

Analisis Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Komunitas di RSUD Kabupaten Kediri

Vita Kresnawati¹, Fauna Herawati^{1,2}, Hermawan Crisdiono³, dan Rika Yulia^{1,2}

¹ Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

² Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

³ Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Kediri, Kediri, Indonesia

Korespondensi: Rika Yulia

Email: rika_y@staff.ubaya.ac.id

Submitted: 06-06-2021, Revised: 06-08-2021, Accepted: 20-12-2021

ABSTRAK: Pneumonia komunitas merupakan salah satu jenis pneumonia yang mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi dengan angka kematian jangka pendek 14% dan kematian jangka panjang mencapai 50% dalam lima tahun. Terapi utama pada pasien pneumonia komunitas adalah antibiotik. Ketidakesesuaian penggunaan antibiotik salah satunya yaitu penggunaan antibiotik berlebihan pada terapi pneumonia komunitas dapat meningkatkan resiko terjadinya resistensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia komunitas yang dirawat inap di RSUD Kabupaten Kediri pada Januari-Desember 2019. Metode penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pengambilan data secara observasional retrospektif. Sampel diambil dengan cara *total population sampling* dan didapat sebanyak 113 dari rekam medis. Analisis data menggunakan metode DDD /100 hari rawat inap. Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik yang paling banyak digunakan adalah seftriakson sebesar 53,10% dengan nilai 38,79 DDD/100 hari rawat inap dan total penggunaan antibiotik sebesar 77,25 DDD/100 hari rawat inap. Dapat disimpulkan bahwa pemakaian antibiotik pada pasien pneumonia komunitas masih sangat tinggi di RSUD Kabupaten Kediri, dimana hal ini menunjukkan kurang selektifnya penggunaan antibiotik terutama untuk penggunaan seftriakson.

Kata kunci: kuantitas antibiotik; metode DDD; pneumonia komunitas

ABSTRACT: Community-acquired pneumonia is a type of pneumonia that has a high morbidity and mortality rate with a short-term mortality rate of 14% and a long-term mortality reaching 50% within five years. Inadequate use of antibiotics in community-acquired pneumonia therapy can increase the risk of resistance. This study aims to evaluate the quantity of antibiotic use in community-acquired pneumonia patients who are hospitalized in Kediri General Hospital from January to December 2019. The method of this research is descriptive research with retrospective observational data collection. Samples were taken by total population sampling and 113 samples were obtained from medical records. Quantitative analysis using DDD method/100 bed days. The results showed that the widely used antibiotics were ceftriaxone by 53.10% with a value of 38.79 DDD/100 bed days and the total use of antibiotics was 77.25 DDD/100 bed days. It can be concluded that the use of antibiotics in community-acquired pneumonia patients is still very high in the Kediri General Hospital, indicating that the use of antibiotics is less selective, especially for the use of ceftriaxone.

Keywords: community-acquired pneumonia; quantity of antibiotic; Defined Daily Dose method

1. Pendahuluan

Antibiotik merupakan senyawa antimikroba yang dapat menghambat dan membunuh bakteri dan jamur (1). Penggunaan antibiotik dari waktu ke waktu semakin meningkat, hal ini ditunjukkan dari konsumsi global antibiotik yang meningkat sebesar 65% antara tahun 2000-2015 dari 21,1 milyar menjadi 34,8 milyar DDD/100 hari rawat inap (2).

Global Burden of Disease (GBD) tahun 2016 menyebutkan bahwa infeksi saluran pernafasan bawah termasuk di dalamnya pneumonia menyebabkan 2,38 juta kematian pada tahun 2016, selain itu merupakan penyebab utama ke-6 kematian untuk segala usia, dan penyebab utama kematian anak-anak di bawah lima tahun (3). Berdasarkan GBD tahun 2019, infeksi saluran nafas bawah menduduki peringkat ke-6 secara prevalensi, penyebab kesakitan, serta penyebab mortalitas pada semua umur yang dinyatakan dengan nilai DALYs (*disability-adjusted life-years*) dan dengan persentase 3,8% pada semua usia (4).

