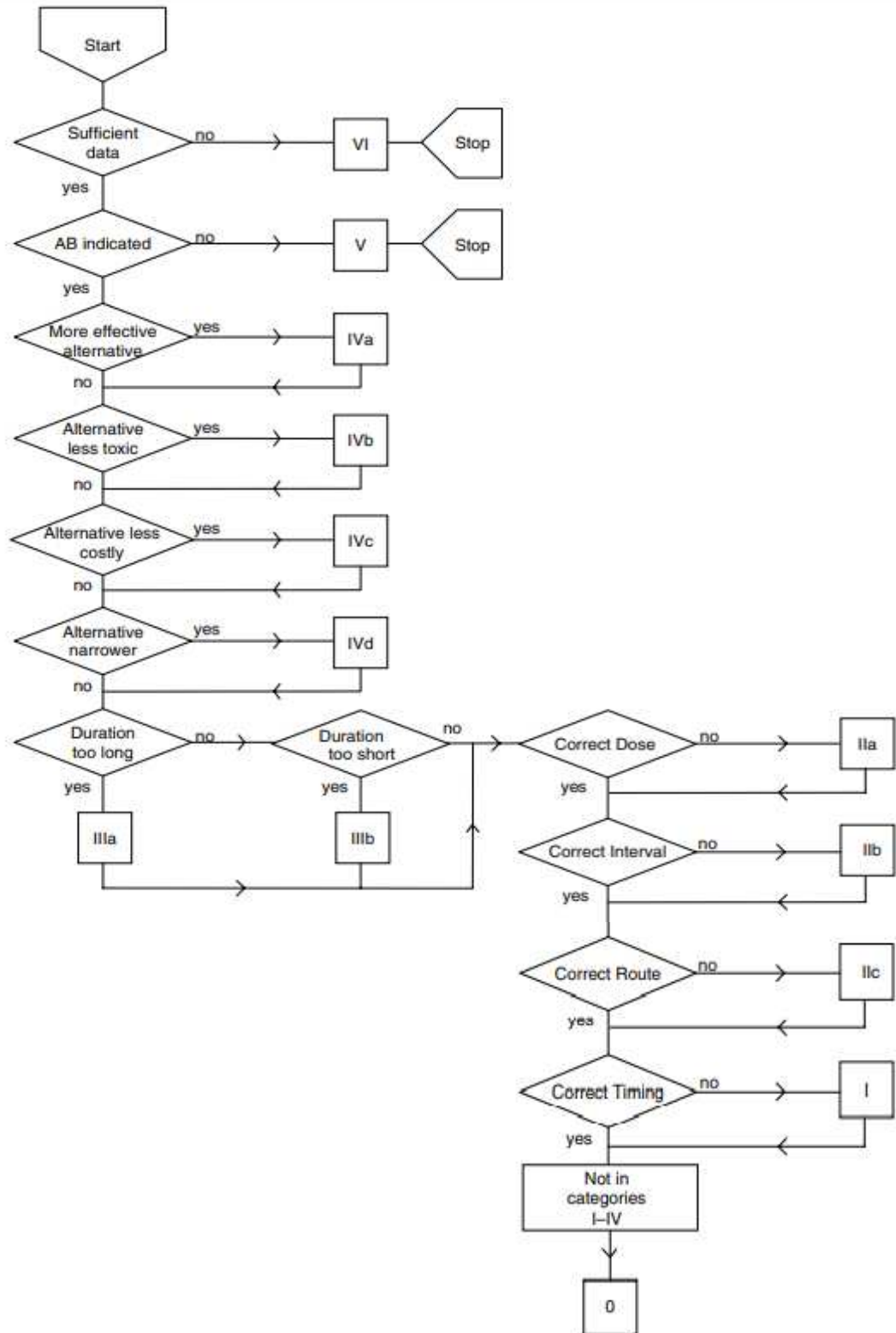
Untuk mengawasi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit maka perlu dilakukan evaluasi atau audit kualitas penggunaan antibiotik. Audit penggunaan antibiotik dapat didefinisikan sebagai analisis kesesuaian resep individu dan merupakan metode lengkap untuk menilai semua aspek terapi (Gyssens, C.I., 2005).

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menggunakan metode Gyssens dan Van den Bosch.

1. Metode Gyssens

Peraturan Menteri Kesehatan tahun 2011 merekomendasikan penggunaan kriteria Van der Meer-Gyssens dalam mengevaluasi penggunaan antibiotik. Metode van der Meer-Gyssens merupakan suatu diagram alir yang diadaptasi dari kriteria Kuinin, *et al.* Metode ini mengevaluasi seluruh aspek peresepan antibiotik, seperti: penilaian peresepan, alternatif yang lebih efektif, alternatif yang kurang toksik, lebih murah, spektrum lebih sempit. Selain itu juga dievaluasi lama pengobatan dan dosis, interval dan rute pemberian serta waktu pemberian (Gysens, C.I dan Van der Meer, M.W.J., 2001).

Selama prosedur evaluasi, diagram alir dibaca dari atas ke bawah untuk mengevaluasi setiap parameter yang terkait dengan proses *outcome* (Gyssens, C.I., 2005).



Gambar 1. Diagram alir untuk mengevaluasi persepan antibiotik (Van der Meer and Gyssens, 2001).

Kualitas penggunaan antibiotik dinilai dengan menggunakan data yang terdapat pada Rekam Pemberian Antibiotik (RPA), catatan medik pasien dan kondisi klinis pasien (Kemenkes RI, 2011). Evaluasi dimulai dari kotak yang paling atas, yaitu dengan melihat apakah data lengkap atau tidak untuk mengkategorikan penggunaan antibiotik (Gyssens C. I., 2005).

1. Bila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI. Data tidak lengkap adalah data rekam medis tanpa diagnosis kerja, atau ada halaman rekam medis yang hilang sehingga tidak dapat dievaluasi. Pemeriksaan penunjang/laboratorium tidak harus dilakukan karena mungkin tidak ada biaya, dengan catatan sudah direncanakan pemeriksaannya untuk mendukung diagnosis. Diagnosis kerja dapat ditegakkan secara klinis dari anamnesis dan pemeriksaan fisis. Bila data lengkap, dilanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada infeksi yang membutuhkan antibiotik?
2. Bila tidak ada indikasi pemberian antibiotik, berhenti di kategori V. Bila antibiotik memang terindikasi, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah pemilihan antibiotik sudah tepat?
3. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih efektif, berhenti di kategori IVa. Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang kurang toksik?

