

UNIVERSITAS GUNADARMA

FAKULTAS KEDOKTERAN



**GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DENGAN METODE
GYSSSEN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN
PNEUMONIA DI RUMAH SAKIT PUSAT OTAK NASIONAL
PERIODE JANUARI-JUNI 2023**

Disusun oleh :

Nama : Rahmatissa Rizkyagsyana Aidhaadzany

NPM : 10920031

Program Studi : Pendidikan Kedokteran

Pembimbing : 1. dr. Endang Rahmawati, Sp.MK

2. dr. Ika Satya Perdhana, M.Biomed

**Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat
Dalam Mencapai Gelar Sarjana Strata Satu (S1)**

JAKARTA

2024

LEMBAR PENGESAHAN

KOMISI PEMBIMBING

NO	NAMA	KEDUDUKAN
1.	dr. Endang Rahmawati, Sp.MK	Ketua
2.	dr. Ika Satya Perdhana, M.Biomed	Anggota
3.	dr. Evi Maryam, MARS	Anggota

Tanggal Sidang : 26/02/2024

PANITIA UJIAN

NO	NAMA	KEDUDUKAN
1.	Dr. Ravi Ahmad Salim	Ketua
2.	Prof. Dr. Wahyudi Priyono	Sekretaris
3.	dr. Endang Rahmawati, Sp.MK	Anggota
4.	dr. Ika Satya Perdhana, M.Biomed	Anggota
5.	dr. Evi Maryam, MARS	Anggota

Tanggal Lulus : 26/02/2024

Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II



(dr. Endang Rahmawati, Sp.MK)

(dr. Ika Satya Perdhana, M.Biomed)

Bagian Sidang Ujian

(Dr. Edi Sukirman, SSi., MM., M.I.Kom.)

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis ucapkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini tepat pada waktunya dan dengan sebaik-baiknya. Adapun judul dari makalah ini adalah “Gambaran Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gyssen pada Paeien Stroke Iskemik dengan Pneumonia” Penyusunan proposal ini diselesaikan penulis dengan bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Prof. Dr. E.S. Margianti, SE., MM., Rektor Universitas Gunadarma dan Bapak Prof. Suryadi Harmanto, Ssi., MMSI, Wakil Rektor II Universitas Gunadarma, atas kesempatannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir ini.
2. Bapak dr. Mariono Reksoprodjo, Sp.OG, Sp.KP(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma, atas dukungan serta motivasi dalam penyusunan penelitian tugas akhir ini.
3. Ibu Dr. dr. Sri Mukti Suhartini, M.Kes., AIFM, Ketua Program Studi Pendidikan Sarjana Kedokteran Universitas Gunadarma, atas dukungan, motivasi, dan izin penelitian yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Ibu dr. Endang Rahmawati, Sp.MK Dan ibu dr. Ika Satya Perdhana, M.Biomed selaku dosen pembimbing 1 dan dosen pembimbing 2 yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan sampai terselesaikannya skripsi ini.
5. Ibu dr. Evi Maryam, MARS, selaku penguji untuk penelitian ini yang telah membimbing serta banyak memberikan masukan dan arahan hingga terselesaikannya skripsi ini.
6. Orang tua dan keluarga yang sudah memberi dukungan dan motivasi hingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
7. Teman-teman di kampus FKUG 2020 maupun diluar kampus yang memberikan banyak dukungan dan semangat agar skripsi ini terselesaikan.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
ABSTRAK	xi
ABSTRACT.....	xii
BAB I.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II.....	8
2.1. Antibiotik	8
2.1.1. Definisi.....	8
2.1.2. Golongan Antibiotik.....	8
2.1.3. Resistensi Antibiotik	22
2.2 Metode Gyssen.....	26
2.3. Pneumonia.....	30
2.3.1 Definisi.....	30

2.3.2. Epidemiologi.....	30
2.3.3. Etiologi.....	30
2.3.4. Patofisiologi.....	31
2.3.5. Manifestasi Klinis.....	31
2.3.6. Tatalaksana.....	32
2.4. Stroke Iskemik.....	32
2.4.1 Definisi.....	32
2.4.2. Etiologi.....	32
2.4.3. Tatalaksana.....	33
2.4.4. Pneumonia pada Stroke Iskemik.....	33
2.5. Kerangka Teori.....	35
2.6. Kerangka Konsep.....	36
BAB III.....	37
3.1. Desain Penelitian.....	37
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	37
3.2.1 Waktu Penelitian.....	37
3.2.2 Tempat Penelitian.....	37
3.3. Subjek Penelitian.....	37
3.3.1. Populasi.....	37
3.3.2. Sampel.....	38
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	38
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	38

3.5. Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	38
3.5.1. Besar Sampel.....	38
3.5.2. Teknik Pengambilan Sampel.....	39
3.6. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	39
3.6.1. Variabel Bebas.....	39
3.6.2. Variabel Terikat.....	39
3.6.3. Definisi Operasional.....	40
3.7. Teknik Pengumpulan Data.....	41
3.8. Alur Penelitian.....	42
3.9. Teknik Analisis Data.....	43
BAB IV	44
4.1. Hasil	44
4.2. Pembahasan.....	49
4.2.1. Demografi Pasien Stroke Iskemik dengan Pneumonia.....	49
4.2.2. Jenis Antibiotik yang Digunakan	50
4.2.3. Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik.....	52
BAB V	59
5.1. Kesimpulan.....	59
5.2. Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Mekanisme kerja betalaktam.....	10
Gambar 2 Diagram Gyssens.....	28
Gambar 3 Kerangka Teori.....	35
Gambar 4 Kerangka Konsep.....	36
Gambar 5 Alur Penelitian.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Kategori Hasil Evaluasi Antibiotik Berdasarkan Metode Gyssens	29
Tabel 2 Definisi Operasional.....	40
Tabel 3 Karakteristik Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Pneumonia di RS PON.....	45
Tabel 4 Antibiotik yang Diberikan pada Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Pneumonia di RS PON.....	46
Tabel 5 Hasil Evaluasi Gyssen Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Pneumonia di RS PON.....	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Keterangan Lolos Kaji Etik.....	66
Lampiran 2 : Surat Permohonan Izin Pengambilan Data Penelitian.....	67
Lampiran 3 : Surat Keterangan Lolos Etik Penelitian.....	68
Lampiran 4 : Persetujuan Permohonan Pengambilan Data Penelitian.....	69

DAFTAR SINGKATAN

CDC : *Centers for Disease Control and Prevention of America*

CAP : *Community-Acquired Pneumonia*

HAP : *Healthcare-Associated Pneumonia*

VAP : *Ventilator-Associated Pneumonia*

V-HAP : *Ventilated HAP*

NV-HAP : *Non Ventilated HAP*

SAP : *Stroke Associated Pneumonia*

SAI : *Stroke Associated Infection*

ADL : *Activities Daily Living*

ICU : *Intensive Care Unit*

MDRO : *Multidrug-Resistant Organism*

PABA : *p-aminobenzoat*

DNA : *Deoxyribo Nucleic Acid*

tRNA : *transfer Ribonucleic Acid*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- alfa*

IL-8 : *Interleukin-8*

IL-1 : *Interleukin-1*

BUN : *Blood Urea Nitrogen*

DDD : *Defined Daily Dose*

DHT : *Dihidrotestosteron*

ABSTRAK

Latar Belakang: *Stroke Associated Pneumonia* (SAP) adalah jenis *Stroke Associated Infection* (SAI) yang paling sering terjadi dan memiliki dampak terburuk pada hasil pengobatan. Pasien VAP sering diberikan antibiotik spektrum luas secara empiris, namun terjadi peningkatan mikroorganisme yang multi resisten terhadap antibiotik atau *multidrug-resistant organism* (MDRO). Akibatnya penggunaan antibiotik menjadi terbatas yang dapat digunakan untuk mengobati VAP yang disebabkan oleh MDRO, yang berarti beban sosial menjadi lebih berat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia yang mengalami stroke iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional antara bulan Januari dan Juni 2023, dengan menggunakan pendekatan Gyssens.

Metode: Data retrospektif dari rekam medis pasien di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional yang mengalami stroke iskemik dan pneumonia antara Januari dan Juni 2023 digunakan dalam penelitian observasional deskriptif. Jumlah sampel sebanyak lima puluh delapan subjek dipilih secara *purposive sampling*, dan antibiotik dievaluasi secara kualitatif menggunakan teknik Gyssen.

Hasil: Penelitian ini menggunakan 155 antibiotik dari 58 rekam medis. Pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak (67.2%) dibandingkan perempuan (32.8%) dengan mayoritas usia 60-69 tahun (37,9%). Antibiotik terbanyak adalah levofloksasin golongan fluorokuinolon 30.3% dan Ampisilin-Sulbaktam golongan Pensilin + Beta laktam inhibitor 17.4%. Berdasarkan data, 84,5% kasus termasuk penggunaan antibiotik yang wajar dan tepat, 5,8% melibatkan penggunaan antibiotik dalam waktu yang terlalu lama, dan 9,7% melibatkan penggunaan antibiotik dalam waktu yang terlalu singkat.

Kesimpulan: Hasil penilaian antibiotik menunjukkan bahwa hanya 15,5% antibiotik yang digunakan secara tidak wajar (kategori I-IV), sedangkan 84,5% antibiotik diberikan secara wajar (kategori 0). Angka yang lebih baik dari penelitian ini, yang lebih baik dari penelitian sebelumnya, mengindikasikan bahwa penggunaan antibiotik di tempat ini lebih bijaksana.

Kata Kunci: Stroke Iskemik, Pneumonia, Antibiotik, Metode gyssen

ABSTRACT

Background: Stroke Associated Pneumonia (SAP) is the most common type of Stroke Associated Infection (SAI) and has the worst impact on treatment outcomes. VAP patients are often given broad-spectrum antibiotics empirically, but there is an increase in multidrug-resistant organisms (MDRO). As a result, there are limited antibiotics that can be used to treat VAP caused by MDRO, which means the social burden becomes heavier. The aim of this study is to evaluate the quality of antibiotic use in patients with pneumonia who have had an ischemic stroke at the National Brain Center Hospital between January and June of 2023, using the Gyssens approach.

Method: Retrospective data from the medical records of patients at the National Brain Center Hospital who had an ischemic stroke and pneumonia between January and June of 2023 are being used in a descriptive observational research. A sample size of fifty-eight subjects was selected by purposive sampling, and the antibiotics were evaluated qualitatively using the Gyssen technique.

Results: This study included 155 antibiotics from 58 medical records. Patients were mostly male (67.2%) compared to female (32.8%) with the majority aged 60-69 years (37.9%). The most widely used antibiotics were levofloxacin of fluoroquinolones class 30.3% and Ampicillin-Sulbactam of Penicillin + Beta lactam inhibitor class 17.4%. Based on the data, 84.5% of instances included the reasonable and appropriate use of antibiotics, 5.8% involved the use of antibiotics for an overly long time, and 9.7% involved the use of antibiotics for an excessively short time.

Conclusion: The results of the antibiotic assessment showed that only 15.5% of antibiotics were used unreasonably (categories I–IV), while 84.5% of antibiotics were administered logically (category 0). The number of this study, which is better than that of prior studies, indicates that antibiotic use in this place is more thoughtful.

Keyword: Ischemic stroke, Pneumonia, Antibiotic, Gyssen method

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pneumonia merupakan salah satu penyakit menular yang masih banyak terjadi di masyarakat, terutama di negara berkembang dan salah satu penyebab paling umum morbiditas dan mortalitas pada anak-anak dan orang dewasa di seluruh dunia. Data *Centers for Disease Control and Prevention of America* (CDC) membagikan pneumonia berdasarkan tempat seseorang tertular, yaitu *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) penderita yang terkena pneumonia di komunitas, *healthcare-associated pneumonia* (HAP) pneumonia yang terjadi selama penderita dirawat atau setelah dirawat di fasilitas kesehatan, dan *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) ketika seseorang terkena pneumonia setelah menggunakan ventilator, sebuah alat yang membantu pernapasan (1).

Studi yang dilakukan di Amerika latin (termasuk Argentina, Paraguay, dan Uruguay) menunjukkan kejadian CAP pada orang berusia 18-64 tahun yang bervariasi antara 4,8; 110/10.000 orang dan 109-294/10.000 orang yang berusia di atas 65 tahun. Di Eropa, kejadian CAP pada tahun 2018 bervariasi antara 20.6 kasus per 10.000 di Islandia dan pada tahun 2013 sebanyak 179,9 kasus per 10.000 orang di Inggris (2). Data WHO menunjukkan pada tahun 2019 di Indonesia, Pneumonia masih menjadi penyebab kematian yang signifikan pada anak balita, dengan 14% kematian di bawah usia 5 tahun disebabkan oleh penyakit ini yakni setara dengan 740.180 jiwa. Data Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan kejadian pneumonia pada kelompok usia lanjut, dengan 2,5% pada usia 55-64 tahun, 3,0% pada usia 65-74 tahun, dan 2,9% pada usia 75 tahun ke atas. Hal ini menunjukkan bahwa pneumonia tidak hanya menyerang anak-anak, tetapi juga menjadi ancaman bagi kesehatan lansia (3).

Berdasarkan penelitian dari studi kohort retrospektif multisenter terhadap 17.819 pasien rawat inap dari 253 rumah sakit di Amerika Serikat pada periode 2012-2019. Di antara semua pasien yang mendapatkan pengobatan,

sebanyak 26,5% mengalami HAP non ventilated (NV-HAP), 25,6% *ventilated HAP* (V-HAP), dan 47,9% VAP. Insiden VAP didominasi di AS bagian Timur Laut dan di rumah sakit pendidikan di perkotaan besar. Pasien dengan pneumonia NV-HAP berusia lebih tua (usia rata-rata $66,7 \pm 15,1$ tahun), sedangkan pasien dengan V-HAP berusia lebih muda ($59,7 \pm 16,6$ tahun). Kematian di rumah sakit lebih tinggi di antara pasien dengan V-HAP (29,2%) dan lebih rendah pada NV-HAP (11,7%), sedangkan VAP menyumbang 21,3% (4).