Pneumonia merupakan penyakit infeksi paru-paru yang menyebabkan peradangan akut parenkim paru dan pematatan eksudat pada jaringan paru (5). Pneumonia komunitas atau pneumonia yang didapat dari masyarakat merupakan salah satu jenis pneumonia yang memiliki prevalensi dan mortalitas yang tinggi dibandingkan dengan jenis pneumonia yang lain. Kematian jangka pendek mencapai 14% dan kematian jangka panjang mencapai 50% dalam waktu 5 tahun (6).

Tingkat mortalitas pada penyakit ini juga dipengaruhi oleh ketepatan penggunaan antibiotik untuk terapinya. Selain dapat meningkatkan mortalitas, penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak sesuai juga meningkatkan terjadinya resistensi (7). Penelitian yang dilakukan oleh Joshep NM *et al.* (2015) menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan konsumsi antibiotik terhadap resistensi dari *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* pada beberapa antibiotik seperti gentamisin, seftriakson, siprofloksasin, seftazidim, dan meropenem dengan nilai $p \geq 0,06$ (8).

Resistensi menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan, memperpanjang waktu rawat inap di rumah sakit, serta dapat meningkatkan mortalitas (9). Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya penggunaan antibiotik yang berlebihan atau peresepan yang tidak sesuai (7). Di Indonesia pengendalian resistensi antibiotik di rumah sakit sudah menjadi program pemerintah yang tercantum dalam Peraturan Menteri Kesehatan No.8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) (10). Salah satu bentuk programnya adalah dengan melakukan evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif. Evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif dapat menggunakan metode yang telah ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) yaitu metode ATC/DDD per 100 hari rawat inap. Metode DDD merupakan suatu metode untuk mengetahui jumlah penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam satuan DDD per 100 hari rawat inap.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif pada pasien pneumonia komunitas di RSUD Kabupaten Kediri. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan penggunaan antibiotik yang efektif dan rasional di rumah sakit sehingga dapat mencegah terjadinya resistensi antibiotik.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif yaitu data bulan Januari hingga Desember 2019. Data diperoleh dari rekam medik pasien. Data pemakaian antibiotik yang diperoleh dianalisis secara kuantitatif dengan metode DDD/100 hari rawat inap. Penelitian dilakukan di RSUD Kabupaten Kediri pada Januari-Maret 2021 dengan keterangan kelaikan etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Kabupaten Kediri No. 423/968/418.67/2021.

2.1. Kriteria inklusi dan eksklusi

Sampel dari penelitian ini adalah seluruh pasien pneumonia komunitas yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan diagnosa utama pneumonia komunitas baik dengan penyakit penyerta atau tanpa penyakit penyerta, pasien pneumonia komunitas usia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi dari penelitian ini meliputi pasien pneumonia komunitas yang memerlukan perawatan di ruang *Intensive Care Unit* (ICU), pasien pneumonia komunitas dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap, dan pasien pneumonia komunitas yang pulang paksa.

2.2. Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *total population sampling*, yaitu metode pengambilan sampel yang melibatkan seluruh populasi dengan karakteristik tertentu. Pada penelitian ini semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode penelitian diambil sebagai sampel.

2.3. Pengambilan data

Data pada penelitian ini diperoleh dari rekam medis pasien. Data yang diambil meliputi data demografi pasien yang terdiri dari nomor rekam medis, nama pasien, usia pasien, lama rawat inap pasien, diagnosa pasien, penyakit penyerta atau komorbid, status pembayaran, kondisi Keluar Rumah Sakit (KRS) pasien, serta data terapi antibiotik yang diterima pasien yang terdiri dari jenis antibiotik, dosis, rute, interval, dan durasi pemberian antibiotik.