4. Bila ada pilihan antibiotik lain yang kurang toksik, berhenti di kategori IVb. Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lebih murah?
5. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih murah, berhenti di kategori IVc. Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang spektrumnya lebih sempit?
6. Bila ada pilihan antibiotik lain dengan spektrum yang lebih sempit, berhenti di kategori IVd. Jika tidak ada alternatif lain yang lebih sempit, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah durasi antibiotik yang diberikan terlalu panjang?
7. Bila durasi pemberian antibiotik terlalu panjang, berhenti di kategori IIIa. Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan apakah durasi antibiotik terlalu singkat?
8. Bila durasi pemberian antibiotik terlalu singkat, berhenti di kategori IIIb. Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah dosis antibiotik yang diberikan sudah tepat?
9. Bila dosis pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIa. Bila dosisnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan berikutnya, apakah interval antibiotik yang diberikan sudah tepat?
10. Bila interval pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIb. Bila intervalnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah rute pemberian antibiotik sudah tepat?

11. Bila rute pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIc.
Bila rute tepat, lanjutkan ke kotak berikutnya.
12. Bila antibiotik tidak termasuk kategori I sampai dengan VI, antibiotik tersebut merupakan kategori 0.

b) Metode Van den Bosch

Pada tahun 2014, Van den Bosch *et al.* mengembangkan Indikator kualitas (*Quality Indicators*, QIs) dengan menggunakan metode RAND modified Delphi. Dihasilkan 11 indikator yang digunakan untuk mengukur ketepatan antibiotik pada pengobatan infeksi bakteri untuk pasien dewasa non-ICU. Indikator yang dikembangkan dapat digunakan untuk mengukur proses persepan antibiotik. Indikator-indikator tersebut adalah : (Van den Bosch, A.M.C. *et al.*, 2015)

1. Terapi empiris sistemik seharusnya diresepkan menurut pedoman lokal (jika pedoman lokal tersedia, bisa menggunakan menggunakan pedoman nasional, yang jika tidak tersedia juga, persepan menggunakan pedoman internasional).
2. Sebelum memulai terapi sistemik antibiotik, paling kurang dua sampel dilakukan kultur darah.
3. Ketika memulai terapi antibiotik sistemik, sesegera mungkin diambil spesimen dari tempat infeksi, sebaiknya sebelum terapi antibiotik dimulai (maksimal 24 jam setelah dimulai pengobatan).
4. Antibiotik empiris seharusnya diganti sesegera mungkin ketika hasil kultur tersedia.

5. Dosis dan interval antibiotik sistemik seharusnya disesuaikan dengan fungsi ginjal.
6. Sistemik antibiotik seharusnya dialihkan dari intravena ke terapi antibiotik oral selama 48-72 jam berdasarkan kondisi klinis dan Ketika terapi oral adekuat.
7. Suatu antibiotik yang direncanakan sebagai antibiotik sistemik harus didokumentasikan.
8. *Therapeutic drug monitoring* harus dilakukan ketika durasi pengobatan lebih dari 3 hari untuk aminoglikosida dan 5 hari untuk vankomisin.
9. Terapi antibiotik empiris untuk dugaan infeksi bakteri harus dihentikan jika kurangnya bukti klinis dan atau mikrobiologis. Durasi maksimum terapi antibiotik empiris seharusnya tujuh hari.
10. Pedoman lokal antibiotik yang sedang berjalan seharusnya selalu dievaluasi dan diperbaharui setiap tiga tahun.
11. Pedoman lokal antibiotik seharusnya sesuai pedoman nasional dengan memperhatikan pola resistensi lokal.

C. Pneumonia Komunitas

C.1 Definisi pneumonia

Secara klinis pneumonia adalah peradangan pada satu atau kedua parenkim paru-paru yang dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, jamur, dan parasit. Peradangan paru yang disebabkan oleh nonmikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain)

disebut pneumonitis (PDPI, 2014). Infiltrasi sel radang beserta komponen lainnya yang terlibat dalam proses peradangan di daerah alveoli mengakibatkan gangguan proses difusi. Hal ini mengakibatkan keadaan klinis pasien dengan pneumonia cenderung berat dan berpotensi fatal (I.B. Ngurah Rai, 2017).

C.2 Patogenesis

Sistim imun pada saluran pernafasan/paru bekerja secara kolaboratif terkoordinasi, sehingga memberikan luaran yang efektif dalam menjaga integritas respon imun dari saluran pernafasan/paru. Mekanisme jalur penyebaran mikroorganisme pada pneumonia dapat melalui inhalasi, sekresi oropharingeal, aspirasi, penyebaran haematogenous, dan reaktivasi mikroorganisme laten (S. Ketut, 2017).

Terjadinya pneumonia tergantung hasil akhir interaksi dari virulensi dan densitas mikroorganisme dengan respon imun. *Primary respiratory defense mechanisms* merupakan respon imun dari saluran pernafasan/paru untuk melindungi dari infeksi atau inflamasi sehingga respon imun saluran nafas / paru tetap normal / optimal dan kompeten dalam menghalau mikroorganisme penyebab infeksi. Beberapa kondisi yang dapat berkaitan dengan *primary respiratory defense mechanisms* yaitu *nasopharyngeal defense*, *glottic and cough reflexes*, *mucocilliary clearance system*, *alveolar macrophages*, IgG and IgM. Kegagalan dari *respiratory tract defence mechanisms* merupakan salah satu faktor yang amat penting berkaitan dengan terjadinya pneumonia,

selain itu adanya faktor predisposisi tertentu dan susceptibilitas terhadap infeksi. (S. Ketut, 2017)

C.3 Klasifikasi pneumonia

1. Berdasarkan klinis dan epidemiologis :

a. Pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia*)