Kejadian VAP dilaporkan terdapat pada 5-40% pasien yang menggunakan ventilator mekanis invasif selama lebih dari 2 hari, dengan variasi yang besar tergantung pada negara, jenis ICU, dan kriteria yang digunakan untuk mengidentifikasi VAP. Kasus VAP di rumah sakit Amerika Utara dilaporkan sebanyak 1-2,5 kasus per 1000 hari penggunaan ventilator. Namun di Eropa melaporkan angka yang jauh lebih tinggi yaitu 18,3 kasus per 1000 hari penggunaan ventilator. Negara-negara berpenghasilan menengah ke bawah juga melaporkan angka yang lebih tinggi dibandingkan dengan rumah sakit AS dan negara-negara berpenghasilan tinggi pada khususnya yaitu 18,5 dengan 9,0 per 1000 hari penggunaan ventilator (5).

Ventilator-associated pneumonia merupakan salah satu komplikasi dari penggunaan ventilator pada pasien stroke iskemik. Penggunaan ventilator akan menyebabkan banyak komplikasi dan komplikasi yang serius adalah VAP yang tidak hanya meningkatkan biaya pengobatan, tetapi juga menjadi beban finansial dan beban psikologis yang berat bagi keluarga pasien. Risiko terjadinya pneumonia pada pasien stroke sangat meningkat dan terdapat 5-40% kasus terjadi di ICU karena penggunaan ventilator yang terkait dengan VAP. Pasien stroke iskemik akut dengan VAP memiliki prognosis lebih buruk, rawat inap yang lebih lama, biaya pengobatan yang lebih tinggi, dan kematian (6,7). *Ventilator-associated pneumonia* adalah infeksi parenkim paru pada pasien yang terpapar ventilasi mekanis invasif setidaknya selama 48 jam dan merupakan bagian dari pneumonia yang didapat di ICU. *Ventilator-associated*

pneumonia tetap menjadi salah satu infeksi yang paling umum pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanis invasif (5).

Di antara berbagai jenis *Stroke Associated Infection* (SAI), *Stroke Associated Pneumonia* (SAP) merupakan yang paling sering terjadi dan membawa dampak terburuk bagi pemulihan pasien. Dampak ini dapat terlihat pada kontrol motorik kasar, mobilitas, aktivitas sehari-hari (ADL), suasana hati, kemampuan berbicara, pemahaman, dan kognisi. Angka kejadian SAP sekitar 10% di antara pasien stroke, tetapi bisa mencapai 40% di antara populasi yang berisiko tinggi. SAP menyebabkan mortalitas yang tinggi, masa rawat inap yang lama, dan menurunnya *outcome* pengobatan terutama pada pasien stroke iskemik (8–10). Prevalensi stroke di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 7% dan meningkat pada tahun 2018 sebanyak 10,9% (11). Almeida et al, pada tahun 2015, melaporkan prediksi terjadinya pneumonia pada pasien stroke akut di suatu negara sebesar 32%. Sebuah penelitian oleh Nababan et al. (2018) menemukan bahwa 42% pasien stroke iskemik akut mengalami pneumonia. Ini merupakan proporsi yang signifikan dari populasi penelitian, menunjukkan hubungan yang perlu ditelaah lebih lanjut antara stroke iskemik akut dan pneumonia.

Penelitian Wibowo et al. (2023) menganalisis 41 rekam medis pasien stroke iskemik rawat inap. Rata-rata usia pasien adalah 59-69 tahun. Pneumonia merupakan infeksi paling banyak ditemukan (50,8%) yaitu 28 kasus. Ampisilin sulbaktam (30,9%) dan Levofloksasin (27,5%) adalah antibiotik yang paling sering digunakan. sesuai dengan pedoman penggunaan antibiotik tahun 2015 oleh RSUP Dr. Kariadi, yang menyatakan bahwa Ampisilin sulbaktam dan Levofloksasin adalah terapi empiris untuk pasien pneumonia rawat inap di rumah sakit. Sementara itu penelitian yang dilakukan di RSUP Yogyakarta pada tahun 2018 menyebutkan bahwa terapi empiris pada pasien pneumonia rawat inap adalah golongan sefalosporin generasi ketiga. Efektivitas penggunaan antibiotik di rumah sakit dipengaruhi oleh penyebaran kuman dan jenis

resistensi yang berbeda, oleh karena itu beberapa rumah sakit dapat memiliki rekomendasi dan pedoman yang berbeda. Peraturan tersebut berdasarkan *Indonesian Nosocomial Diagnosis and Management Manual* (14).

Pengobatan yang diberikan pada pasien pneumonia melibatkan beberapa metode seperti terapi kausal, terapi suportif umum, dan terapi inhalasi. Terapi kausal adalah terapi dengan pemberian antibiotik atau antijamur sesuai dengan penyebabnya. Terapi suportif umum adalah terapi yang disesuaikan dengan keadaan pasien. Terapi inhalasi adalah terapi yang melibatkan penggunaan obat langsung ke paru melalui inhaler atau nebulizer. Metode ini sangat berguna bagi pasien yang membutuhkan penanganan secara cepat dan memiliki efek samping yang minimal (15). Penggunaan antibiotik perlu pengawasan ketat karena penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik merupakan suatu kondisi di mana bakteri tidak lagi terhambat pertumbuhannya oleh antibiotik yang seharusnya mampu mengendalikannya. Hal ini terjadi karena bakteri beradaptasi dan mengembangkan mekanisme untuk melawan efek antibiotik. Resistensi antibiotik menjadi masalah global karena antibiotik tidak lagi efektif dalam pengobatan penyakit infeksi (16,17).

Fakta bahwa VAP adalah penyebab utama kematian terkait infeksi di beberapa negara, peningkatan penggunaan antibiotik di rumah sakit adalah hal yang umum. Pasien VAP sering diberikan antibiotik spektrum luas secara empiris, namun peningkatan mikroorganisme yang multi resisten terhadap antibiotik atau *multidrug-resistant organism* (MDRO) terlihat di sebagian besar sekresi pernapasan dari pasien di ICU. Akibatnya, penggunaan antibiotik menjadi terbatas yang dapat digunakan untuk mengobati VAP yang disebabkan oleh MDRO, yang berarti beban sosial menjadi lebih berat (18). Penggunaan antibiotik yang bijaksana adalah salah satu kriteria kinerja yang paling signifikan untuk program rumah sakit yang bertujuan untuk mengurangi resistensi antibiotik. Untuk mengevaluasi hal ini, metode Gyssens dapat

digunakan. Metode Gyssens merupakan metode yang dirancang untuk menilai penggunaan antibiotik secara lebih spesifik dibandingkan metode lainnya. Metode ini mengevaluasi berbagai aspek penggunaan antibiotik. Dengan mengevaluasi berbagai aspek tersebut, metode Gyssens dapat membantu rumah sakit dalam mengidentifikasi area yang perlu diperbaiki untuk meningkatkan penggunaan antibiotik dan mencegah resistensi antibiotik dengan mengelompokkan pasien dalam 6 kategori berdasarkan kesesuaian indikasi, efikasi, toksisitas, spektrum, dosis, interval dosis, lama penggunaan antibiotik, dan waktu pemberian obat terhadap harga (19).

Regunath et al pada tahun 2023, melaporkan bahwa tatalaksana pneumonia pada rawat inap menggunakan fluorokuinolon inhalasi atau terapi kombinasi dengan betalaktam dan makrolida, tetapi penelitian Ekayana et al. menunjukkan bahwa amikasin dan meropenem efektif melawan bakteri gram negatif penyebab pneumonia pada pasien stroke iskemik. Mengingat tingginya angka stroke iskemik di RS PON Jakarta Timur (72,61%-77,2%), penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif pada pasien pneumonia dengan stroke iskemik di RS PON Jakarta Timur menggunakan *metode Gyssens*. *Metode Gyssens* akan membantu menilai ketepatan penggunaan antibiotik, termasuk indikasi, pemilihan obat, dosis, interval pemberian, durasi, dan cara pemberian. Evaluasi ini diharapkan dapat mengidentifikasi area yang perlu diperbaiki untuk meningkatkan penggunaan antibiotik dan mencegah resistensi antibiotik di RS PON Jakarta Timur.

Berdasarkan data RS PON tahun 2020 dan 2021, mortalitas pasien stroke iskemik berkisar antara 3,77% dan 4,07%. Pasien yang meninggal rata-rata berusia 62 tahun, lebih tua dibandingkan dengan pasien yang hidup (60 tahun). Mayoritas pasien yang meninggal adalah laki-laki (71,56%). Pneumonia merupakan penyebab utama kematian pada pasien stroke iskemik (53,21%), terutama pneumonia dengan *Acute Respiratory Failure* (ARF). Disfagia juga merupakan faktor risiko yang signifikan (83,49%). Karena merupakan rumah sakit vertikal di bawah Kementerian Kesehatan dan

menawarkan semua layanan yang diperlukan untuk kesehatan saraf dan otak, Rumah Sakit PON di Jakarta Timur dipilih untuk penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

Berikut permasalahan penelitian ini sesuai latar belakang diatas:

1. Bagaimana gambaran penggunaan antibiotik dengan metode gyssen pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Timur?
2. Apa jenis antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Timur?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini dapat diuraikan sebagai berikut:

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menerapkan teknik Gyssens untuk mengkaji penggunaan antibiotik pada pasien di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (RS PON) Jakarta Timur yang mengalami stroke iskemik dengan pneumonia.

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (RS PON) Jakarta Timur. Evaluasi ini akan meliputi:

1. Ketepatan penggunaan antibiotik: Berdasarkan rekomendasi terbaru, indikasi, dosis, metode, durasi, dan interval pengobatan antibiotik akan dievaluasi.

2. Kelas antibiotik yang paling sering diberikan: Untuk pasien di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Timur yang mengalami stroke iskemik dengan pneumonia, kami akan menghitung kelas antibiotik yang paling sering diberikan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk:

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman: Tentang penggunaan antibiotik yang tepat pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia.
2. Meningkatkan kemampuan: Dalam mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia.
3. Memberikan rekomendasi: Dalam pemberian antibiotik pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia di RS PON Jakarta Timur.
4. Memberikan peluang pengembangan ilmu: Bagi tenaga kesehatan tentang penggunaan antibiotik yang tepat pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia.

1.4.2. Bagi Tenaga Medis

Diharapkan tenaga medis dapat memberikan instrumen penilaian dan masukan untuk meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik di lingkungan perawatan kesehatan.

1.4.3. Bagi Institusi

Mendorong kampanye anti-resistensi antibiotik di rumah sakit. Tujuan dari penelitian di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Timur ini adalah untuk mencegah resistensi dan meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik pada pasien yang mengalami pneumonia setelah stroke iskemik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Antibiotik

2.1.1. Definisi

Antibiotik merupakan senyawa kimia yang dibuat secara sintetik untuk mencegah, membunuh, dan menghambat perkembangan dari infeksi bakteri dan mikroorganisme. Antibiotik dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu: berkerja dengan cara langsung membunuh kuman (bakterisida) dan yang berkerja dengan cara menghambat pertumbuhan kuman (bakteriostatik) (16,17).

2.1.2. Golongan Antibiotik

A. Betalaktam

1. Penisilin

Penisilin memiliki karakteristik yang sama dengan sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan penghambat β -laktamase dalam hal kimiawi, farmakologi, mekanisme kerja, dan respons imunologi. Karena cincin laktam beranggota empat, mereka selalu merupakan senyawa β -laktam. Ada 3 klasifikasi, yaitu (21) :

a. Penisilin (misalnya, penisilin G)

Antibiotik terbaik melawan bakteri anaerob non- β -laktamase, bakteri Gram-positif, dan kokus Gram-negatif adalah penisilin G. Antibiotik ini tidak terlalu efektif melawan bakteri batang yang bersifat Gram-negatif, dan β -laktamase dapat dengan mudah menghidrolisisnya. Ini juga merupakan obat yang direkomendasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Streptococcus* dan *Meningococcus.*, beberapa *Enterococcus sp.*, *Enterococcus sp.* yang rentan terhadap penisilin *Pneumococcus sp.*, *staphylococcus sp.* yang dipastikan tidak menghasilkan laktamase, *Treponema pallidum*, dan beberapa *spirochetes*

lainnya, beberapa spesies *Clostridium*, *Actinomyces* dan batang grampositif tertentu lainnya, dan bakteri gram negatif penghasil non- β -laktamase organisme anaerobic (21).

b. Penisilin *anti Staphylococcus* (misalnya, nafcillin)

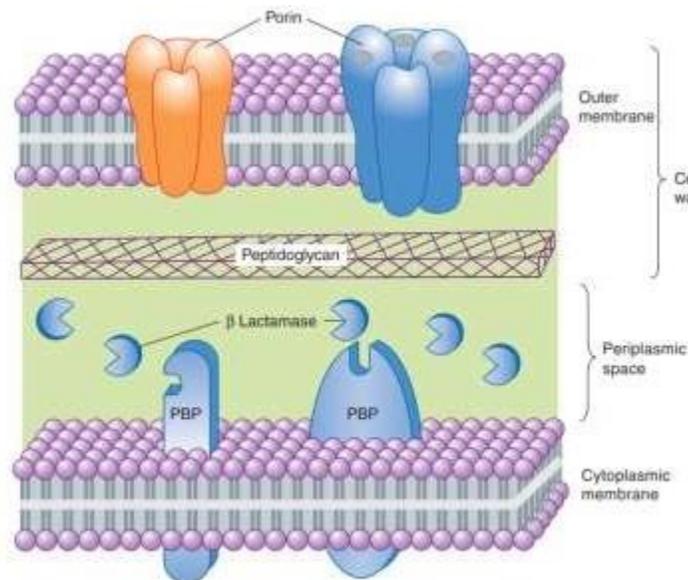
Penisilin ini memiliki ketahanan terhadap β -laktamase yang dihasilkan oleh *Staphylococcus*, membuatnya efektif melawan berbagai spesies *Staphylococcus*. Selain itu, penisilin ini juga aktif melawan *Streptococcus sp.* (21).

c. Penisilin spektrum yang diperluas (aminopenisilin dan antipseudomonal penisilin)

Mirip dengan penisilin tradisional, antibiotik ini memiliki berbagai aktivitas antibakteri, namun lebih efektif melawan bakteri batang gram negatif. Kemampuannya yang ditingkatkan untuk menembus membran luar bakteri gram negatif membuat hal ini dapat dilakukan. Namun, seperti penisilin lainnya, penisilin ini masih rentan terhadap hidrolisis oleh β -laktamase. Seperti penisilin G, mereka tidak aktif oleh banyak β -laktamase (21).