2.4. Analisis kuantitatif penggunaan antibiotik

Analisis kuantitatif pada penelitian ini menggunakan metode DDD per 100 hari rawat inap. Perhitungan DDD (*Defined Daily Dose*) untuk setiap antibiotik memiliki nilai DDD yang telah ditentukan oleh WHO berdasarkan rata-rata dan indikasi utama pada orang dewasa. Cara perhitungan nilai DDD adalah sebagai berikut (11):

$$DDD \text{ 100 hari rawat inap} = \frac{AB \text{ (gram)}}{DDD \text{ WHO}} \times \frac{100}{LOS}$$

dimana, AB: antibiotik yang digunakan, DDD WHO: Standar *Defined Daily Dose* WHO, dan LOS: *Length of Stay* (jumlah total rawat inap).

2.5. Analisis data

Analisis data kuantitatif dilakukan dengan menghitung penggunaan antibiotik berdasarkan metode DDD per 100 hari rawat inap selama periode Januari-Desember 2019 yang diterima sampel. Perhitungan ini melibatkan jumlah keseluruhan antibiotik yang digunakan sampel dalam satuan gram, total lama rawat inap sampel atau *Length of Stay* (LOS), serta jumlah sampel. Data penelitian yang diperoleh kemudian dilakukan analisis secara deskriptif dan ditampilkan dalam bentuk tabel atau grafik maupun gambar.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Karakteristik pasien

Berdasarkan hasil pengambilan data dari rekam medis diperoleh sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 113 pasien. Karakteristik pasien pneumonia komunitas dapat dilihat pada Tabel 1, yang menunjukkan jumlah pasien laki-laki (53,98%) lebih besar dibandingkan pasien perempuan (46,02%). Penelitian lain dengan hasil serupa ditunjukkan oleh Vidal *et al.* (2017), dimana dari 67 sampel pasien pneumonia komunitas, 70,15% diantaranya adalah laki-laki (12). Jenis kelamin laki-laki berkaitan dengan 2 faktor resiko dari pneumonia yaitu merokok dan alkoholisme, yang mana rokok dapat menurunkan kemampuan pembersihan mukosiliar dengan meningkatkan produksi mukus dan jumlah silia yang tidak normal bersamaan dengan pengurangan frekuensi denyut silia sehingga meningkatkan resiko terjadinya pneumonia (13). Begitu juga dengan alkohol yang menyebabkan gangguan pertahanan imun lokal paru-paru dengan

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik		Jumlah	%
Jenis kelamin	Laki-laki	61	53,98
	Perempuan	52	46,02
Usia	17-25	7	6,19
	26-35	6	5,31
	36-45	12	10,62
	46-55	20	17,70
	56-65	27	23,89
	>65	41	36,29
Diagnosa	Pneumonia komunitas	28	24,78
	Pneumonia komunitas + komorbid	8	75,22
Faktor modifikasi	Tanpa faktor modifikasi	48	42,48
	Dengan faktor modifikasi	65	57,52
Jenis faktor modifikasi	Usia >65 tahun	41	36,28
	Gangguan kardiovaskuler	21	18,58
	Gangguan paru	15	13,27
	Diabetes mellitus	11	9,73
	Gangguan ginjal	1	0,88
	Gangguan hepar	1	0,88
	Gangguan serebrovaskuler	1	0,88
	Penyakit infeksi berat lain	3	2,65
Status pembiayaan	BPJS	97	85,84
Kondisi KRS	Umum	16	14,16
	Sembuh	108	95,58
	Meninggal	5	4,42

mengubah pembersihan mukosiliar dan mengurangi kemotaksis neutrophil serta fungsi alveolar makrofag (14).