Pneumonia komunitas merupakan infeksi akut parenkim paru yang berhubungan dengan beberapa gejala infeksi akut dan disertai dengan adanya infiltrat akut pada foto toraks atau ditemukannya perubahan suara napas dan atau ronkhi basah lokal pada pemeriksaan fisik paru yang konsisten dengan pneumonia pada pasien yang tidak sedang dirawat di rumah sakit atau tempat perawatan lain dalam waktu 14 hari sebelum timbulnya gejala (Akter, S. *et al.*, 2015).

f. Pneumonia nosokomial (*hospital-acquired pneumonia/nosocomial pneumonia*)

Pneumonia nosokomial adalah suatu kondisi peradangan pada parenkim paru yang disebabkan oleh agen infeksius yang belum ada sebelumnya atau tidak berinkubasi pada saat masuk rumah sakit; kondisi tersebut berkembang lebih dari 48 jam setelah pasien masuk rumah sakit (Rotstein, C. *et al.*, 2008).

c. Pneumonia aspirasi

Proses infeksi paru yang terjadi setelah masuknya cairan secara abnormal ke saluran pernapasan bagian bawah. Cairan yang

diaspirasi bisa berupa sekresi orofaring, partikulat atau bisa juga isi lambung (Sanivarapu, R.R. *et al.*, 2019).

a. Pneumonia pada penderita *Immunocompromised*

Immunocompromised merupakan keadaan abnormalitas dari sistem imunitas yang di dapat atau kongenital. Pasien *Immunocompromised* berisiko tinggi mengalami infeksi yang berat dan mengancam jiwa. Terjadi peningkatan populasi *Immunocompromised* akibat peningkatan pemakaian obat-obat immunosupresif pada keganasan, penyakit autoimun, penyakit kronis dan juga akibat peningkatan kasus HIV/AIDS (Somia, A.I.K., 2016).

2. Berdasarkan penyebab :

- a. Pneumonia bakterial baik tipikal dan atipikal. Bakteri atipik yang sering dijumpai adalah *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp. *Mycoplasma pneumoniae* sering bersamaan dengan infeksi *streptococcus piogenes* dan *Neisseria meningitides*. Untuk menegakkan diagnosis pada kuman atipik dapat dilakukan pemeriksaan PCR dengan bahan darah, cairan sinovial, cairan serebrospinal, cairan perikardial dan lesi di kulit sedangkan untuk *Legionella* dapat diperiksa dari urin (PDPI, 2014).
- c. Pneumonia virus. Virus yang sering menyebabkan adalah: . Virus Influenza (H5N1, H1N1, H7N9, H3N2 dan lain lain), Virus Para Influenza, *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), Virus corona: *Middle*

East Respiratory Corona Virus (MERS CoV), Severe acute Respiratory Syndrome (SARS) (PDPI, 2014).

- d. Pneumonia jamur. Penyebabnya adalah *Pneumocystis jirovecii*
3. Berdasarkan lokasi di paru, secara histologi dibagi menjadi *lobular, lobar, bronchopneumonia*, dan *interstitial*. Tipe utama dari pneumonia bakteri akut adalah : (Pahal, P. *et al.*, 2021)
 - a. *Bronchopneumonia*: infeksi bermula disekitar bronkus dan bronkiolus, yang kemudian menyebara secara lokal ke paru-paru. Biasanya terjadi pada lobus bawah. Konsolidasi *patchy areas* merepresentasikan pengumpulan neutrophil pada alveoli dan bronkus.
 - b. Lobar pneumonia: Peradangan eksudatif akut pada seluruh lobus. Konsolidasi seragam dengan konsolidasi lobus paru yang lengkap atau hampir sempurna. Sebagian besar kasus ini disebabkan oleh *Streptococcus pneumonia*.

C.4 Etiologi pneumonia komunitas

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) Consensus tahun 2007 mengelompokkan kuman penyebab pneumonia sesuai dengan pengelompokan perawatan penderita apakah rawat jalan, rawat inap di ruangan biasa atau rawat inap di ICU dan faktor resiko (tabel 2 dan 3) (Mandell, A.L., *et al.*, 2007).

Pada beberapa kasus penyebab pneumonia komunitas berbeda menurut, daerah geografi dan paparan *zoonosis* . Mayoritas penyebab diseluruh dunia

adalah *Streptococcus pneumonia* (Wunderink, G.R, 2017; Carvalho, G.M. dan Zeind, S.C., 2018).

Tabel 2. Patogen penyebab pneumonia komunitas berdasarkan pengelompokan perawatan

Rawat Jalan	Rawat Inap (Non ICU)	Rawat Inap (ICU)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Chlamydophila pneumoniae</i> • Respiratory viruses^a 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. Pneumoniae</i> • <i>M. pneumoniae</i> • <i>C. pneumoniae</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>Legionella species</i> • <i>Respiratory viruses</i>^a 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumonia</i> • <i>S. aureus</i> • <i>Legionella species</i> • <i>Gram-negative bacilli</i> • <i>H. influenza</i>

Catatan. ^a Influenza A dan B, adenovirus, respiratory sincitial virus dan parainfluenza . Sumber: Mandell A.L. *et al.*, 2007

Tabel 3. Patogen penyebab pneumonia komunitas pertimbangan faktor resiko

Faktor resiko	Patogen
Alkoholisme	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>oral anaerobes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter species</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> dan atau merokok	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella species</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella cararrhalis</i> , <i>Chlamydophila p.</i>

Lanjutan tabel 3

Faktor resiko	Patogen
Abses paru-paru	<i>CA-MRSA, oral anaerobes, endemic fungal pneumonia, M. tuberculosis, atypical mycobacteria</i>
Aspirasi	<i>Gram-negative enteric pathogens, oral anaerobes</i>
Infeksi HIV (awal)	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis</i>
Infeksi HIV (terlambat)	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, atypical mycobacteria (khususnya Mycobacterium kansasii), P. aeruginosa, H. influenza</i>
Influenza aktif komunitas	<i>Influenza, S. pneumoniae, Staphylococcus aureus, H. influenza</i>
Batuk lebih dari 2 minggu dengan berteriak atau muntah setelah batuk	<i>Bordetella pertussis</i>
Penyakit structural paru (misalnya bronchiecstasis)	<i>Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus</i>
Penggunaan obat injeksi	<i>S. aureus, anaerobes, M. tuberculosis, S. pneumonia</i>
<i>Endobronchial obstruction</i>	<i>Anaerobes, S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus</i>
<i>Bioterrorism</i>	<i>Bacillus anthracis (anthrax), Yersinia pestis (plague), Francisella tularensis (tularemia)</i>

Sumber: Mandell A.L. *et al.*, 2007

Penelitian Cilloniz, *et al.*, (2011) mencatat patogen penyebab kematian tertinggi pada pasien di bangsal adalah GNEB (26%), *Moraxella catarrhalis* (25%), *Staphylococcus aureus* (11%) dan *Pseudomonas aeruginosa* (11%). Pada pasien perawatan ICU adalah *Staphylococcus aureus* (67%), GNEB

(67%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (33%) and penyebab campuran (24%).