Penisilin, seperti semua antibiotik bertalaktam, bekerja dengan mengganggu sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel bakteri merupakan struktur penting yang menjaga integritas dan mencegah lisis sel. Penisilin menghambat reaksi transpeptidasi, proses pembentukan ikatan silang peptida pada dinding sel. Ikatan silang ini penting untuk menjaga kekakuan dan kekuatan dinding sel. Penisilin mengikat secara kovalen pada Protein Binding Protein (PBP) yang berperan dalam transpeptidasi. Pengikatan ini menghambat PBP dan menghentikan sintesis peptidoglikan, komponen utama dinding sel. Bakteri dapat resisten terhadap penisilin dan β -laktam lain melalui beberapa mekanisme : (1) inaktivasi antibiotik oleh β -laktamase, (2)

modifikasi target PBP, (3) gangguan penetrasi pada target PBP, dan (4) *efflux* antibiotik (21).



Gambar 1 Mekanisme kerja betalaktam

(Katzung BG, editor. Basic & clinical pharmacology. Fourteenth edition, 2018) (21).

2. Sefalosporin dan Sepamisin

Sefalosporin mirip dengan penisilin tetapi memiliki efek spektrum luas karena lebih stabil pada banyak bakteri penghasil enzim β -laktamase. Cefazolin, cefadroxil, sefaleksin, sefalotin, sefapirin, dan sefadrolin adalah contoh sefalosporin generasi pertama. Tindakan anti-kokus gram positif yang kuat terlihat dari obat-obatan ini terhadap kuman termasuk *Streptococcus sp.* dan *Staphylococcus sp.* Sefalosporin oral generasi pertama merupakan pengobatan yang baik untuk penyakit termasuk selulitis dan abses jaringan lunak yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus* atau *Streptococcus*, serta infeksi saluran kemih. Namun, obat ini tidak boleh digunakan untuk penyakit sistemik yang parah (21).

Sefalosporin generasi kedua oral seperti cefuroxime, cefprozil, dan cefaclor digunakan untuk mengobati infeksi saluran

pernapasan bagian bawah, sinusitis, dan otitis media. Obat-obatan ini efektif melawan *Moraxella catarrhalis* dan *H. influenzae*. Karena sifat anti-anaerob yang kuat, cefoxitin dan cefotetan adalah pilihan pengobatan untuk infeksi campuran, termasuk divertikulitis, penyakit radang panggul, dan peritonitis. Karena sefuroksim aktif melawan *H. influenzae*, yang menghasilkan β -laktamase, maka obat ini dapat digunakan untuk mengobati CAP (21).

Sefalosporin generasi ketiga, seperti cefoperazone, cefotaxime, dan ceftriaxone, memiliki berbagai kegunaan untuk mengobati berbagai infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri yang kebal. Keuntungan utama dari sefalosporin generasi ketiga adalah bahwa mereka dapat secara efisien melawan strain bakteri yang menghasilkan enzim β -laktamase spektrum luas. digunakan untuk mengobati infeksi serius yang tidak sembuh dengan pengobatan tradisional (21).

Cefepime adalah satu-satunya sefalosporin generasi keempat yang tersedia saat ini. Karakteristik uniknya adalah ketahanannya yang tinggi terhadap hidrolisis β -laktamase kromosom, terutama yang berasal dari *Enterobacter sp.* Mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap sefalosporin dari generasi sebelumnya dapat mengambil keuntungan dari resistensi ini. Namun, mikroba yang memproduksi β -laktamase dengan jangkauan luas menghidrolisis sefepim dengan cara yang sama seperti halnya sefalosporin generasi ketiga. Cefepime sangat efisien melawan *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, dan *K. pneumoniae*, yang sensitif terhadap metisilin. Cefepime sangat aktif melawan spesies *Haemophilus* dan *Neisseria*. Cefepime larut dengan baik dalam cairan serebrospinal (21).

3. Antibiotik Betalaktam Lainnya

a. Monobaktam

Antibiotik dengan cincin β -laktam monosiklik dikenal sebagai monobaktam. Antibiotik ini hanya bekerja pada bakteri gram negatif aerobik, seperti *P. aeruginosa*. Monobaktam tidak efektif melawan bakteri gram positif atau anaerob, berbeda dengan antibiotik β etalaktam lainnya. Satu-satunya monobaktam yang dijual di AS adalah aztreonam. Cefprozidime dan monobaktam memiliki kualitas struktural yang serupa, dan aktivitas spektrum terhadap bakteri gram negatif mirip dengan sefalosporin generasi ketiga. Monobaktam menembus dengan baik ke dalam cairan serebrospinal.

b. Asam Klavulanat, Sulbaktam, Tazobaktam, dan Avibaktam

Antibiotik ini memiliki efek anti bakteri yang sangat lemah. Antibiotik ini paling aktif melawan Ambler β -laktamase kelas A seperti yang diproduksi oleh *Staphylococcus sp.*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *E coli*, dan *K. pneumoniae*. Antibiotik ini bukan penghambat yang baik dari kelas C β -laktamase yang diproduksi oleh *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *S. marcescens*, dan *P. aeruginosa*, tetapi mereka menghambat kromosom β -laktamase *B. fragilis* dan *M. catarrhalis*. Avibaktam aktif melawan Ambler β -laktamase kelas A tetapi juga aktif melawan Ambler kelas C, dan beberapa Ambler β -laktamase kelas D.

c. Karbapenem

Yakni kelas antibiotik β -laktam spektrum luas yang dikenal sebagai sefalosporin digunakan untuk mengobati infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri yang kebal. Karakteristik utama karbapenem yaitu, memiliki struktur yang mirip dengan antibiotik β -laktam lainnya. Direkomendasikan untuk penyakit

yang disebabkan oleh bakteri ganas yang tidak bereaksi dengan baik terhadap terapi konvensional. Aktif terhadap banyak strain *Pneumococcus* sp. yang tidak rentan terhadap penisilin. Sangat aktif dalam pengobatan infeksi *Enterobacter* sp. karena tahan terhadap kerusakan oleh enzim β -laktamase. Menghasilkan β -laktamase spektrum luas yang digunakan untuk mengobati infeksi parah yang disebabkan oleh bakteri gram negatif. Contoh penggunaan karbapenem yakni imipenem, meropenem, atau doripenem, dengan atau tanpa aminoglikosida, merupakan pengobatan yang efektif untuk pasien neutropenia dengan demam. Karena ertapenem tidak cukup aktif melawan *P. aeruginosa*, maka sebaiknya tidak digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini.

B. Makrolida

1. Eritromisin

Eritromisin dan makrolida lainnya memiliki efek bakteriostatik atau bakterisidal, tergantung pada konsentrasi dan jenis bakteri. Aktivitasnya meningkat pada pH basa. Mekanisme kerjanya yakni mengikat pada 50S rRNA ribosom, dekat peptidiltransferase pusat. Menghambat proses transpeptidasi dengan memblokir jalan keluar polipeptida. Menyebabkan peptidil-tRNA dipisahkan dari ribosom. Menghambat pembentukan subunit ribosom 50S. Sehingga menimbulkan efek yaitu menghentikan sintesis protein bakteri. Dan membunuh bakteri (pada konsentrasi tinggi dan bakteri yang rentan). (21).

Eritromisin adalah antibiotik pilihan untuk infeksi *corynebacterial* (difteri, sepsis *corynebacterial*, dan eritrasma) dan pada pernapasan, neonatal, mata, atau infeksi klamidia genital. Selain itu eritromisin digunakan dalam pengobatan CAP karena spektrum

aktivitasnya termasuk *Pneumococcus sp.*, *M. pneumoniae*, dan *L. pneumophila*. Resistensi makrolida meningkat pada bakteri *pneumococcus sp.* dan *M. pneumoniae*. Pada individu yang alergi terhadap penisilin dan memiliki infeksi yang disebabkan oleh bakteri *staphylococcus* dan *streptococcus*, eritromisin juga dapat digunakan sebagai pengganti antibiotik (21).

2. Klaritromisin

Klaritromisin adalah turunan eritromisin yang memiliki stabilitas asam dan penyerapan oral yang lebih baik. Karena klaritromisin lebih efektif melawan kompleks *Mycobacterium avium* dan juga bekerja melawan *H. influenzae*, *Toxoplasma gondii*, dan *Mycobacterium leprae*, maka klaritromisin lebih unggul daripada eritromisin. Cara kerjanya persis sama dengan eritromisin, yang menempel pada ribosom untuk menghentikan bakteri memproduksi protein. Bakteri yang resisten terhadap klaritromisin termasuk *Streptococcus sp.* dan spesies *Staphylococcus* yang resisten terhadap eritromisin (21).

3. Azitromisin

Azitromisin adalah turunan eritromisin dengan aktivitas spektrum, mekanisme kerja, dan penggunaan klinis yang mirip dengan klaritromisin. Di antara kelebihan azitromisin adalah kemampuannya untuk melawan kompleks *M. avium* dan *T. gondii*. cukup berhasil dalam memerangi bakteri *Chlamydia sp.*. Memiliki farmakokinetik yang unik, yaitu waktu paruh eliminasi yang panjang dan distribusi jaringan yang luas. Perbedaan azitromisin dengan eritromisin dan klaritromisin: Sedikit kurang aktif terhadap *Staphylococcus sp.* dan *Streptococcus sp.* Memiliki farmakokinetik yang berbeda, yaitu waktu paruh eliminasi yang panjang dan distribusi jaringan yang luas (21).

4. Ketolida

Ketolida adalah makrolida dengan 14 cincin semisintetik. Telithromycin digunakan untuk penggunaan klinis terbatas. Telithromycin aktif secara in vitro terhadap *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma sp.*, *L. pneumophila*, *Chlamydia sp.*, *H. pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*, *B. fragilis*, *T. gondii*, dan beberapa mikobakteri non-tuberkulosis. Modifikasi struktural senyawa makrolida menyebabkan banyak strain yang resisten terhadap makrolida. Ketolida memiliki kemampuan untuk berikatan dengan ribosom pada beberapa spesies bakteri dengan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan makrolida. Hal ini berarti ketolida lebih kuat dalam menempel pada ribosom bakteri, sehingga meningkatkan efektivitasnya dalam menghambat sintesis protein bakteri dan membunuh bakteri (21).

C. Kloramfenikol

Sebagai antibiotik berspektrum luas, kloramfenikol melawan bakteri anaerob dan gram positif dan gram negatif. Dengan menempel secara reversibel pada komponen 50S ribosom bakteri dan mencegah pembentukan ikatan peptida, ia mencegah bakteri mensintesis protein. Hal ini memiliki efek bakteristatik pada bakteri, mencegah pertumbuhan dan pengandaannya. Resistensi tingkat rendah terhadap kloramfenikol dapat muncul dari populasi besar bakteri yang rentan terhadap kloramfenikol melalui seleksi mutan yang kurang permeabel terhadap obat. Resistensi bakteri terhadap kloramfenikol sering terjadi dan dapat menjadi masalah dalam pengobatan infeksi. Salah satu mekanisme resistensi yang signifikan secara klinis adalah produksi enzim kloramfenikol asetiltransferase. Enzim ini dikodekan oleh plasmid dan menonaktifkan obat dengan cara menambahkan gugus asetil pada kloramfenikol. Hal ini menyebabkan kloramfenikol menjadi tidak efektif

dalam membunuh bakteri. Karena potensi toksisitas, resistensi bakteri, dan ketersediaan antibiotik alternatif lain banyak yang efektif, kloramfenikol jarang digunakan di Amerika Serikat. Obat ini dapat dipertimbangkan untuk pengobatan infeksi rickettsial yang serius seperti tifus dan *Rocky Mountain Spotted Fever*. Kloramfenikol adalah alternatif dari antibiotik betalaktam untuk pengobatan meningitis bakteri yang terjadi pada pasien yang memiliki reaksi hipersensitivitas terhadap penisilin (21).

D. Oksazolidinon

Linezolid adalah anggota dari kelas antibiotik oksazolidinon sintetis. Kokus gram positif anaerobik, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, dan bakteri batang gram positif *Corynebacteria*, *Nocardia sp.*, dan *L. monocytogenes* semuanya rentan terhadap efek linezolid. Selain efek bakterisidanya pada *Streptococcus sp.*, linezolid memiliki kualitas bakteriostatik dan berkhasiat melawan *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri tidak dapat menghasilkan protein karena linezolid menghentikan pembentukan kompleks ribosom, yang menghentikan sintesis protein untuk memulai. Obat ini tidak menyebabkan resistensi silang dengan kelas obat lain dan berikatan dengan RNA ribosom 23S subunit 50S. Mutasi pada daerah pengikatan linezolid pada RNA ribosom 23S dapat menyebabkan resistensi obat. Karena mutasi ini, linezolid tidak dapat berikatan dengan ribosom bakteri, sehingga bakteri menjadi kebal terhadap obat. HAP, CAP, infeksi dari *E. faecium* yang resisten terhadap vankomisin, dan infeksi jaringan lunak dari bakteri gram positif yang rentan terhadap antibiotik semuanya diobati dengan linezolid. Linezolid digunakan di luar label untuk mengobati infeksi *Nocardia* dan TB yang resistan terhadap banyak obat (21).

E. Aminoglikosida

Di antara obat lain, keluarga antibiotik aminoglikosida terdiri dari streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin,

sisomisin, dan netilmisin. Obat-obat ini sering digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang resisten bersama dengan antibiotik lainnya. Pendekatan terapeutik yang umum untuk infeksi bakteri gram negatif yang serius adalah kombinasi aminoglikosida dengan antibiotik beta-laktam. Bersama antibiotik beta-laktam atau vankomisin: untuk mengobati endokarditis gram positif. Bersama satu atau lebih antibiotik lain: untuk menangani infeksi mikobakteri, seperti tuberkulosis (21).

Dengan menempel pada subunit ribosom 30S, aminoglikosida mencegah bakteri mensintesis protein. Pengikatan ini menyebabkan tiga efek utama: 1) Gangguan pada kompleks inisiasi pembentukan peptida: Aminoglikosida mengganggu pembentukan kompleks inisiasi yang diperlukan untuk memulai sintesis protein. 2) Kesalahan dalam membaca mRNA: Aminoglikosida menyebabkan kesalahan dalam pembacaan kode genetik pada mRNA, sehingga terjadi kesalahan penggabungan asam amino, serta (3) disintegrasi polisom menjadi monosom yang tidak berguna. Peristiwa ini terjadi lebih atau kurang lebih secara bersamaan dan efek keseluruhannya tidak dapat diubah dan mengarah pada kematian sel bakteri (21).