Rentang usia terbanyak dari pasien pneumonia komunitas adalah usia >65 tahun (36,29%) diikuti ke-2 terbanyak usia 56-65 tahun (23,89%). Hal ini serupa dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Costa *et al.* (2020) secara retrospektif pada 1901 pasien pneumonia komunitas, usia pasien paling banyak adalah ≥65 tahun yaitu 1352 pasien (71,1%) (15). Pasien dengan usia ≥65 tahun lebih beresiko terkena pneumonia karena terjadinya perubahan struktural dan fungsional pada organ salah satunya sistem pernafasan serta berkurangnya respon dari imun sehingga sistem pertahanannya menjadi turun dan mudah terinfeksi (14).

Berdasarkan diagnosa, sebagian besar pasien didiagnosa pneumonia komunitas dengan pe-

nyakit penyerta (75,22%) sedangkan pneumonia komunitas tanpa penyakit penyerta sebanyak 24,78%. Beberapa penyakit penyerta tersebut merupakan faktor modifikasi dari pasien pneumonia komunitas seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1. Jika dilihat dari faktor modifikasi, pasien pneumonia komunitas tanpa adanya faktor modifikasi sebanyak 48 pasien (42,48%) dan dengan faktor modifikasi 65 pasien (57,52%). Faktor modifikasi terbesar pada pasien pneumonia komunitas adalah usia pasien >65 tahun (36,28%), gangguan kardiovaskuler (18,58%), gangguan paru (13,57%), dan diabetes mellitus (9,73%). Berdasarkan status pembiayaan, terbanyak pasien menggunakan BPJS yaitu sebanyak 97 pasien (85,84%). Sebagian besar pasien keluar rumah sakit (KRS) dengan kondisi sembuh yaitu sebanyak 108 pasien (95,48%) (Tabel 1).

3.2. Profil antibiotik

Antibiotik yang digunakan pada pasien pneumonia komunitas yang dirawat inap di RSUD Kabupaten Kediri periode Januari-Desember 2019 terdiri dari 7 jenis antibiotik yaitu seftriakson parenteral, sefotaksim parenteral, siprofloksasin oral, siprofloksasin parenteral, levofloksasin oral, levofloksasin parenteral, dan metronidazol parenteral. Hasil penelitian menunjukkan seftriakson sebagai antibiotik terbanyak yang digunakan seperti yang dapat dilihat pada Tabel 2. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rumende *et al.* (2019), bahwa antibiotik terbanyak yang digunakan pada pasien pneumonia komunitas adalah seftriakson yaitu sebanyak

35,8% (16). Hasil penelitian yang serupa juga ditunjukkan oleh Farida *et al.* (2017) secara retrospektif pada pasien pneumonia di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada pasien dewasa, antibiotik yang paling banyak digunakan adalah seftriakson (66,12%) (17). Seftriakson merupakan antibiotik sefalosporin generasi tiga spektrum luas yang aktif terhadap bakteri gram positif, gram negatif, bakteri aerob atau anaerob. Seftriakson merupakan antibiotik yang aktif terhadap golongan bakteri pneumokokus yang merupakan pilihan terapi empiris pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh golongan bakteri tersebut salah satunya pneumonia (18) (Tabel 2).

Terapi kombinasi yang diterima pasien

Tabel 2. Jenis antibiotik pada pasien pneumonia komunitas

No	Jenis antibiotik	Total	%
1	Seftriakson IV	60	53,10
2	Sefotaksim IV	57	50,44
3	Siprofloksasin IV	6	5,31
4	Levofloksasin IV	3	2,65
5	Levofloksasin PO	3	2,65
6	Metronidazol IV	2	1,77
7	Siprofloksasin PO	1	0,88