C.5 Diagnosis

Diagnosis pneumonia didapatkan dari anamnesis, pemeriksaan fisis, foto toraks dan laboratorium. Diagnosis pasti pneumonia komunitas ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat atau air bronchogram dengan beberapa gejala di bawah ini: (PDPI, 2014)

- a) Batuk
- b) Perubahan karakteristik sputum / purulen
- c) Suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$ (aksila) / riwayat demam
- d) Nyeri dada
- e) Sesak
- f) Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki
- g) Leukosit ≥ 10.000 atau < 4500

C.6 Penilaian derajat keparahan penyakit

Penilaian derajat keparahan penyakit pneumonia komunitas dapat dilakukan dengan menggunakan sistem skor menurut *Pneumonia Severity Index* (PSI) atau CURB-65. Sistem skor ini dapat mengidentifikasi apakah pasien dapat berobat jalan atau rawat inap, dirawat di ruangan biasa atau intensif (PDPI, 2014).

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) merekomendasikan jika menggunakan PSI kriteria yang dipakai untuk indikasi rawat inap pneumonia komunitas adalah: (PDPI, 2014)

1. Skor PSI lebih dari 70
2. Bila skor PSI kurang dari 70, pasien tetap perlu dirawat inap bila dijumpai salah satu dari kriteria dibawah ini.
 - a) Frekuensi napas > 30 kali/menit
 - b) PaO_2/FiO_2 kurang dari 250 mmHg
 - c) Foto toraks menudukkan infiltrat multilobus
 - d) Tekanan sistolik < 90 mmHg
 - e) Tekanan diastolik < 60 mmHg

3. Pneumonia pada pengguna NAPZA

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Criteria (IDSA/ATS) (2007), mendefinisikan pneumonia berat bila dijumpai salah satu kriteria mayor atau minimal tiga kriteria minor di bawah ini, yaitu:

Kriteria minor:

- a) Laju napas ≥ 30 kali per menit
- b) Rasio $Pa_{O_2}/Fi_{O_2} \leq 250$ mmHg
- c) Infiltrat multilobar
- d) Disorientasi / kebingungan
- e) Uremia (blood urea nitrogen ≥ 20 mg/dl)
- f) Leukopenia (*white blood cell* <4.000 sel/ μ L). Tidak diinduksi penyebab lain seperti kemoterapi

- g) Trombositopenia (platelet <100.000/ μ l)
- h) Hipotermia (suhu <36⁰C)
- i) Hipotensi, membutuhkan resusitasi cairan yang agresif

Kriteria mayor :

- a) Syok sepsis yang membutuhkan vasopressor
- b) Kegagalan pernapasan yang membutuhkan ventilasi mekanik

ATS/IDSA 2019 masih merekomendasikan kriteria pneumonia komunitas berat pada ATS/IDSA 2007 karena terdiri dari parameter keparahan yang selalu ada dan dapat segera tersedia khususnya dalam unit gawat darurat, juga lebih akurat.

Pasien yang memerlukan perawatan langsung di ruang rawat intensif (ICU) adalah : (PDPI, 2014)

- a) Pasien syok septik yang membutuhkan vasopressor atau ARDS yang membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanis
- b) Pasien dengan tiga gejala minor pneumonia berat

C.7 Terapi antibiotik empiris pneumonia komunitas

Penatalaksanaan pneumonia komuniti dibagi menjadi penderita rawat jalan, penderita rawat inap di ruang rawat biasa dan penderita rawat inap di Ruang Rawat Intensif (PDPI, 2014).

Penderita pneumonia berat yang datang ke UGD diobservasi tingkat kegawatannya, bila dapat distabilkan maka penderita dirawat inap di ruang rawat biasa; bila terjadi *respiratory distress* maka penderita dirawat di Ruang Rawat Intensif (PDPI, 2014).

Penggunaan antibiotik yang tepat membutuhkan pemahaman tentang karakteristik obat, faktor host, dan patogen, yang semuanya berdampak pada pemilihan antibiotik dan dosisnya (Davis, L.S. dan McKinnon S.P., 2004).

Rejimen antibiotik juga mempertimbangkan kelompok tempat perawatan pasien dan keparahan penyakitnya (Metlay, J.S. *et al.*, 2019).

Terapi antibiotik yang terlambat berkaitan dengan peningkatan lama tinggal perawatan di rumah sakit dan kelangsungan hidup menurun pada pasien pneumonia komunitas, oleh karena itu, sangatlah penting diagnosis yang cepat dan tepat (Carvalho, G.M. dan Zeind, S.C., 2018).

Menurut *British Thoracic Society Guidelines* (BTS), pemberian antibiotik harus sesegera mungkin. Seharusnya diberikan ketika pasien masih berada di area penilaian awal seperti di Unit Gawat Darurat, dalam waktu kurang 4 jam setelah diagnosis pneumonia ditegakkan melalui pemeriksaan radiologi (Lim, S.W. *et al.*, 2009).

Terapi empiris utamanya diarahkan pada *Streptococcus pneumoniae* yang selalu menjadi penyebab utama pneumonia komunitas. Selain itu *M. pneumoniae*, patogen atipikal, *Legionella spp* dan *β -lactamase producing bacteria* adalah bakteri yang umumnya ditemukan pada tempat perawatan (Lim, S.W. *et al.*, 2009).

Pilihan regimen awal juga disesuaikan dengan komorbid, faktor epidemiologi, termasuk kemungkinannya resistensi antibiotik atau resiko DRSP (Mandell A.L. *et al.*, 2007).