Tiga mekanisme utama resistensi terhadap antibiotik aminoglikosida adalah (1) produksi enzim transferase yang menonaktifkan aminoglikosida melalui adenililasi, asetilasi, atau fosforilasi. Resistensi ini yang seringkali ditemui secara klinis (2) Adanya gangguan aminoglikosida pada saat masuk ke dalam sel. Hal ini dapat terjadi karena mutasi protein porin atau oksigen pada proses transportasi tidak berfungsi yang terjadi saat pertumbuhan (3) Mutasi pada protein reseptor pada ribosomal 30S subunit. Aminoglikosida sebagian besar digunakan untuk melawan bakteri gram negatif aerobik. Aminoglikosida sering dikombinasikan dengan antibiotik β -laktam untuk memperluas cakupan spektrum antibakteri dan mendapatkan efek sinergi. Pengobatan untuk penyakit yang disebabkan oleh berbagai spesies bakteri dimungkinkan oleh kombinasi ini. Kombinasi penisilin dan aminoglikosida digunakan untuk mencapai aktivitas bakterisida dalam pengobatan

endokarditis yang disebabkan *Enterococcus sp.* dan untuk memperpendek durasi terapi untuk endokarditis yang disebabkan *Streptococcus Viridans* (21).

1. Gentamisin

Gentamisin merupakan campuran dari tiga komponen, C1, C1A, dan C2, yang diperoleh dari *Micromonospora purpurea*. Obat ini efektif melawan bakteri gram positif dan gram negatif, termasuk *Staphylococcus sp.*, *P. aeruginosa*, dan *Enterobacteriaceae*. Seperti semua aminoglikosida, gentamisin tidak aktif melawan bakteri anaerob. Gentamisin sulfat bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri (21).

Kondisi utama yang digunakan gentamisin untuk mengobati adalah infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri gram negatif yang kebal obat. Spesies *Proteus*, spesies *Enterobacter*, spesies *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, dan *Klebsiella sp.* adalah beberapa di antaranya. Obat ini tidak direkomendasikan sebagai terapi tunggal untuk pneumonia karena penetrasinya yang buruk ke jaringan paru-paru yang terinfeksi. Kondisi lokal dengan pH rendah dan tekanan oksigen rendah juga membatasi aktivitas gentamisin. Kombinasi gentamisin dengan antibiotik lain yang aktif pada dinding sel dapat diindikasikan untuk pengobatan endokarditis yang disebabkan oleh bakteri gram positif seperti *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, dan *Enterococcus sp.* Gentamisin sulfat digunakan untuk pengobatan luka bakar yang terinfeksi dan upaya untuk mencegah infeksi intravena kateter. Gentamisin dapat disuntikkan secara intraokular untuk pengobatan infeksi mata tertentu (21).

2. Tobramisin

Tobramisin ini memiliki spektrum antibiotik mirip dengan gentamisin. Meskipun ada beberapa resistensi silang antara gentamisin dan tobramisin, hal ini tidak dapat diprediksi dalam strain individu. Dengan beberapa pengecualian yang signifikan, spektrum antibakteri tobramycin hampir identik dengan gentamisin. Sementara tobramycin bekerja lebih baik melawan *Pseudomonas aeruginosa*, gentamisin sedikit

mengalahkannya melawan *Serratia marcescens*. Kedua antibiotik ini, gentamisin dan tobramisin, efektif terhadap *Enterococcus faecalis*, tetapi *E. faecium* resisten terhadap tobramisin. Tobramisin memiliki sifat ototoksik dan nefrotoksik. Nefrotoksisitas tobramisin lebih sedikit dibandingkan dengan gentamisin (21).

3. Netilmisin

Dalam hal jangkauan antibakteri, cara kerja, dan efek sampingnya, netilmisin mirip dengan gentamisin dan tobramisin. Namun, penambahan gugus etil pada 1-amino posisi cincin 2-deoksistreptamin (cincin II) secara steril melindungi molekul netilmisin dari degradasi enzimatis pada posisi 3-amino (cincin II) dan 2-hidroksil (cincin III). Oleh karena itu, netilmisin memiliki kelebihan dibandingkan gentamisin dan tobramisin karena aktif terhadap beberapa bakteri yang resisten terhadap kedua antibiotik tersebut. Oleh karena itu, netilmisin adalah obat pengganti yang sangat membantu untuk penanganan penyakit yang disebabkan oleh bakteri yang kebal (21).

4. Neomisin, Kanamisin, dan Paromomisin

Neomisin, kanamisin, dan paromisin memiliki sifat farmakologis yang serupa. Neomisin umumnya terbatas pada penggunaan topikal dan oral saja karena toksisitas terkait dengan penggunaan parenteral dan tingkat resistensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan aminoglikosida lainnya. Penggunaan kanamisin terbatas pada pengobatan tuberkulosis yang resistan terhadap berbagai jenis obat. Meskipun menjadi alternatif, Paromomisin efektif melawan *leishmaniasis visceral* jika diberikan secara parenteral (21).

5. Streptomisin

Streptomisin diisolasi dari strain *Streptomyces griseus*. Aktivitas dan mekanisme resistensi antibiotik streptomisin sama dengan antibiotik aminoglikosida yang lain. Streptomisin digunakan sebagai agen lini kedua untuk pengobatan tuberkulosis. Penisilin dikombinasikan dengan

streptomisin efektif untuk pengobatan endokarditis *enterococcus* dan untuk endokarditis *streptococcus viridans* (21).

F. Obat Antifolat

1. Sulfonamid

Rumus dasar dan struktur sulfonamida mirip dengan asam *p-aminobenzoat* (PABA). Spesies yang sensitif terhadap sulfonamida harus mensintesis folat dari PABA karena mereka tidak dapat memanfaatkan folat eksternal. Sintesis asam nukleat dan purin bergantung pada mekanisme ini. Sulfonamida bekerja dengan cara menghambat sintase dihidropteroat, sehingga menghambat produksi folat dan membunuh bakteri. Bakteri gram positif seperti *Staphylococcus sp.* dan bakteri enterik gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*, dan *Enterobacter sp.* semuanya termasuk dalam spektrum antibakteri sulfonamid, serta *Nocardia sp.*, *Chlamydia trachomatis*, dan beberapa protozoa. Namun, aktivitas sulfonamida buruk terhadap bakteri anaerob dan *Pseudomonas aeruginosa* secara intrinsik resisten terhadap antibiotik ini (21).

Bakteri tertentu hanya dapat menggunakan folat eksogen karena mereka tidak memiliki enzim yang dibutuhkan untuk mensintesis folat dari PABA. Oleh karena itu, bakteri tersebut resisten terhadap sulfonamida. Selain itu, mutasi yang meningkatkan sintesis PABA dapat menyebabkan resistensi terhadap sulfonamid. Menyebabkan terciptanya enzim penyintesis sulfonamida afinitas rendah spesifik asam folat. Mengurangi permeabilitas sulfonamida untuk mencegah obat menembus bakteri. Sulfonamid jarang digunakan sebagai agen tunggal. Banyak strain spesies yang sebelumnya rentan, termasuk *Meningococcus sp.*, *Pneumococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, dan *Gonococcus sp.*, sekarang menjadi resisten. Kombinasi obat tetap trimetoprim sulfametoksazol adalah

obat pilihan untuk infeksi seperti pneumonia *Pneumocystis jiroveci* (sebelumnya *P carinii*), toksoplasmosis, dan nokardiosis (21).

2. Trimetoprim dan Trimetoprim sulfametoksazol

Aktivitas reduktase asam dihidrofolat bakteri dihambat secara selektif oleh trimetoprim dan trimetoksibenzilpirimidin. Enzim ini mengubah asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat, yang diperlukan untuk sintesis purin dan DNA. Proses ini menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri, sehingga efektif dalam memerangi infeksi bakteri. Kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol bersifat bakterisidal, sedangkan sulfonamid saja bersifat bakteristatik. Resistensi terhadap trimetoprim dapat diakibatkan oleh berkurangnya permeabilitas sel, produksi dihidrofolat reduktase yang berlebihan. Resistensi terhadap trimetoprim dapat berkembang melalui dua jalur utama: 1) Perubahan: Mengubah reduktase dihidrofolat sehingga obat tidak dapat mengikatnya dengan baik. 2) Plasmid: Plasmid yang resisten terhadap trimetoprim dapat ditularkan antar bakteri, menghasilkan reduktase dihidrofolat yang tidak terpengaruh oleh obat. Meskipun mutasi dapat menyebabkan resistensi, mekanisme yang lebih umum adalah melalui transfer plasmid (21).

Trimetoprim dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk mengobati infeksi saluran kemih akut. Kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol terbukti efektif dalam pengobatan berbagai infeksi, termasuk: pneumonia *p. jiroveci*, infeksi saluran kemih, prostatitis, infeksi yang disebabkan oleh strain *shigella* dan *salmonella* yang rentan, infeksi mikobakteri non-tuberkulosis. Kombinasi ini terbukti lebih efektif daripada trimetoprim tunggal dalam beberapa kasus. Kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol aktif melawan sebagian besar strain *Staphylococcus aureus*, baik yang rentan terhadap metisilin maupun yang resisten terhadap metisilin, dan pada patogen saluran pernapasan seperti *Haemophilus sp*, *Moraxella catarrhalis*, dan *K. pneumoniae* (tetapi bukan *Mycoplasma pneumoniae*) (21).

G. DNA gyrase inhibitors

1. Fluorokuinolon

Golongan antibiotik yang dikenal sebagai fluoroquinolones bekerja secara luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Mereka bekerja dengan mencegah aktivitas dua enzim yang diperlukan untuk produksi DNA pada bakteri: topoisomerase IV dan topoisomerase II, yang sering disebut sebagai DNA gyrase. Fluoroquinolones menghambat DNA gyrase, yang menghentikan DNA dari relaksasi dan dari ditranskripsi dan direplikasi. Bakteri akan mati sebagai akibatnya. Fluoroquinolon menghambat pembelahan sel bakteri dengan menghambat topoisomerase IV, yang menghentikan DNA kromosom agar tidak terpisah. Fluoroquinolon tertentu, seperti ciprofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, levofloxacin, ofloxacin, dan pefloxacin, lebih berhasil daripada yang lain dalam membasmi bakteri gram positif. Lebih berhasil menggunakan fluoroquinolones lain seperti gatifloxacin, gemifloxacin, dan moxifloxacin terhadap bakteri gram positif seperti *S. pneumoniae* dan beberapa jenis *Staphylococcus sp.* (21).

Kecuali moxifloxacin, fluoroquinolones adalah pengobatan yang efektif untuk infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *P. aeruginosa*. Fluoroquinolones bekerja secara efektif melawan bakteri patogen yang dapat menyebabkan diare, termasuk *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli toksigenik*, dan *Campylobacter*. Selain norfloksasin, fluoroquinolon digunakan untuk mengobati infeksi yang berkaitan dengan sistem pencernaan, persendian, jaringan lunak, dan rongga intra-abdomen. Bakteri yang kebal obat seperti *Enterobacter* dan *Pseudomonas* dapat menjadi sumber penyakit-penyakit ini. Levofloxacin, gemifloxacin, dan moxifloxacin lebih efektif melawan bakteri gram positif dan agen pneumonia atipikal seperti *Mycoplasma*, *Legionella*, dan *Chlamydia*, oleh karena itu mereka dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran pernapasan bagian bawah (21).

2.1.3. Resistensi Antibiotik

A. Prinsip Resistensi Bakteri

Resistensi antibiotik terjadi ketika bakteri berevolusi dan berhenti merespons obat-obatan akibat penggunaan antibiotik sehingga menyebabkan infeksi semakin parah, sulit disembuhkan, dan meningkatkan risiko penyebaran penyakit, penyakit berat, dan kematian. Resistensi bakteri mengacu pada kemampuan bakteri untuk menahan atau mentoleransi efek antibiotik. Terdapat empat prinsip berkembangnya resistensi bakteri, yaitu (22) :

1. Resistensi alami (Intrinsik, Struktural)

Resistensi alami disebabkan oleh sifat struktural bakteri yang tidak mengikuti struktur target antibiotik atau antibiotik yang karena karakteristiknya tidak mencapai targetnya. Contohnya adalah bakteri gram negatif dengan antibiotik vankomisin. Antibiotik vankomisin tidak bergerak melalui membran luar sehingga bakteri gram negatif tersebut secara alami tidak rentan terhadap vankomisin. Begitu pula dengan bakteri bentuk L yang merupakan jenis bakteri tanpa dinding sel, seperti *Ureaplasma* dan *Mycoplasma*. *Mycoplasma* secara alami memiliki resistensi terhadap antibiotik beta laktam (22).

2. Resistensi yang didapat

Terlepas dari perkembangan resistensi karena perubahan genetik bakteri, resistensi didapat karena tidak terpengaruh oleh antibiotik yang sebelumnya rentan terhadapnya. Bentuk resistensi ini berasal dari struktur kromosom utama atau ekstra kromosom (plasmid, transposon, dll). Resistensi kromosom terjadi akibat mutasi yang mengubah kromosom bakteri secara acak, mutasi tersebut dapat terjadi oleh faktor fisik dan kimia tertentu. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya perubahan komposisi sel bakteri sehingga dapat menyebabkan menurunnya

permeabilitas antibiotik, atau mungkin terjadi perubahan target obat di dalam sel.

Streptomisin, aminoglikosida, eritromisin, dan lincomycin dapat mengembangkan resistensi terhadap bentuk-bentuk ini. Resistensi ekstra kromosom bergantung pada materi genetik *ekstrachromosomal* yang dapat ditularkan melalui plasmid, transposon, dan integron. Segmen plasmid adalah DNA yang dapat bereplikasi secara independen dari DNA kromosom bakteri. Plasmid ini seringkali membawa gen yang bertanggung jawab untuk pengembangan enzim yang menonaktifkan antibiotik, sehingga bakteri menjadi resistan terhadap pengobatan. Keberadaan plasmid ini dapat menjadi masalah kesehatan yang serius, karena bakteri resistan antibiotik lebih sulit untuk diobati, dan dapat menyebabkan infeksi yang lebih parah dan bahkan kematian. Ada bentuk utama penyimpanan materi genetik (gen resistensi dan plasmid) dari sel bakteri, bentuk tersebut adalah transduksi, transformasi, konjugasi, dan mekanisme transposisi. Gen dengan resistensi antibiotik pada kromosom atau plasmid saling terkait dan terletak di awal dengan kelompok integrasi atau integron yang berbeda. Rekombinasi sangat normal dalam integron (22).