Tabel 3. Kombinasi antibiotik pada pasien pneumonia komunitas

No	Kombinasi antibiotik	Jumlah pasien	%
1	Seftriakson IV+ Siprofloksasin IV	4	3,54
2	Seftriakson IV + Levofloksasin IV	1	0,88
3	Seftriakson IV +Levofloksasin PO	1	0,88
4	Seftriakson IV + Siprofloksasin PO	1	0,88
5	Seftriakson IV + Metronidazol IV	1	0,88
6	Sefotaksim IV + Metronidazol IV	1	0,88
7	Sefotaksim IV + Siprofloksasin IV	1	0,88
8	Sefotaksim IV + Levofloksasin IV	2	1,77
9	Sefotaksim IV + Levofloksasin PO	1	0,88
Total		13	11,50

dapat dilihat pada Tabel 3, dimana sebanyak 13 (11,50%) pasien menerima terapi kombinasi 2 jenis antibiotik dan kombinasi paling banyak adalah seftriakson dan siprofloksasin parenteral yaitu 4 pasien (3,54%). Menurut *guideline* IDSA/ATS (2019) untuk terapi pneumonia komunitas direkomendasikan menggunakan golongan flourokuinolon respirasi secara tunggal seperti levofloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin dan gatifloksasin, sedangkan untuk siprofloksasin direkomendasikan pada pasien pneumonia komunitas dengan resiko infeksi *Pseudomonas aeruginosa* (19).

Sebagian besar rute pemberian antibiotik pada pasien pneumonia komunitas adalah rute parenteral yaitu sebanyak 112 pasien (99,12%). Pemberian antibiotik secara parenteral pada pasien rawat inap biasanya mempertimbangkan beberapa hal, diantaranya agar diperoleh efek atau kerja antibiotik yang cepat terhadap pasien dengan mempertimbangkan resiko infeksi yang akan dialami dan antibiotik tersebut

tidak tersedia dalam bentuk oral (20) (Tabel 4).

3.3. Analisis kuantitatif

Berdasarkan analisis kuantitatif dengan metode DDD per 100 hari rawat inap, antibiotik yang pemakaiannya terbanyak adalah seftriakson sebesar 38,79 DDD/100 hari rawat inap (Tabel 5). Nilai ini menunjukkan bahwa selama 100 hari rawat inap terdapat 39 pasien yang menerima 1 DDD seftriakson setiap harinya. Menurut WHO nilai DDD seftriakson adalah sebesar 2 gram. Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yulia *et al.* (2020) secara prospektif observasional pada pasien pneumonia di Rumah Sakit Dr. Soetomo juga menunjukkan seftriakson merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan dengan nilai 9,23 DDD/100 hari rawat inap (21). Penelitian lain yang dilakukan Ayunda *et al.* (2021) pada 251 pasien pneumonia komunitas di RS PKU Muhammadiyah Gamping didapatkan juga seftriakson sebagai antibiotik dengan jumlah pemakaian terbanyak dengan nilai rata-rata 19,54

Tabel 4. Rute pemberian antibiotik pada pasien pneumonia komunitas

Rute antibiotik	Jumlah pasien	%
Parenteral	112	99,12
Oral	3	2,65

Tabel 5. Kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia komunitas

No	Antibiotik	Rute	ATC	Total DDD	Total LOS	Total DDD/100
1	Sefotaksim	Parenteral	J01DD01	172,25		28,88
2	Seftriakson	Parenteral	J01DD04	230		38,79
3	Siprofloksasin	Parenteral	J01MA02	13		2,19
4	Siprofloksasin	Oral	J01MA02	5	593	0,84
5	Levofloksasin	Parenteral	J01MA12	19,5		3,29
6	Levofloksasin	Oral	J01MA12	14		2,36
7	Metronidazol	Parenteral	J01XD01	5,33		0,90
Total						77,25

DDD/100 hari rawat inap dalam kurun waktu 3 tahun (2016-2018) (22). Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemakaian seftriakson masih sangat tinggi di RSUD Kabupaten Kediri jika dibandingkan dengan rumah sakit lain sehingga akan meningkatkan resiko terjadinya resistensi seftriakson di rumah sakit tersebut, yang mana diketahui bahwa seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas. Berdasarkan penelitian Skrlin (2011), peningkatan penggunaan seftriakson secara signifikan berkorelasi terhadap peningkatan terjadinya resistensi *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) ($p = <0,005$) (23).