Pemilihan antibiotik secara empiris berdasarkan beberapa faktor, termasuk: (PDPI, 2014)

- a) Jenis kuman yang kemungkinan besar sebagai penyebab berdasarkan pola kuman setempat.
- b) Telah terbukti dalam penelitian sebelumnya bahwa obat tersebut efektif.
- c) Faktor risiko resisten antibiotik. Pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan kemungkinan resisten terhadap *Streptococcus pneumoniae* yang merupakan penyebab utama pada CAP yang memerlukan perawatan.
- d) Faktor komorbid dapat mempengaruhi kecenderungan terhadap jenis kuman tertentu dan menjadi faktor penyebab kegagalan pengobatan.
 - a. Pneumokokus resisten terhadap penisilin; umur lebih dari 65 tahun, memakai obat-obat golongan B laktam selama tiga bulan terakhir , pecandu alkohol , penyakit gangguan kekebalan , penyakit penyerta yang multipel
 - b. Bakteri enterik gram negatif; penghuni rumah jompo, mempunyai penyakit dasar kelainan jantung dan paru, mempunyai kelainan penyakit yang multipel, riwayat pengobatan antibiotik.
 - c. *Pseudomonas aeruginosa*; bronkiektasis, pengobatan kortikosteroid >10 mg/hari, pengobatan antibiotik spektrum luas >7 hari pada bulan terakhir, gizi kurang

Rekomendasi terapi antibiotik empiris menurut IDSA/ATS *Guidelines* (2007) :

A. Pengobatan Rawat Jalan

1. Pilihan antibiotik yang disarankan untuk pasien pneumonia komunitas dewasa yang sebelumnya sehat tanpa risiko infeksi *drug-resistant S. pneumoniae* (DRSP) adalah :
 - a) Macrolide (azithromycin, clarithromycin, atau erythromycin)
 - b) Doxycycline
2. Pilihan pada pasien dengan komorbid seperti jantung kronik, penyakit paru, gangguan ginjal, diabetes melitus, alkoholisme, keganasan, asplenia, kondisi *immunosuppressing* atau menggunakan obat *immunosupresan*, menggunakan antibiotik dalam 3 bulan sebelumnya atau resiko infeksi DRSP adalah :
 - a) Monoterapi *respiratory* fluoroquinolone (moxifloxacin, gemifloxacin, atau levofloxacin [750 mg])
 - b) Terapi kombinasi β -lactam dengan macrolide (*High-dose* amoxicillin [1 gram 3 kali sehari] atau lebih baik amoxicillin-clavulanate [2 gram 2 kali sehari] , sebagai alternatif ceftriaxone, cefpodoxime, dan cefuroxime [500 mg 2 kali sehari]); dan doxycycline sebagai alternatif selain macrolide

B. Pasien Rawat Inap (non- ICU)

1. Monoterapi *respiratory* fluoroquinolone
2. Terapi kombinasi β -lactam dengan macrolide (antibiotic β -lactam yaitu cefotaxime, ceftriaxone, dan ampicillin; ertapenem untuk pasien terpilih; dengan doxycycline sebagai alternatif selain macrolide. Suatu

respiratory fluoroquinolone sebaiknya digunakan pada pasien yang alergi pada penicillin).

C. Pasien Rawat Inap (ICU)

1. Kombinasi β -lactam (cefotaxime, ceftriaxone, atau ampicillin-sulbactam) dengan azithromycin atau fluoroquinolone (untuk pasien alergi penicillin, direkomendasikan *respiratory* fluoroquinolone dan aztreonam)
2. Untuk infeksi *Pseudomonas*, digunakan :
 - a) Antipneumococcal yaitu kombinasi antipseudomonal β -lactam (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, atau meropenem) dengan ciprofloxacin atau levofloxacin (dosis 750 mg); atau
 - b) Kombinasi β -lactam dengan aminoglycoside dan azithromycin; atau
 - c) Kombinasi β -lactam dengan aminoglycoside dan antipneumococcal fluoroquinolone (untuk pasien alergi penicillin, disubstitusi β -lactam diatas dengan aztreonam).
3. Jika ada infeksi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, ditambahkan vancomycin atau linezolid.

C.8 Terapi sulih (*switch therapy*)

Perubahan obat suntik ke oral harus memperhatikan ketersediaan antibiotik yang diberikan secara iv dan antibiotik oral yang efektifitasnya mampu mengimbangi efektivitas antibiotik iv yang telah digunakan.

Perubahan ini dapat diberikan secara *sequential* (obat sama, potensi sama), *switch over* (obat berbeda, potensi sama) dan *step down* (obat sama atau berbeda, potensi lebih rendah) (PDPI, 2014).

- a) Contoh terapi *sequential*: levofloksasin, moksifloksasin
- b) Contoh *switch over*: seftasidim IV ke siprofloksasin oral
- c) Contoh *step down*: amoksisilin, sefuroksim, sefotaksim IV ke sefiksim oral.

Obat suntik dapat diberikan 2-3 hari, paling aman 3 hari, kemudian pada hari ke-4 diganti obat oral dan pasien dapat berobat jalan. Pada pasien yang dirawat di ruangan pemberian intravena dapat di sulih terapi ke oral setelah 3 hari dan pasien di ICU dapat diberikan sulih terapi ke oral setelah 7 hal (PDPI, 2014).

Sulih terapi dapat dilakukan dengan mengubah terapi dari intravena ke terapi oral bila gejala klinis membaik, hemodinamik stabil, pasien dapat minum obat oral dan fungsi pencernaan normal (Mandell, A.L. *et al.*, 2007).