3. Resistensi silang

Resistensi silang merupakan resistensi terhadap suatu antibiotik tertentu oleh mikroorganisme tertentu, yang bekerja dengan mekanisme yang sama atau terkait dan juga resisten terhadap antibiotik lain. Hal ini umumnya terlihat ketika antibiotik memiliki struktur yang sama: seperti resistensi terhadap eritromisin, neomisin, kanamisin, atau resistensi terhadap sefalosporin dan penisilin. Namun, resistensi silang terkadang juga dapat dilihat pada kelompok obat yang sangat berbeda, seperti resistensi silang yang terjadi antara eritromisin-lincomycin, resistensi ini mungkin berasal dari kromosom atau tidak (22).

4. Multi-obat dan jenis resistensi lainnya

Bakteri yang resistan terhadap banyak obat biasanya merupakan patogen yang telah resisten terhadap antibiotiknya, hal ini memastikan bahwa bakteri tidak lagi dapat dihilangkan atau diatur oleh satu obat. Pemanfaatan antibiotik yang tidak tepat untuk pengobatan mencapai puncaknya pada masuknya bakteri patogen yang resistan terhadap banyak obat. Salah satu dari dua mekanisme tersebut dapat menyebabkan resistensi multi-obat pada bakteri. Pertama, bakteri ini akan memperoleh beberapa gen, masing-masing mengkode resistensi obat tertentu, bentuk resistensi ini biasanya terdapat pada R-plasmid. Kedua, bentuk resistensi *multidrug* juga dapat terjadi melalui peningkatan ekspresi gen yang mengkode pompa *efflux*, inaktivasi enzimatis untuk antibiotik, perubahan struktur target, dan lain-lain. Jika strain bakteri tidak rentan terhadap tiga atau lebih jenis antimikroba, maka disebut bakteri *multidrug-resisten* (MDR). Jika suatu spesies, yang resisten terhadap semua kecuali satu atau dua kelas antibiotik, dianggap sangat resisten terhadap obat-obatan, maka spesies yang resisten terhadap semua antibiotik yang digunakan disebut resisten terhadap obat (22).

B. Mekanisme resistensi antibiotik

1. Modifikasi

Modifikasi yang terjadi pada reseptor obat dan lokasi target dalam kaitannya dengan antibiotik merupakan suatu kompleks enzim dan ribosom. Resistensi yang paling sering dengan variasi target ribosom adalah antibiotik makrolida. Contohnya adalah perkembangan resistensi penisilin karena mutasi enzim beta-laktamase protein pengikat penisilin pada strain *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitides*, dan *Enterococcus faecium* (22).

2. Inaktivasi enzim antibiotik

Sebagian besar bakteri mensintesis enzim pendegradasi antibiotik, mekanisme inaktivasi enzimatis adalah salah satu mekanisme resistensi antibiotik yang paling penting. Dalam kelompok ini contohnya adalah enzim pengubah beta-laktamase, aminoglikosidase, kloramfenikol, dan eritromisin (22).

3. Berkurangnya permeabilitas membran dalam dan luar

Mekanisme ini diakibatkan oleh perubahan permeabilitas membran dalam dan luar sehingga penyerapan obat ke dalam sel menurun atau cepat dikeluarkan dari sistem pompa. Akibat penurunan permeabilitas membran akibat mutasi porin yang mungkin terjadi pada protein strain resisten misalnya mutasi pada porin spesifik yang disebut OprD dapat menyebabkan resistensi terhadap karbapenem pada strain *Pseudomonas aeruginosa*. Penurunan permeabilitas membran luar dapat memainkan peran penting dalam resistensi kuinolon dan resistensi aminoglikosida (22).

4. Sistem Pompa Aktif

Resistensi berkembang paling sering pada kelompok antibiotik tetrasiklin melalui sistem pompa aktif. Dengan sistem pemompaan aktif yang bergantung pada energi, tetrasiklin dikeluarkan dan tidak dapat terkonsentrasi di dalam sel bakteri. Mekanisme resistensi ini ada pada kontrol plasmid dan kromosom. Sistem pemompaan aktif efektif dalam melawan kuinolon, makrolida, kloramfenikol, dan betalaktam (22).

5. Menggunakan jalur metabolisme alternatif

Berbeda dengan beberapa perubahan target pada bakteri, jalur terbaru yang rentan terhadap obat menghilangkan kebutuhan akan pengembangan yang objektif. Bakteri dapat menyiapkan asam folat dari lingkungan, daripada mensintesis asam folat dan dengan demikian menjadi resisten terhadap sulfonamid dan trimetoprim (22).

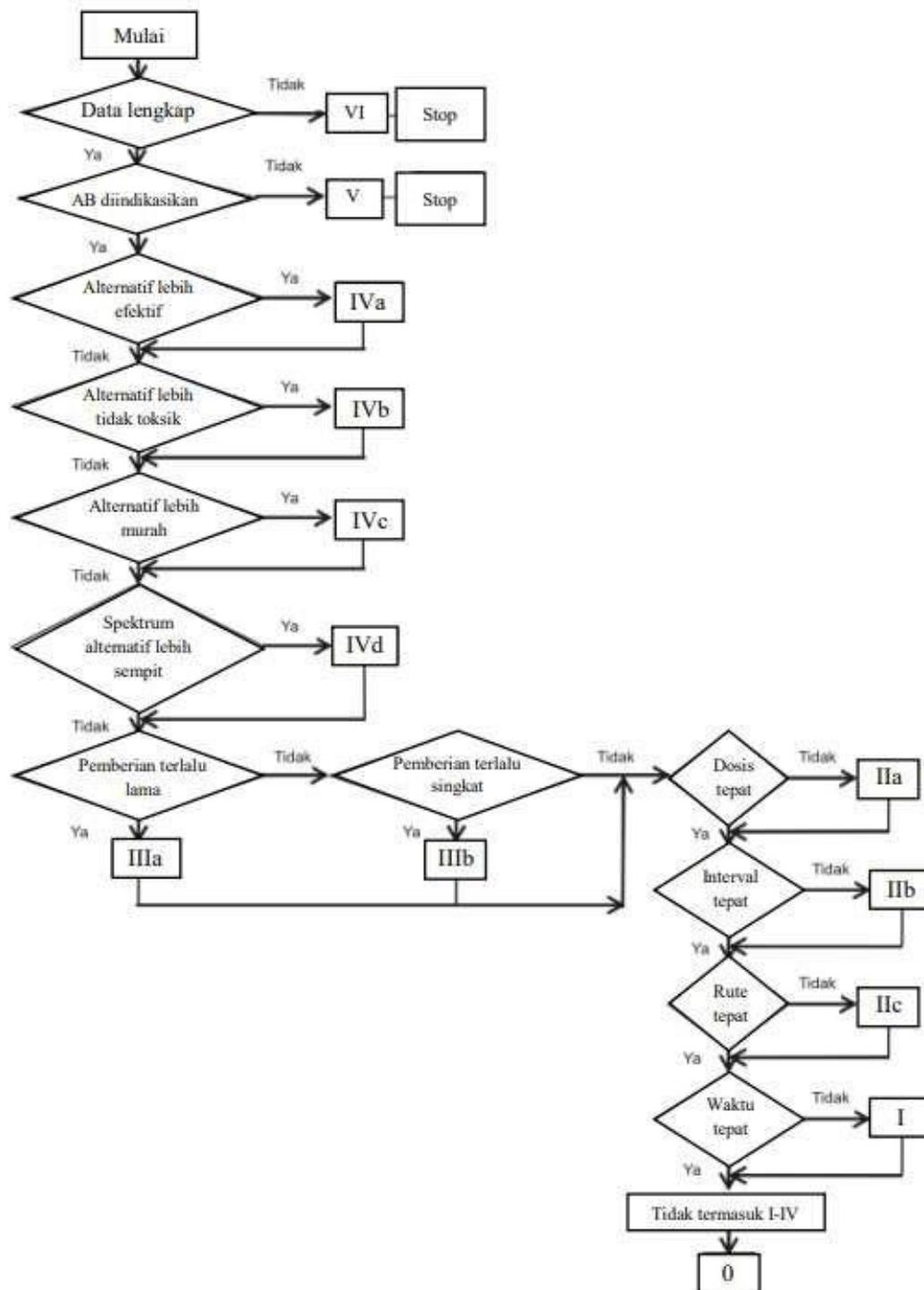
2.2. Metode Gyssen

Teknik kualitatif untuk menilai penggunaan antibiotik secara menyeluruh adalah pendekatan Gyssens. Pasien yang tepat, indikasi, obat, dosis, cara dan lama pemberian, serta efek samping semuanya termasuk dalam penilaian ini. Semakin banyak orang yang menggunakan antibiotik secara ilegal dan tidak rasional, yang menyoroti pentingnya metode Gyssens. Untuk mengurangi resistensi antibiotik dan meningkatkan kualitas pengobatan, metode ini berupaya menjamin penggunaan antibiotik yang tepat dan efisien (23). Untuk menentukan apakah penggunaan antibiotik masuk akal (kategori 0) atau tidak rasional (kategori I-IV), metode Gyssen untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik mencari tren (24). Metode gyssen mengevaluasi penggunaan antibiotik dengan menggolongkan menjadi 6 kategori, yaitu:

1. Kategori 0 dinyatakan penggunaan antibiotiknya rasional dan tepat (tidak termasuk kategori I sampai VI)
2. Kategori I (waktu pemberian tidak tepat)
3. Kategori IIa (dosis pemberian dari penggunaan tidak tepat)
 - a. Kategori IIb (interval pemberian dari penggunaan tidak)
 - b. Kategori IIc (cara pemberian dari penggunaan tidak tepat)
4. Kategori IIIa (penggunaan tidak tepat karena terlalu panjang pemberiannya)
 - a. kategori IIIb (penggunaan tidak tepat karena terlalu singkat pemberiannya)
5. Kategori IVa (penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih efektif)
 - a. Kategori IVb (penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih aman)
 - b. Kategori IVc (penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih murah)
 - c. kategori IVd (penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit)

6. Kategori V (penggunaan tidak tepat karena tidak sesuai indikasi)
7. Kategori VI (penggunaan tidak tepat karena catatan rekam medis tidak lengkap untuk dievaluasi) (25)

Alur metode gyssen :



Gambar 2 Diagram Gyssens (Meer dan Gyssens, 2001)

Tabel 1 Kategori Hasil Evaluasi Antibiotik Berdasarkan Metode Gyssens

(Kemenkes RI, 2011)

Kategori	Keterangan
0	Penggunaan antibiotik tepat atau bijak
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
IIa	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
IIb	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval
IIc	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute
IIIa	Penggunaan antibiotik terlalu lama
IIIb	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
IVa	Ada antibiotik lain yang lebih efektif
IVb	Ada antibiotik lain yang lebih aman/kurang toksik
IVc	Ada antibiotik lain yang lebih murah
IVd	Penggunaan antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit
V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
VI	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

2.3. Pneumonia

2.3.1. Definisi

Infeksi bakteri, virus, atau jamur dapat menyebabkan infeksi jaringan paru-paru akut (stroke iskemik) (27). Pneumonia di bagi menjadi 2 oleh CDC berdasarkan tempat tertular penderita, yaitu *community-acquired pneumonia* (CAP) penderita yang terkena pneumonia di komunitas (bukan di rumah sakit), dan *healthcare-associated pneumonia* (HAP) penderita yang terkena pneumonia selama perawatan atau setelah perawatan di fasilitas kesehatan (1).

2.3.2. Epidemiologi

Menurut Riskesdas Indonesia kejadian pneumonia pada tahun 2018 meningkat pada kelompok usia lebih dari 55 tahun mencapai 2,5%-3,0%. WHO melaporkan pada tahun 2019 di Indonesia, sebanyak 740.180 jiwa atau 14% seluruh kematian anak dibawah usia 5 tahun disebabkan oleh pneumonia (3).

2.3.3. Etiologi

a. *Community-Acquired Pneumonia*

- **Karena bakteri** : *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus Grup A*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* dan bakteri gram negative aerobik dan anaerobik lainnya
- **Karena virus** : Influenza, parainfluenza dan adenovirus
- **Karena jamur** : Histoplasma, Blastomyces, dan Coccidioides.

b. *Hospital-Acquired Pneumonia*

- **Karena bakteri** : gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Enterobacter sp* dan gram positif seperti *Staphylococcus aureus* (28).

2.3.4. Patofisiologi

Proses terjadinya pneumonia adalah karena adanya invasi dan proliferasi dari patogen di jaringan parenkim paru. Walaupun penyebaran infeksi melalui pembuluh darah jarang terjadi, namun dapat menyebabkan pneumonia jika tempat terinfeksi berdekatan dengan organ paru, seperti endocarditis atau translokasi bakteri perut ke darah. Jalur yang paling sering menjadi tempat masuknya mikroorganisme yaitu melalui saluran pernafasan. Tetapan udara yang terpapar mikroorganisme dapat terhirup oleh manusia lalu masuk ke saluran pernafasan dan menginfeksi jaringan parenkim paru (29). Mikroorganisme yang masuk ke saluran pernafasan dianggap benda asing oleh sel imun di paru yaitu makrofag dan memicu reaksi inflamasi. Makrofag menelan mikroorganisme tersebut lalu memicu sitokin seperti TNF-a, IL-8, dan IL-1 untuk memanggil sel neutrophil ke tempat yang terinfeksi. Reaksi inflamasi ini menyebabkan terjadinya peradangan pada parenkim paru sehingga kapiler menjadi bocor dan membentuk eksudat (28).