Nilai total penggunaan antibiotik pada penelitian ini sebesar 77,25 DDD/100 hari rawat inap. Hal ini menunjukkan kurang selektifnya pemakaian antibiotik pada pasien pneumonia komunitas di RSUD Kabupaten Kediri yang dikhawatirkan akan banyak ditemukan penggunaan antibiotik yang tidak sesuai atau tidak tepat sehingga akan berdampak pada peningkatan terjadinya resistensi.

4. Kesimpulan

Pemakaian antibiotik pada pasien pneumonia komunitas rawat inap di RSUD Kabupaten Kediri masih sangat tinggi, hal ini menunjukkan kurang selektifnya penggunaan antibiotik terutama untuk seftriakson.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua staf instalasi farmasi dan rekam medik RSUD Kabupaten Kediri.

Pendanaan

Penelitian dilakukan dengan bantuan atau hibah dari Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia.

Konflik kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

Daftar pustaka

1. Peng M, Salaheen S, Biswas D. Animal Health: Global Antibiotic Issues. *Encycl Agric Food Syst*. 2014;1:346–57.
2. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463–70.
3. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210.
4. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
5. Barbara GW, Joseph TD, Terry LS, DiPiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
6. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: Time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J*. 2011;38(2):253–60.
7. Ventola L. Antibiotic Resistance Crisis. *Int J Med Dev Ctries*. 2019;40(4):561–4.
8. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(2):DC08-12.
9. Antibiotic resistance. Available from: <https://>

- www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance; cited 2021 Aug 13.
10. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan nomor 8 tahun 2015. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Resistensi Antimikroba. 2015;(334):1-31.
 11. KemenkesRI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik 2011;34-44.
 12. Vidal A, Santos L. Comorbidities impact on the prognosis of severe acute community-acquired pneumonia. *Porto Biomed J.* 2017;2(6):265-72.
 13. Baskaran V, Murray RL, Hunter A, Lim WS, McKeever TM. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):1-18.
 14. Chebib N, Cuvelier C, Malézieux-Picard A, Parent T, Roux X, Fassier T, et al. Pneumonia prevention in the elderly patients: the other sides. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(4):1091-100.
 15. Costa MI, Cipriano A, Santos FV, Valdoleiros SR, Furtado I, Machado A, et al. Clinical profile and microbiological aetiology of community-acquired pneumonia. *Pulmonology.* 2020.
 16. Rumende CM, Chen LK, Karuniawat A, Bratanata J, Falasiva R, Sitorus TP, et al. Hubungan Antara Ketepatan Pemberian Antibiotik Berdasarkan Alur Gyssens dengan Perbaikan Klinis Pasien pada Pneumonia Komunitas. *J Penyakit Dalam Indones.* 2019;6(2):71-7.
 17. Farida Y, Trisna A, Nur D. Study of Antibiotic Use on Pneumonia Patient in Surakarta Referral Hospital Studi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia di Rumah Sakit Rujukan Daerah Surakarta. *J Pharm Sci Clin Res.* 2017;02(01):44-52.
 18. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Basic & Clinical Pharmacology, 12th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012.
 19. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):E45-67.
 20. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotika Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2011
 21. Yulia R, Mariza JW, Soedarsono, Herawati F. Bacterial Profile and Antibiotic Use in Pneumonia Patients at Dr. Soetomo General Hospital. *Curr Respir Med Rev.* 2020;16(1):21-7.
 22. Hadiningrat AP, Irma R. Quantitativ analysis and pharmacoeconomics of antibiotic use in community-acquired pneumonia (CAP) in PKU Muhammadiyah Gamping. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis.* 2021;7(1):25-33.
 23. krlin, Bacic Vrca V, Marusic S, Ciric-Crncec M, Mayer L. Impact of ceftriaxone de-restriction on the occurrence of ESBL-positive bacterial strains and antibiotic consumption. *Journal of chemotherapy.* 2011;23(6):341-4.