Kriteria klinis stabil yaitu: (Mandell, A.L. *et al.*, 2007)

- a) Suhu $\leq 37,8$ °C
- b) Frekuensi nadi ≤ 100 x/menit
- c) Frekuensi napas ≤ 24 x/menit
- d) Tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg
- e) Saturasi oksigen arteri $\geq 90\%$ atau PO₂ ≥ 60 mmHg

C.9 Lama pengobatan

Belum ada ketentuan yang baku mengenai lama pemberian antibiotik yang ideal pada pasien pneumoni komunitas. ATS/IDSA menyarankan pemberian antibiotik minimal 5 hari dan tidak demam lagi pada 48-72 jam. Terapi dapat diberikan lebih lama jika terapi inisial yang diberikan tidak aktif melawan patogen penyebab atau terdapat komplikasi infeksi ekstrapulmonal seperti *meningitis* atau *endocarditis* (Mandell, A.L. *et al*, 2007). Menurut BTS pasien dengan pneumonia komunitas, ringan-sedang dan tanpa komplikasi diberikan terapi antibiotik yang tepat selama 7 hari. Pada pasien pneumonia berat dapat diberikan selama 7-10 hari dan dapat diperpanjang sampai 14-21 hari tergantung pertimbangan klinis (Lim, S.W. *et al.*, 2009).

Lama pengobatan pasien sebaiknya bersifat individual berdasarkan respons pengobatan dan komorbid. Pasien sering diberikan antibiotik lebih lama dari pada seharusnya, sehingga diperlukan panduan (*antimicrobial stewardship*) untuk dapat membantu memperpendek lama pengobatan dan mempersempit spektrum antibiotik (PDPI, 2014).

Sebelum terapi dihentikan pasien dalam keadaan sebagai berikut: (PDPI, 2014)

- a. Tidak memerlukan suplemen oksigen (kecuali untuk penyakit dasarnya)
- b. Tidak lebih dari satu tanda-tanda ketidakstabilan klinis seperti:
 - a) Frekuensi nadi >100 x/menit
 - b) Frekuensi napas >24 x/menit
 - c) Tekanan darah sistolik: ≤ 90 mmHg

C.10 Evaluasi pengobatan

Sebagian besar pasien pneumonia komunitas menunjukkan perbaikan klinis dalam 72 jam pertama setelah pemberian antibiotik awal. Meskipun demikian diperkirakan 6-15 % pasien pneumonia komunitas yang dirawat tidak menunjukkan respons dalam jangka waktu tersebut, dan tingkat kegagalan mencapai 40% pada pasien yang langsung dirawat di ICU (PDPI, 2014).

Menurut PDPI, jika setelah diberikan pengobatan secara empiris selama 24-72 jam tidak ada perbaikan, kita harus meninjau kembali diagnosis, faktor-faktor penderita, obat-obat yang telah diberikan dan bakteri penyebabnya. Terapi antibiotik empiris dapat dilanjutkan Jika didapatkan perbaikan klinis, sedangkan jika terjadi perburukan maka antibiotik harus diganti sesuai dengan hasil biakan atau pedoman empiris (PDPI, 2014).

Beberapa hal yang harus dilakukan pada pasien yang tidak respons:

- a) Pindahkan pasien ke pelayanan rujukan yang lebih tinggi
- b) Lakukan pemeriksaan ulang untuk diagnosis, bila perlu dilakukan prosedur invasif
- c) Berikan eskalasi antibiotik

Pada umumnya prognosis adalah baik, tergantung dari faktor penderita, bakteri penyebab dan penggunaan antibiotik yang tepat serta adekuat. Perawatan yang baik dan intensif sangat mempengaruhi prognosis penyakit pada penderita yang dirawat (PDPI, 2014).

Pasien harus dipulangkan secepatnya jika klinis stabil (PDPI, 2014). Kepulangan pasien harus dipertimbangkan ketika telah ada kandidat untuk terapi oral dan tidak ada lagi kebutuhan untuk mengobati penyakit penyerta, tidak perlu pengujian diagnostik lebih lanjut, kebutuhan sosial terpenuhi dan keadaan lingkungannya aman untuk melanjutkan perawatan dirumah (PDPI, 2014; Mandell, A.L., *et al*, 2007).

D. TIME TO CLINICAL STABILITY

Waktu untuk mencapai stabilitas klinis atau *Time to clinical stability* (TTCS) adalah ukuran obyektif yang hanya bergantung pada faktor klinis pasien, jauh dari *outcome* yang terkait dengan sumber daya perawatan kesehatan dan birokrasi. TTCS menjadi salah satu yang banyak digunakan dalam pengukuran *outcome* pneumonia komunitas. Pengukurannya dengan menggunakan kombinasi parameter-parameter, yang jika semuanya tercapai menandakan peluang besar dalam peningkatan berkelanjutan (Hadfield, J. dan Bennet, L. 2018).

Ada beberapa kriteria berbeda yang digunakan dengan biomarker tambahan untuk TTCS, diantaranya: (Hadfield, J. dan Bennet, L. 2018)

- a. Tujuh kriteria Halm: yaitu suhu $\leq 37,8$ °C, denyut jantung ≤ 100 x/menit, frekuensi napas ≤ 24 x/menit, tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg, saturasi oksigen arteri $\geq 90\%$ atau PO₂ ≥ 60 mmHg, status mental dan asupan oral normal.

- b. Kriteria ATS: yaitu perbaikan pada batuk dan sesak nafas, status afebril dan menormalkan jumlah leukosit sebesar 10% dari yang sebelumnya.
- c. Normalisasi komponen variabel CURB-65 (*confusion, uraemia, respiratory rate* dan *diastolic blood pressure*)