2.3.5. Manifestasi Klinis

Ketika seseorang menderita pneumonia, mereka mungkin memiliki sejumlah gejala khas, termasuk; Demam, menggigil, batuk dengan dahak berwarna kuning seperti nanah, dyspnea, nyeri dada pleuritik, dan penurunan berat badan. Dapat dilakukan penilaian skoring CURB-65 pada pemeriksaan fisik. Skoring CURB-65 perlu dilakukan untuk menentukan akan dilakukan rawat inap atau rawat jalan dengan cara pemberian skor 1 pada setiap skor yang dinilai. skoring CURB-65 adalah singkatan dari:

C : *Confusion* atau disorientasi

U : Urea >7 mmol/L atau setara *blood urea nitrogen* (BUN) >20 mg/dL

R : *Respiratory rate* (laju pernapasan) 30 x/menit atau lebih

B : *Blood pressure* (tekanan darah) sistolik <90 mmHg atau diastolik <60 mmHg

65 : usia 65 tahun ke atas

Jika skor 0-1 direkomendasikan untuk rawat, jika skor 2 direkomendasikan untuk rawat jalan tetapi diawasi oleh supervisi, jika skor 3 atau lebih direkomendasikan untuk rawat inap dan jika pada skor 4-5 dapat dipertimbangkan untuk rawat di ruang perawatan intensif (ICU) (20).

2.3.6. Tatalaksana

Penanganan pneumonia untuk rawat jalan adalah monoterapi dengan makrolida (eritromisin, azitromisin, atau klaritromisin) atau doksisisiklin. Bagi penderita yang nilai skor CURB-65 lebih atau sama dari 2 direkomendasikan untuk rawat inap dan diberikan monoterapi fluorokuinolon inhalasi atau terapi kombinasi dengan betalaktam (cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin-sulbactam, atau ertapenem) dan makrolida adalah pilihan yang direkomendasikan untuk pengaturan perawatan non-intensif (20).

2.4. Stroke Iskemik

2.4.1. Definisi

Penyebab utama kesakitan dan kematian di seluruh dunia, stroke iskemik, menyebabkan banyak orang mengalami gangguan yang menetap. Memahami etiologi, faktor predisposisi, dan pilihan pengobatan untuk stroke iskemik sangat penting untuk manajemen dan pencegahan yang efektif. Berkurangnya suplai darah ke otak menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan neurologis pada stroke iskemik, sejenis kecelakaan serebrovaskular (30).

2.4.2. Etiologi

Etiologi stroke iskemik multifactorial dan melibatkan berbagai mekanisme seperti trombosis, embolisme, dan hipoperfusi, Appelros et al pada

tahun 2009 menyatakan tentang perbedaan gender dalam epidemiologi stroke dan menyoroti peran faktor risiko termasuk hipertensi, diabetes, merokok, dan dislipidemia, dalam pengembangan stroke iskemik. Beberapa faktor predisposisi meningkatkan risiko stroke iskemik yakni:

- a. Umur
- b. Jenis kelamin
- c. Suku
- d. Komorbid seperti fibrilasi atrial, hipertensi, dan diabetes (32).

2.4.3. Tatalaksana

Tatalaksana stroke iskemik difokuskan untuk memulihkan aliran darah ke daerah yang terkena dan mencegah kerusakan lebih lanjut. Terapi trombolitik dengan aktivator plasminogen jaringan (tPA) merupakan pilihan pengobatan yang banyak digunakan untuk pasien stroke iskemik (33).

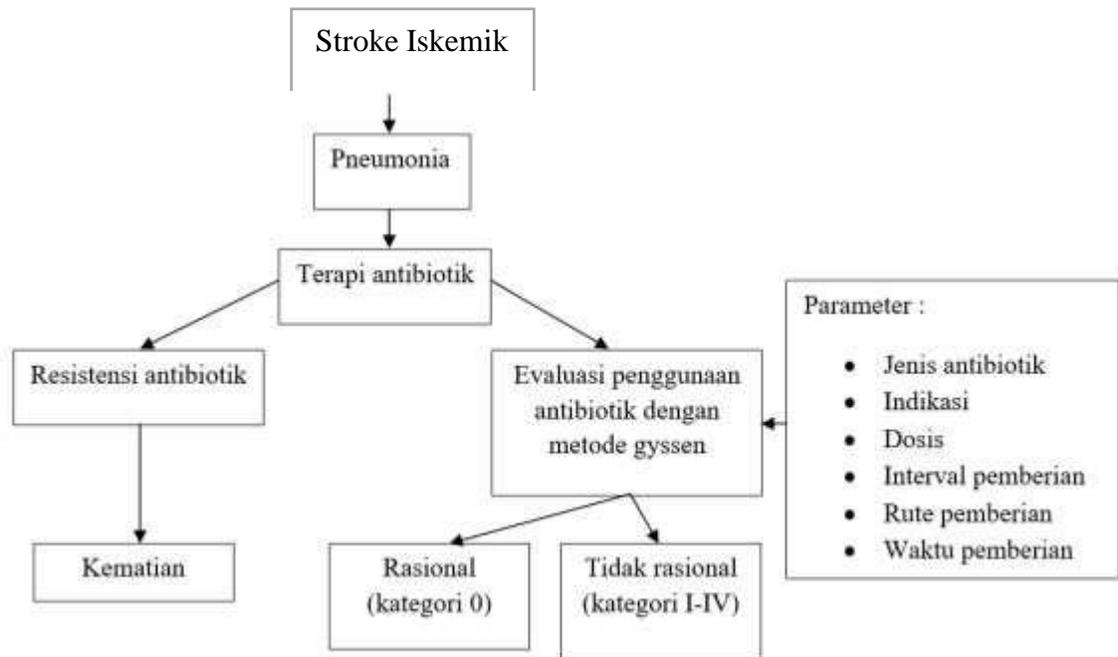
2.4.4. Pneumonia pada Stroke Iskemik

Pneumonia merupakan komplikasi umum pada pasien dengan stroke iskemik dan dapat secara signifikan mempengaruhi tatalaksana pada pasien. Etiologi pneumonia yang terkait dengan stroke iskemik dipengaruhi beberapa faktor. Hoffmann et al pada tahun 2017 melakukan penelitian PREDICT, yang menyoroti peran immunosupresan dan disfagia yang disebabkan oleh stroke sebagai faktor penentu terjadinya pneumonia yang terkait dengan stroke. Penggunaan immunosupresan dan disfagia berperan pada peningkatan kerentanan pneumonia pada pasien stroke (35) Faktor lain seperti merokok, asupan alkohol, stroke hemoragik, dan intubasi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko pneumonia pada pasien stroke (36).

Pengobatan pneumonia yang terkait dengan stroke iskemik melibatkan pendekatan multidisiplin. Castillo et al pada tahun 2017 mengidentifikasi faktor risiko pneumonia pada pasien stroke akut dan menekankan pentingnya intervensi awal dan manajemen pada faktor risiko. Gaspari et al pada tahun 2019 menyoroti dampak komplikasi yang dapat dicegah, termasuk pneumonia

dan infeksi saluran kemih, pada lama perawatan di rumah sakit pada pasien stroke. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan intervensi terapeutik digunakan untuk membantu pemulihan dan mengurangi komplikasi pada stroke iskemik. Menurut Ge et al pada tahun 2021 penggunaan ambroxol untuk mengatur glukocerebrosidase dan mendorong diferensiasi sel induk saraf menjadi neuron, sehingga berpotensi mengurangi risiko komplikasi seperti pneumonia. Strategi pencegahan juga sangat penting dalam mengurangi insiden pneumonia pada pasien dengan stroke iskemik. Grossmann et al pada tahun 2021 mengamati mekanisme, faktor risiko, manajemen, dan pencegahan pneumonia yang terkait dengan stroke dan menekankan pentingnya identifikasi awal dan manajemen faktor risiko, seperti disfagia dan imuno, untuk mencegah pneumonia pada pasien stroke.

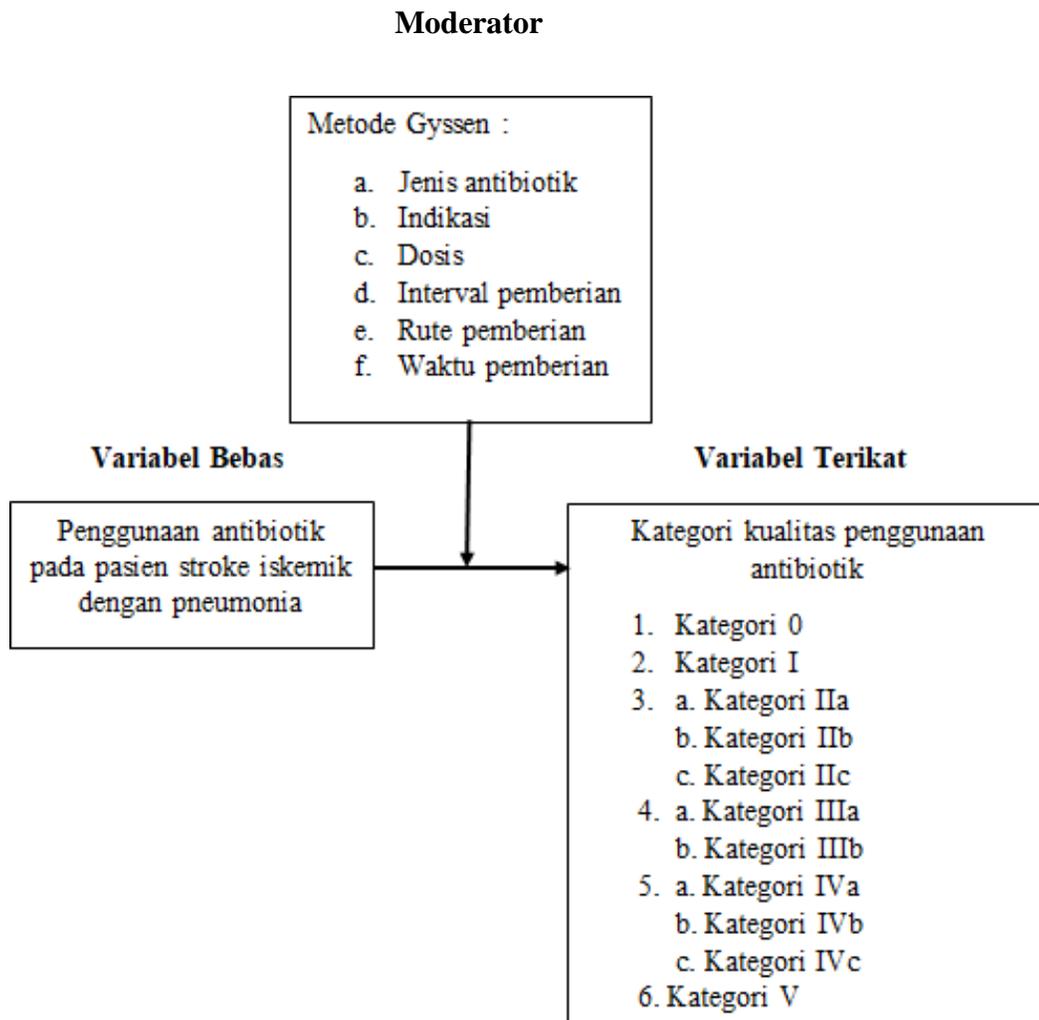
2.5. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

Seperti yang telah dijelaskan dalam kerangka teori sebelumnya, pasien pneumonia merupakan partisipan penting dalam penelitian ini. Salah satu obat yang digunakan untuk mengobati pneumonia adalah antibiotik. Penggunaan antibiotik dipengaruhi oleh beberapa variabel, seperti jenis antibiotik, kombinasi obat, dosis ideal, riwayat pasien, interval pemberian, dan waktu pemberian. Penyalahgunaan antibiotik dapat meningkatkan risiko resistensi antibiotik. Cara yang mungkin untuk mengatasi hal ini adalah dengan mengevaluasi jumlah dan kualitas penggunaan antibiotik. Metode Defined Daily Doses (DDD) digunakan untuk menilai kuantitas, sedangkan metode Gyssens digunakan untuk mengevaluasi kualitas, dengan hasil irasional (kategori I-VI) dan rasional (kategori 0).

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

Sesuai dengan kerangka kerja konseptual yang disebutkan di atas, variabel independen dalam penelitian ini adalah tingkat persepsian antibiotik oleh pasien yang menderita stroke iskemik yang mengalami pneumonia. Sebagai variabel dependen, kualitas penggunaan antibiotik diukur. Jenis antibiotik, indikasi resep, dosis, durasi, interval antara dosis, metode dan waktu pemberian, dan variabel lain yang mempengaruhi variabel dependen diidentifikasi dengan menggunakan teknik Gyssen.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik, studi ini menggunakan penelitian observasional deskriptif, tidak ada pengobatan atau intervensi langsung yang diberikan kepada subjek penelitian. Pengamatan lapangan digunakan untuk menyelidiki suatu masalah atau keadaan, yang semata-mata dideskripsikan dalam penelitian ini. Dalam penelitian ini, semua pasien pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Timur yang dirawat dengan stroke iskemik antara Januari 2023 dan Juni 2023 dievaluasi penggunaan antibiotiknya. Data rekam medis dan sumber informasi sekunder dari pasien yang dirawat dengan stroke iskemik dengan pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Timur antara Januari 2023 dan Juni 2023 digunakan dalam penelitian ini. Selain penilaian kualitatif terhadap efektivitas penggunaan antibiotik, studi literatur tentang teknik Gyssens juga dilakukan.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta Timur.

3.2.2. Waktu Penelitian

Waktu penelitian dimulai bulan Januari Sampai dengan Juni 2023

3.3. Subjek Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh rekam medis pasien stroke iskemik dengan pneumonia yang menerima terapi antibiotik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta Timur pada periode Januari 2023-Juni 2023.

3.3.2. Sampel

Pengambilan sampel secara sengaja dengan teknik *purposive sampling* digunakan dalam penelitian ini untuk menentukan ukuran sampel, dan ini termasuk memilih partisipan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hal ini dilakukan sesuai dengan tujuan penelitian dan untuk mendapatkan sampel yang representatif.

3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1. Kriteria Inklusi

Pasien stroke iskemik dengan pneumonia yang berusia > 18 tahun yang dirawat dengan stroke iskemik dan mengalami pneumonia serta mendapatkan antibiotik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta Timur pada periode Januari 2023-Juni 2023.

3.4.2. Kriteria Eksklusi

Pasien stroke iskemik dengan pneumonia yang berusia < 18 tahun.

3.5. Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

3.5.1. Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah menggunakan rumus estimasi proporsi sampel presisi mutlak.

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Keterangan :

P = Estimasi proporsi

d = presisi/simpangan mutlak (10%)

z = nilai z pada derajat kepercayaan $1 - \alpha/2$ (1,96)

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,84 \times 0,16}{(10\%)^2}$$

$$n = \frac{0,51631104}{0,01}$$

$$n = 51,631104$$

$$n = 52 + 10\%$$

$$n = 58 \text{ orang}$$

3.5.2. Teknik Pengambilan Sampel

Untuk mencapai tujuan penelitian, digunakan metode yang dikenal sebagai *purposeful sampling*, di mana peneliti secara sengaja memilih orang-orang yang mereka anggap memiliki data yang cukup relevan dan memadai. Dengan menggunakan metode ini, peneliti dapat memperoleh informasi yang rinci dari sumber yang dapat dipercaya, sehingga hasil penelitian menjadi lebih akurat dan konsisten (39).

3.6. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.6.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah penggunaan terapi antibiotik pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta Timur

3.6.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kategori kualitas penggunaan antibiotik pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta Timur

3.6.3. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel bebas					
Penggunaan Antibiotik pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia	Temuan dari penilaian/evaluasi penggunaan antibiotik menggunakan diagram Gyssens	Observasi dan analitik pada rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat (kategori 0) 2.Tidak tepat (kategori I-IV)	Ordinal
Variabel Terikat					
Indikasi	Antibiotik yang berbeda diberikan tergantung pada jenis dan tingkat keparahan infeksi yang didapat.	Observasi rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat indikasi 2.Tidak tepat indikasi	Nominal
Dosis	Dosis /takaran maksimum obat yang dapat diminum pasien untuk mendapatkan hasil terapi yang diinginkan	Observasi rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat dosis 2.Tidak tepat dosis	Nominal
Durasi Pemberian	Jumlah waktu/durasi waktu pasien mendapatkan pengobatan	Observasi rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat 2.Tidak tepat	Nominal

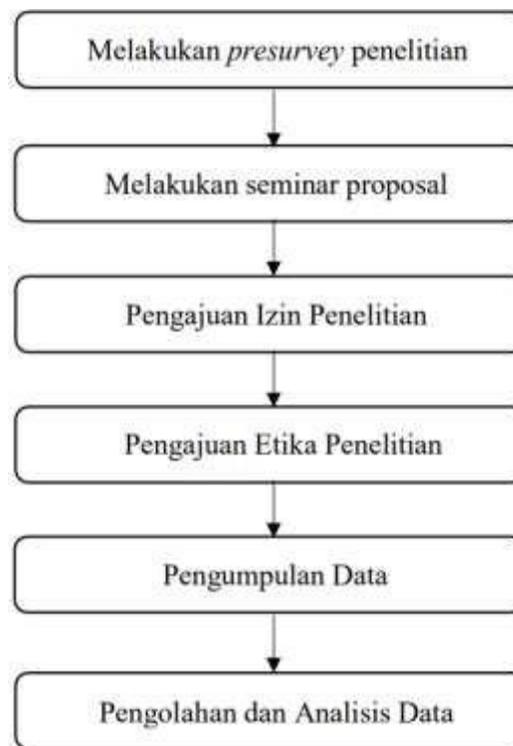
	antibiotik, atau secara bergantian, durasi terapi antibiotik.				
Interval Pemberian	Jarak waktu antar pemberian antibiotik	Observasi rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat 2.Tidak tepat	Nominal
Rute Pemberian	Rute oral, intravena, dan lainnya, yang digunakan untuk memasukkan antibiotik ke dalam tubuh.	Observasi rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat 2.Tidak tepat	Nominal
Waktu Pemberian	Jadwal pemberian obat.	Observasi rekam medis	Metode Gyssens	1.Tepat 2.Tidak tepat	Nominal

3.7. Teknik Pengumpulan Data

Sebuah penelitian dilakukan di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) di Jakarta Timur, di mana data diperoleh dari rekam medis pasien yang telah didiagnosis dengan stroke iskemik dengan pneumonia. Informasi yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah:

- a. Klasifikasi data rekam medis pasien ditentukan oleh kriteria inklusi yang telah ditentukan.
- b. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi justifikasi penggunaan antibiotik melalui metodologi Gyssens.

3.8. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

Penelitian ini mengikuti alur yang sistematis. Pertama, dilakukan pra-survei untuk mendapatkan gambaran awal data penelitian. Kemudian, proposal penelitian disusun dan diseminarkan untuk mendapatkan masukan dan saran. Setelah disetujui, izin penelitian dan etika penelitian diajukan. Data dikumpulkan dari rekam medis di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta Timur. Tahap akhir adalah pengolahan dan analisis data, penyusunan laporan, dan finalisasi skripsi.

3.9. Teknik Analisis Data

Metodologi kualitatif dan deskriptif digunakan dalam proses analisis data. Informasi dari rekam medis, seperti jenis, indikasi, dosis, durasi, rute pemberian, dan waktu terapi antibiotik, dikarakterisasi dengan menggunakan analisis deskriptif. Alasan penggunaan antibiotik dinilai dengan menggunakan

pendekatan Gyssens dan literatur yang dapat dipercaya. Proporsi terapi antibiotik yang tepat ditampilkan dalam sebuah tabel untuk menunjukkan hasilnya.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

Jumlah pasien rawat inap stroke iskemik dengan pneumonia yang masuk dalam penelitian sebanyak 58 pasien. Sebanyak 58 pasien rawat inap dengan pneumonia yang menerima perawatan untuk stroke iskemik diikutsertakan dalam penelitian ini. Tabel 3 menampilkan karakteristik penderita pneumonia. Menurut statistik, ada lebih banyak pasien laki-laki (67,2%) daripada pasien perempuan (32,8%). Rentang usia individu berikut ini memiliki pneumonia dengan stroke iskemik: 1,7% pasien berusia di bawah 45 tahun, 34,5% pra-lansia, pasien berusia 60-69 tahun mewakili lansia muda, pasien berusia 70-79 tahun mewakili lansia madya, dan pasien berusia 80-89 tahun mewakili lansia tua. Lama rawat inap pasien di rumah sakit dihitung sejak tanggal masuk hingga tanggal keluar, terlepas dari apakah pasien meninggal atau keputusan pihak rumah sakit yang memintanya. Dalam penelitian ini, 74,1% pasien stroke iskemik dengan pneumonia tinggal kurang dari 14 hari, sedangkan 25,9% pasien tinggal lebih dari 14 hari. Enam hari adalah masa rawat terpendek, sedangkan 46 hari adalah yang terpanjang. Setelah stroke iskemik, pasien pneumonia lebih mungkin (81%) dirawat di ruang rawat inap daripada dirawat di unit perawatan kritis (19%) dan membutuhkan ventilator. Penelitian menunjukkan bahwa di antara pasien stroke iskemik rawat inap dengan pneumonia, mayoritas dipulangkan dari rumah sakit (70,7%), meninggal (25,9%), dan memutuskan untuk dipulangkan (3,4%).

Tabel 3. Karakteristik Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Pneumonia di RS PON

Karakteristik		Jumlah (n=58)	Persentase (n=100%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	39	67.2
	Perempuan	19	32.8
Usia	< 45 tahun	1	1.7
	45-59 tahun	20	34.5
	60-69 tahun	22	37.9
	70-79 tahun	15	19.0
	80 tahun	4	6.9
Lama Rawat Inap	≤14 hari	43	74.1
	>14 hari	15	25.9
Penggunaan	Ya	11	19
Ventilator	Tidak	47	81
Luaran	Atas Permintaan	2	3.4
	Sendiri		
	Pulang	41	70.7
	Meninggal	15	25.9

Penelitian ini menganalisis profil penggunaan antibiotik pada 58 pasien stroke iskemik dengan pneumonia. Data dikumpulkan dari 155 antibiotik yang tercatat dalam rekam medis pasien. Profil penggunaan antibiotik lainnya dapat dilihat pada Tabel 4. Hasilnya menunjukkan bahwa antibiotik levofloksasin dari golongan fluorokuinolon adalah jenis antibiotik yang paling banyak digunakan (30,3%); ampicilin-sulbaktam golongan penisilin dengan *beta laktamase inhibitor* (17.4%); sefepim golongan sefalosporin generasi ke-4 (9.6%); sefotaksim golongan sefalosporin generasi ke-3 (7.7%); seftriakson golongan sefalosporin generasi ke-3 (7.1%); sefoperazon golongan sefalosporin generasi ke-3 (5.8%); amikasin golongan aminoglikosida (5.8%); moksifloksasin

golongan fluorokuinolon (4.5%); gentamisin golongan aminoglikosida (4.5%); meropenem golongan karbapenem (1.9%); sefiksिम golongan sefalosporin generasi ke-3 (1.3%); kotrimoksazol golongan sulfonamid (1.3%); sefoperazon kombinasi sulbaktam (1.3%); azitromisin golongan makrolida (0.6%); dan kloramfenikol (0.6%). Dari 58 pasien, 14 pasien diberikan monoterapi (24.1%) dan 44 pasien diberikan terapi kombinasi (75.9%).

Tabel 4. Antibiotik yang Diberikan pada Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Pneumonia di RS PON

Golongan	Jenis Antibiotik	Jumlah (n=155)	Persentase (n=100%)
Sefalosporin generasi ke-3	Seftriakson	11	7.1
	Sefoperazon	9	5.8
	Sefiksिम	2	1.3
	Sefotaksim	12	7.7
Sefalosporin generasi ke-4	Sefepim	15	9.6
Kloramfenikol	Kloramfenikol	1	0.6
Karbapenem	Meropenem	3	1.9
Pensilin + <i>Beta</i> <i>laktam inhibitor</i>	Ampisilin-Sulbaktam	27	17.4
Fluorokuinolon	Levofloksasin	47	30.3
	Moksifloksasin	7	4.5
Aminoglikosida	Gentamisin	7	4.5
	Amikasin	9	5.8
Sulfonamid	Kotrimoksazol	2	1.3
Makrolida	Azitromisin	1	0.6
Sefalosporin generasi ke-3 +	Sefoperazon kombinasi sulbaktam	2	1.3

Beta laktam inhibitor		
Total Antibiotik	155	100

Dengan menggunakan pendekatan Gyssens, penilaian kualitatif terhadap penggunaan antibiotik pada pasien stroke iskemik yang mengalami pneumonia dilakukan. Hasilnya menunjukkan bahwa 84,5% penggunaan antibiotik tergolong rasional (Gyssen 0), 5,8% terlalu lama (>14 hari, Gyssen IIIa), dan 9,6% terlalu singkat (<3 hari, Gyssen IIIb). Kategori yang tidak memiliki kasus adalah IVa (efikasi lebih tinggi), IVb (keamanan), IVc (biaya lebih rendah), V (tidak ada indikasi), VI (data tidak lengkap), dan IIa (dosis yang salah), IIb (interval pemberian yang tidak tepat), dan IIc (rute pemberian yang tidak tepat). Tabel 5 menampilkan temuan-temuan penilaian yang komprehensif.

Tabel 5. Hasil Evaluasi Gyssen Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik dengan Pneumonia di RS PON

Kategori Gyssens		Jumlah antibiotik (n=155)	Persentase (n=100%)
VI	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi	0	0
V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik	0	0
Iva	Ada antibiotik lain yang lebih efektif	0	0
Ivb	Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman	0	0
Ivc	Ada antibiotik lain yang lebih murah	0	0

Ivd	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit	0	0
IIIa	Penggunaan antibiotik terlalu lama	9	5.8
IIIb	Penggunaan antibiotik terlalu singkat	15	9.7
Iia	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis	0	0
Iib	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian	0	0
Iic	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian	0	0
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu	0	0
0	Penggunaan antibiotik tepat/bijak	131	84.5
Total Kasus		155	100

4.2. Pembahasan

4.2.1. Demografi Pasien Stroke Iskemik dengan Pneumonia

Disfagia, atau kesulitan menelan, merupakan komplikasi umum stroke yang dapat meningkatkan risiko pneumonia. Pasien stroke dengan cedera neurologis sering kali memiliki refleks menelan yang lemah, sehingga rentan mengalami aspirasi, yaitu masuknya makanan atau minuman ke saluran pernapasan. Pemasangan tabung endotrakeal dapat membantu melindungi dari aspirasi dalam jumlah besar, namun tidak sepenuhnya menghilangkan risikonya. Tabung endotrakeal dapat mengganggu mekanisme pertahanan normal seperti batuk, dan meningkatkan kemungkinan pneumonia terkait ventilator. Batuk adalah mekanisme penting untuk membersihkan saluran pernapasan dan mencegah pneumonia. Melemahnya refleks batuk dan gangguan menelan, seperti yang sering terjadi pada pasien disfagia pasca

stroke, dapat meningkatkan risiko pneumonia aspirasi. Penelitian prospektif oleh Nakajoh et al. pada tahun 2000 menunjukkan bahwa kombinasi melemahnya refleks menelan dan batuk merupakan penanda penting bagi peningkatan risiko pneumonia pada pasien disfagia pasca stroke (40) (41).

Penelitian ini menemukan bahwa individu berusia 60-69 tahun menyumbang 37,9% dari semua pasien stroke iskemik dengan pneumonia. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya oleh Wibowo et al pada tahun 2018 dan Ritonga et al. pada tahun 2019, yang menemukan bahwa frekuensi pneumonia terbesar terlihat pada pasien stroke iskemik yang berusia 59-69 tahun dan ≥ 60 tahun. Perbedaan kategori usia dan kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini dapat menjelaskan perbedaan rentang usia antara penelitian ini dan penelitian lainnya. Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko pneumonia pada individu yang lebih tua pada pasien stroke iskemik. Hal ini berkaitan dengan bagaimana perubahan anatomi dan fungsional paru, seperti penurunan kepadatan kapiler per alveolus, perubahan ikatan silang matriks, penurunan lebar bronkiolus, dan gangguan serta hilangnya serat elastin, telah mempengaruhi penurunan struktural dan fungsional sistem pernapasan (43).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pria (67,2%) lebih berisiko terkena pneumonia dibandingkan wanita (32,8%) pada pasien stroke iskemik. Temuan ini sejalan dengan penelitian Ritonga et al. pada tahun 2019 dan Muhafidzah et al. pada tahun 2019 yang menemukan bahwa pria lebih banyak mengalami pneumonia pasca stroke iskemik. Peningkatan risiko pada pria diduga terkait dengan hormon androgen dihidrotestosteron (DHT) yang memperberat kondisi immunosupresi setelah cedera otak akibat stroke (42). Faktor lain yang meningkatkan risiko pneumonia pada pria adalah kebiasaan merokok. Konsumsi rokok dan zat patogen lainnya pada pria telah terbukti menurunkan daya tahan tubuh, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi pneumonia (43).