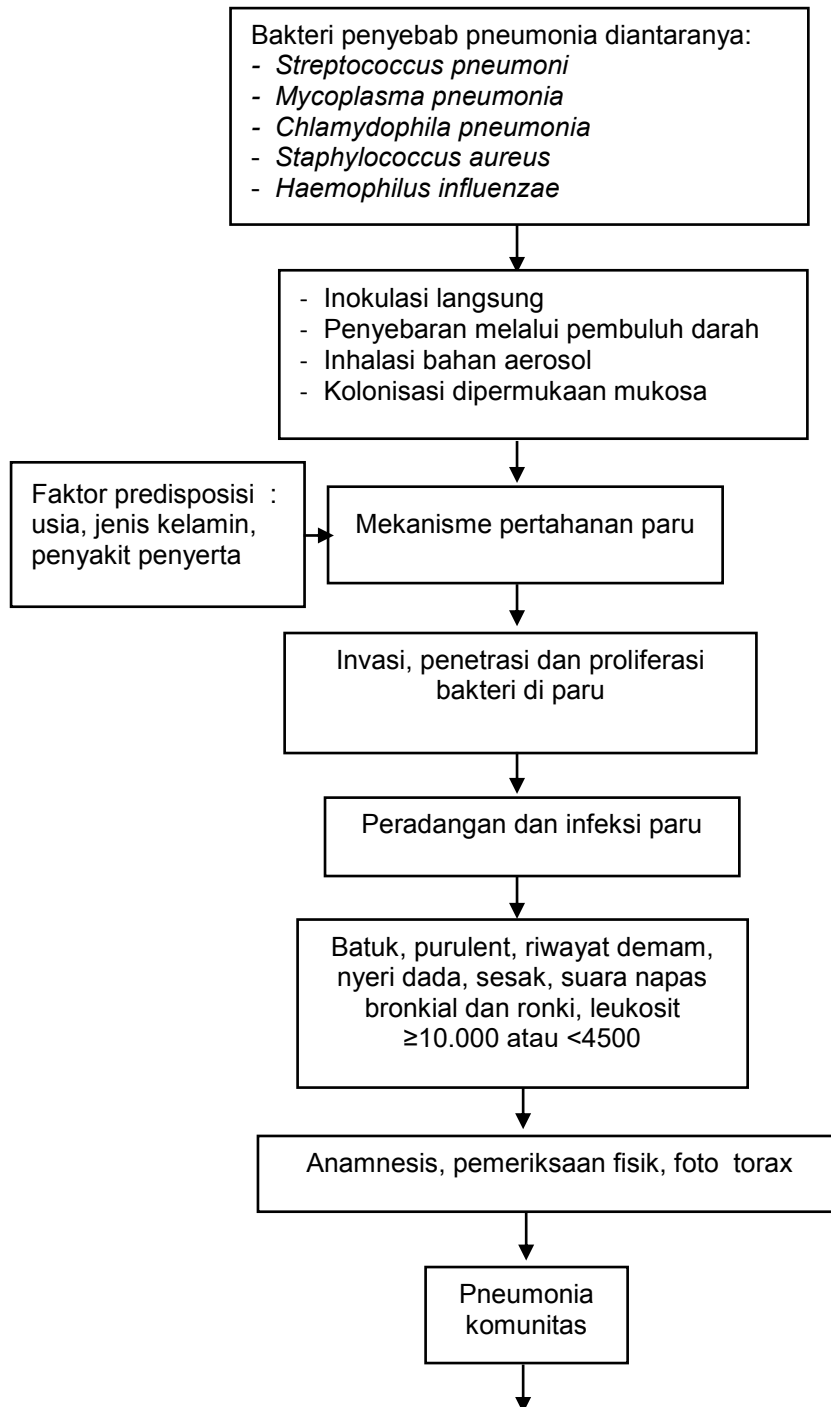
E. USIA

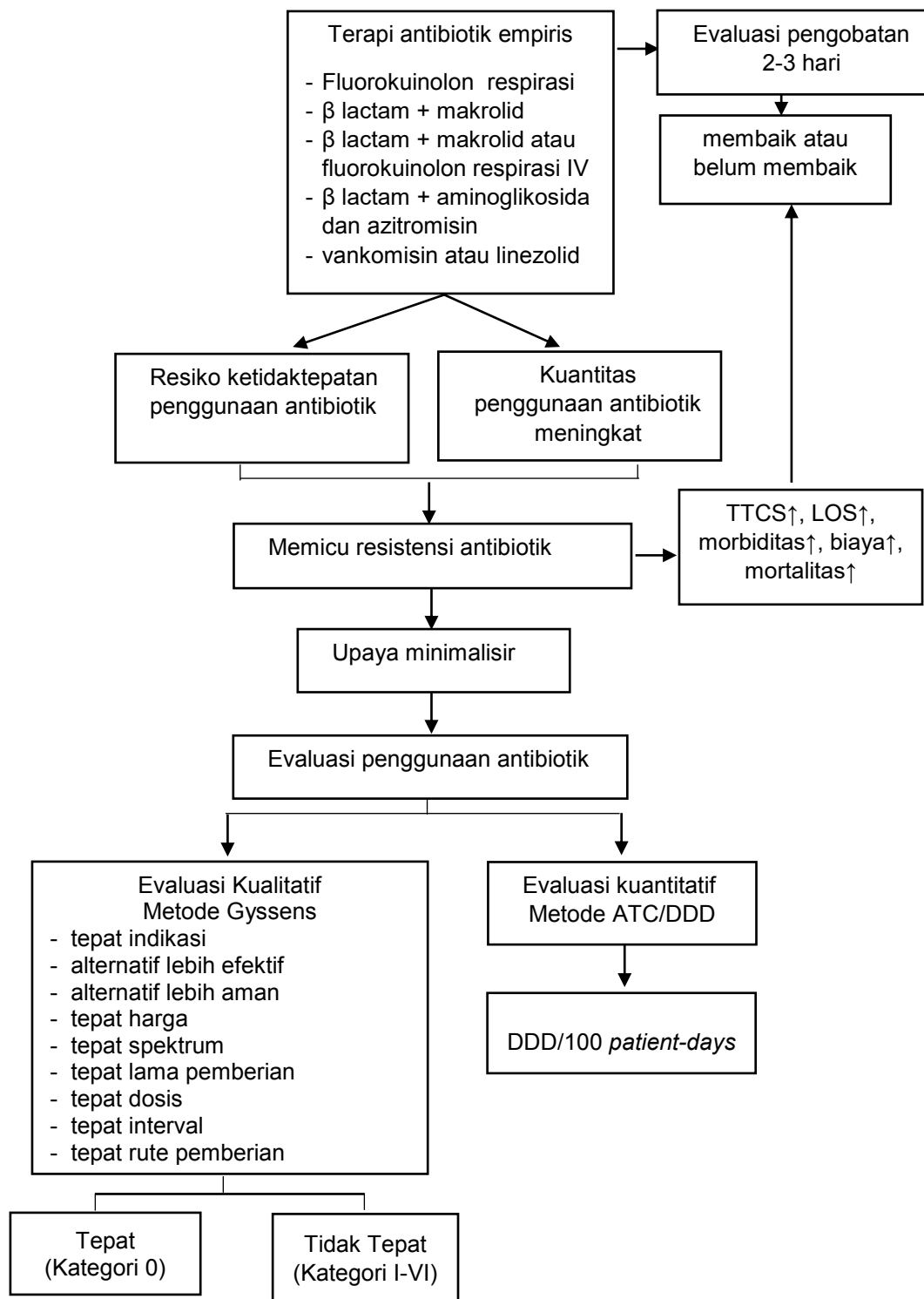
Kategori usia menurut WHO (2013) adalah:

- a) Dewasa adalah seseorang yang berusia lebih dari 19 tahun kecuali hukum nasional menetapkan orang dewasa di usia yang lebih muda
- b) Remaja adalah orang yang berusia 10 sampai 19 tahun
- c) Anak-anak adalah orang yang berusia 19 tahun atau lebih muda kecuali hukum nasional menetapkan seseorang untuk menjadi dewasa di usia lebih muda.
- d) Bayi adalah seseorang dibawah usia satu tahun

F. KERANGKA TEORI

Berdasarkan penelusuran pustaka, kerangka teori disusun dalam bentuk alur skema sebagai berikut :

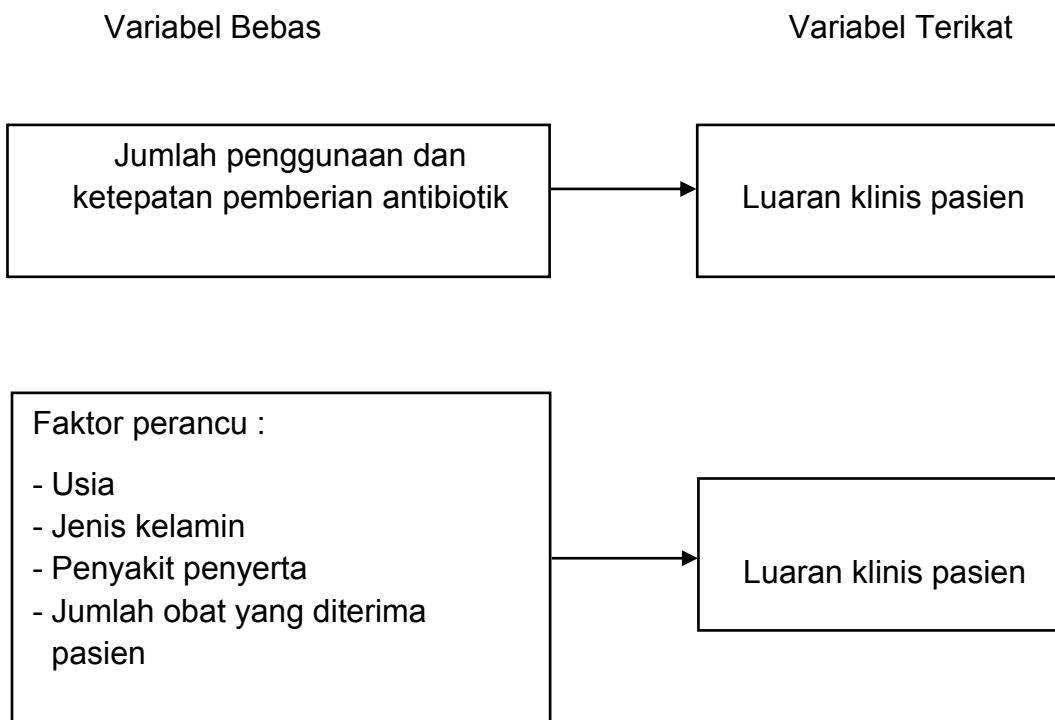




Gambar 2. Kerangka teori

G. KERANGKA KONSEPTUAL

Dari penyusunan kerangka teori diatas, secara sistematis konsep penelitian digambarkan dengan skema sebagai berikut :



Gambar 3. Kerangka konseptual

Sesuai dengan kerangka konsep penelitian di atas, variabel penelitian ini sebagai berikut :

1. Variabel bebas (variabel independen)

Variabel bebas adalah variabel yang dapat mempengaruhi variabel lain, apabila variabel independen berubah maka dapat menyebabkan variabel lain berubah.

Dalam penelitian ini variabel bebas adalah :

- a) Jumlah penggunaan antibiotik
- b) Ketepatan penggunaan antibiotik yang dikategorikan penggunaan tepat dan tidak tepat
- c) Faktor perancu yang dikategorikan usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dan jumlah obat yang diterima pasien.

2. Variabel terikat/tergantung (variabel dependen)

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel independen, artinya variabel dependen berubah karena disebabkan oleh perubahan pada variabel independen.

Variabel terikat pada penelitian ini adalah luaran klinis pasien pneumonia komunitas yang dikategorikan membaik dan belum membaik

H. HIPOTESIS

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

1. Ada hubungan bermakna antara jumlah penggunaan terapi antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar periode Januari 2018 sampai dengan Desember 2019.
2. Ada hubungan bermakna antara ketepatan penggunaan terapi antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar periode Januari 2018 sampai dengan Desember 2019.

3. Ada hubungan bermakna usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dan jumlah obat yang diterima pasien selama perawatan terhadap luaran klinis pasien pneumonia komunitas yang menjalani rawat inap di RSUD Kota Makassar periode Januari 2018 sampai dengan Desember 2019.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional deskriptif-analitik dengan pendekatan kuantitatif dan kualitatif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap data sekunder berupa *database* pasien dan rekam medik periode Januari 2018 sampai dengan Desember 2019.

B. Waktu dan Lokasi Penelitian

- 1) Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Makassar
- 2) Pengambilan data dan evaluasi dilakukan dari bulan Oktober 2020- sampai Februari 2021, dilanjutkan dengan pengolahan data sampai Bulan Maret 2021

C. Alat Penelitian

Alat yang akan digunakan dalam penelitian adalah lembar pencatatan data yaitu lembar data pengobatan pasien yang memuat data-data berikut : nama pasien, umur, jenis kelamin, sumber biaya, tanggal perawatan, nomor rekam medik, keluhan, diagnosis utama dan penyerta, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, regimen antibiotik (nama antibiotik, dosis, lama