4.2.2. Jenis Antibiotik yang Digunakan

Antibiotik yang paling sering diberikan pada pasien dengan pneumonia setelah stroke iskemik adalah levofloksasin, fluoroquinolon (30,3%), diikuti oleh ampisilin-sulbaktam, penisilin dan penghambat betalaktam (17,4%). Cefepime, sefalosporin generasi keempat, menyumbang 9,6% dari semua antibiotik yang digunakan. Sefotaksim dan seftriakson, sefalosporin generasi ketiga, berada di urutan kedua dan ketiga, masing-masing sebesar 7,7% dan 7,1%; sefoperazon golongan sefalosporin generasi ke-3 (5.8%); amikasin golongan aminoglikosida (5.8%); moksifloksasin golongan fluorokuinolon (4.5%); gentamisin golongan aminoglikosida (4.5%); meropenem golongan karbapenem (1.9%); sefiksim golongan sefalosporin generasi ke-3 (1.3%); kotrimoksazol golongan sulfonamid (1.3%); sefoperazon kombinasi sulbaktam (1.3%); azitromisin golongan makrolida (0.6%); dan kloramfenikol (0.6%).

Pada *systematic review* yang dilakukan terbaru ini, pilihan antibiotik yang digunakan untuk mengobati SAP tercatat hanya di empat studi dan ditentukan oleh kebijakan rumah sakit. Antibiotik yang umumnya digunakan adalah antibiotik betalaktam (termasuk ureidopenisilin dan sefalosporin generasi ke-2 / ke-3), dengan atau tanpa beta laktamase inhibitor dan fluoroquinolon generasi ke-2 / ke-3 dan selalu dimulai sebelum mengetahui sensitivitas antibiotik. Diperoleh kesepakatan bahwa tidak ada informasi yang cukup untuk merekomendasikan antibiotik tertentu atau kelas antibiotik tertentu untuk pengobatan SAP. Penisilin ditambah dengan beta laktam inhibitor lebih diutamakan oleh sebagian besar kelompok untuk pasien dengan SAP, pneumonia aspirasi, dan pneumonia komplikasi dari stroke. Pilihan antibiotik empiris untuk SAP dini biasanya dapat termasuk betalaktam dan makrolida atau fluoroquinolon. Pilihan terapi antibiotik empiris awal untuk SAP lanjut umumnya termasuk betalaktam (misalnya penisilin ditambah beta laktamase inhibitor, sefalosporin generasi ke-3 atau ke-4, monobaktam), fluoroquinolon, atau aminoglikosida. Pola kuman di rumah sakit setempat harus

dipertimbangkan saat menentukan terapi empiris yang tepat. Terapi antibiotik diberikan setidaknya selama 7 hari dengan memperhatikan respon klinis, hasil laboratorium terhadap biomarker infeksi dan hasil radiologi (44).

SAP sebagian besar terkait dengan bakteri basil Gram negatif aerobik (misalnya, *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*) dan bakteri kokus Gram positif (misalnya, *Staphylococcus spp.*). Spektrum antibiotik betalaktam bervariasi, penisilin ditambah betalaktam inhibitor dan sefalosporin generasi ke-3 secara keseluruhan sebanding meskipun ada perbedaan cakupan bakteri *Pseudomonas spp.* Sebaliknya, makrolida aktif melawan bakteri Gram positif (misalnya, *Streptococcus pneumoniae*), dengan aktivitas terbatas terhadap bakteri Gram negatif. Makrolida memiliki efek sinergis jika dikombinasikan dengan antibiotik betalaktam yang mungkin relevan dalam pengobatan SAP. (45) Pada pelayanan stroke unit, pemberian antibiotik sebanyak 98% secara intravena pada kasus SAP. Pemberian sefalosporin generasi ke 3 sebanyak 60%, aminopenisilin/betalaktam inhibitor 51% dan asil aminopenisilin/betalaktam inhibitor 46% merupakan golongan antibiotik lini pertama yang digunakan sebagai monoterapi 58%. Pemilihan terapi kombinasi antibiotik sebanyak 42% pada unit stroke sebagai terapi awal pada SAP dengan menggunakan sefalosporin generasi ke-3 dikombinasikan dengan makrolid (24%) atau metronidazol (20%). Durasi pengobatan antibiotik telah ditentukan oleh SOP di 37 Stroke unit (45%) dengan rata-rata 8 hari (SD 2). Sebagian kecil stroke unit (5%) menggunakan pengobatan antibiotik profilaksis tergantung pada tingkat keparahan stroke (46).

4.2.3. Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik

84,5 persen dari penggunaan antibiotik adalah rasional (kategori Gyssen 0), menurut analisis yang dilakukan di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta timur pada 155 kasus resep antibiotik pada 58 pasien rawat inap dengan pneumonia dan stroke iskemik. Konsumsi antibiotik yang melebihi 14 hari terdapat pada 5,8% pasien (kategori IIIa), sedangkan kurang

dari 3 hari terdapat pada 9,7% kasus (kategori IIIb). Tidak ada kasus untuk IVa (antibiotik lain lebih efektif), IVb (antibiotik lain lebih tidak toksik/lebih aman), IVc (antibiotik lain lebih murah), V (tidak ada indikasi), VI (data rekam medik tidak lengkap), IIa (dosis tidak tepat), IIb (interval pemberian tidak tepat), dan IIc (cara/rute pemberian tidak tepat).

Kategori VI (data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi)

Mungkin akan sulit untuk memutuskan apakah penggunaan antibiotik diperlukan ketika data rekam medis tidak lengkap, seperti halaman yang hilang atau kasus pneumonia yang tidak diobati. Untuk mengevaluasi total penggunaan antibiotik menggunakan kategori Gyssens, diperlukan data rekam medis yang lengkap. Pasien dengan pneumonia yang rekam medisnya mencakup informasi diharuskan untuk memenuhi semua standar Gyssens, yang meliputi penyediaan informasi pasien lebih banyak dan memberikan pembenaran untuk resep antibiotik serta rincian tentang dosis, waktu, interval, dan durasi pengobatan. Karena semua 155 kasus penggunaan antibiotik memiliki data yang lengkap dan tidak ada yang termasuk dalam kategori VI (data rekam medis tidak lengkap), maka kategori V Gyssens dapat dievaluasi.

Kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotik)

Karena kondisi klinis pasien dan lama rawat inap pasien tidak sesuai dengan penggunaan antibiotik, maka pasien kategori V tidak direkomendasikan untuk mendapatkannya. Kondisi pasien, temuan tes laboratorium, diagnosis dokter, dan tanda-tanda vital yang dicatat dalam berkas medis menjadi pertimbangan saat mengevaluasi indikasi. Karena tidak ada kejadian dalam kategori V di antara 155 sampel, analisis dilanjutkan ke kategori Gyssen IVa.

Kategori IVa (ada antibiotik lain yang lebih efektif)

Jika ada antibiotik yang lebih efektif daripada yang diberikan kepada pasien, maka antibiotik tersebut diklasifikasikan sebagai Kategori IVa. Untuk melakukan evaluasi, rejimen antibiotik pasien dibandingkan dengan rekomendasi pedoman. Dari 155 kasus, tidak ada kejadian pada kategori IVa, sehingga analisis dilanjutkan ke kelompok Gyssen IVb.

Kategori IVb (Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman)

Kategori IVb menunjukkan bahwa pasien dirawat dengan pengganti antibiotik yang tidak terlalu berbahaya. Ketika mengevaluasi keamanan antibiotik, kondisi klinis pasien serta hasil tes laboratorium (SGOT, SGPT, BUN, ureum, dan kreatinin) diperhitungkan. Selanjutnya, data ini dikontraskan dengan angka keamanan antibiotik yang disebutkan dalam pedoman. Karena tidak ada kasus dalam kategori IVb di antara 155 sampel, penyelidikan dilanjutkan ke kategori Gyssen IVc.

Kategori IVc (ada antibiotik lain yang lebih murah)

Menurut Kategori IVc, tergantung pada kondisi klinis pasien, pengobatan pneumonia dapat mencakup penggunaan berbagai macam antibiotik dengan biaya yang lebih rendah. Penilaian dapat dilakukan dengan membandingkan harga resep pasien untuk antibiotik dengan harga antibiotik yang disarankan dari rekomendasi. Rekomendasi tersebut tidak merekomendasikan untuk mengobati pneumonia dengan obat alternatif yang lebih murah dalam 155 kasus karena status klinis pasien. Pemberian antibiotik telah disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, sehingga evaluasi dilanjutkan ke kategori Gyssen IVd.

Kategori IVd (ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit)

Seberapa dekat temuan kultur pasien cocok dengan spektrum obat adalah elemen penting dalam Kategori IVd. Peresepan antibiotik diberikan

sebagai pengobatan empiris, oleh karena itu data kultur pasien tidak tersedia untuk investigasi ini. Penggunaan empiris antibiotik spektrum luas merupakan penekanan utama dari evaluasi kategori IVd. Hasilnya, tidak ada insiden yang termasuk dalam kategori IVd. Pedoman ini diikuti untuk meresepkan antibiotik spektrum luas seperti Cefoperazon, Ceftriaxone, Levofloxacin, Ampicillin-Sulbactam, dan Cefotaxime.

Kategori IIIa (penggunaan antibiotik terlalu lama) dan kategori III B (penggunaan antibiotik terlalu singkat)

Durasi terapi antibiotik dievaluasi berdasarkan kategori Gyssen IIIa (terlalu lama) dan IIIb (terlalu singkat). Lama pemberian antibiotik yang ideal mengacu pada guideline PDPI (2005), IDSA (2016), dan MIMS (2024). Dari 155 kasus, ditemukan 9 kasus (kategori IIIa) yang menggunakan antibiotik lebih dari 14 hari dan 15 kasus (kategori IIIb) yang menggunakan antibiotik kurang dari 3 hari. Dari 15 kasus penggunaan antibiotik yang terlalu singkat <3 hari, 8 kasus meninggal dunia (53.3%), dan 1 kasus (6.7%) pulang atas permintaan sendiri, oleh sebab itu penggunaan antibiotik dihentikan sebelum waktunya, namun 7 kasus lainnya (46.7%) dipulangkan. Dari 8 orang dengan 9 kasus penggunaan antibiotik yang terlalu lama >14 hari, terdapat 3 kasus dilakukannya tindakan trakeostomi sehingga setelah tindakan trakeostomi selesai dokter perlu memberikan antibiotik yang adekuat untuk mencegah infeksi, terdapat 3 kasus yang mengalami sepsis sehingga perlu diberikan terapi antibiotik yang lebih panjang dari rekomendasi *guideline*.

Kategori IIa (penggunaan antibiotik tidak tepat dosis)

Kategori IIa mengevaluasi apakah dosis antibiotik yang diresepkan berada dalam rentang dosis yang direkomendasikan dalam pedoman. Evaluasi dilakukan dengan membandingkan dosis antibiotik pasien (seperti yang tercatat di rekam medis) dengan jumlah yang direkomendasikan oleh

pedoman KEMENKES RI No. 28 tahun 2021, yang mengacu pada Pedoman Penggunaan Antibiotik (47). Dari 155 kasus, tidak ditemukan kasus yang termasuk kategori Iia, sehingga evaluasi dilanjutkan ke kategori Gyssen Iib.

Kategori Iib (penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian)

Fokus utama dari Kategori Iib adalah ketepatan interval pemberian antibiotik. Interval yang tidak tepat dapat menyebabkan kadar obat dalam darah tidak konsisten, menurunkan efektivitas, dan meningkatkan risiko resistensi mikroorganisme. Evaluasi dilakukan dengan membandingkan interval pengobatan antibiotik pasien dengan rekomendasi pedoman. Evaluasi dilanjutkan ke kategori Gyssen Iic karena tidak ada satu pun dari 155 kasus dalam kategori Iib yang memiliki contoh (43).

Kategori Iic (penggunaan antibiotik tidak tepat rute)

Keakuratan pemberian antibiotik dievaluasi oleh Kategori Iic. Rute yang menyimpang dari rekomendasi yang disarankan dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan obat. Evaluasi dilakukan dengan membandingkan teknik pemberian antibiotik yang diresepkan oleh pasien dengan rekomendasi pedoman. Pasien rawat inap dengan pneumonia direkomendasikan untuk mendapatkan pengobatan melalui rute parenteral intravena, menurut Pedoman Umum Penggunaan Mikroba RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Antibiotik parenteral direkomendasikan untuk infeksi sedang hingga berat, sedangkan antibiotik oral digunakan untuk infeksi ringan (48). Pemeriksaan kategori Iic menyatakan bahwa semua kasus penggunaan antibiotik lulus penilaian dan dikeluarkan dari kategori tersebut. Hal ini dikarenakan semua antibiotik diberikan secara oral dan parenteral melalui injeksi intravena sesuai dengan protokol untuk pasien pneumonia rawat inap di rumah sakit. Oleh karena itu, evaluasi dilanjutkan ke kategori Gyssen I untuk menilai ketepatan pemilihan antibiotik.

Kategori I (penggunaan antibiotik tidak tepat waktu)

Tidak ada satu pun contoh penggunaan antibiotik yang dievaluasi di bawah kategori I yang dinyatakan tidak tepat waktu. Hal ini menunjukkan bahwa waktu pemberian antibiotik pada semua pasien sesuai dengan interval yang direkomendasikan. Evaluasi dilanjutkan ke kategori Gyssen 0 untuk menilai ketepatan pemilihan antibiotik secara keseluruhan (43).

Kategori 0 (penggunaan antibiotik rasional)

Berdasarkan evaluasi kategori 0, mayoritas penggunaan antibiotik (84,5%) pada pasien stroke iskemik dengan pneumonia tergolong rasional atau bijak. Ini berarti bahwa antibiotik yang digunakan umumnya dibuat dengan baik, dengan harga yang terjangkau, dan sesuai dengan tujuan penggunaan dalam hal dosis, waktu, durasi, rute pemberian, dan indikasi. Antibiotik tersebut juga memiliki spektrum kerja yang sesuai dan sedikit toksisitas. Obat ini juga sebagian besar memenuhi persyaratan klinis pasien (43).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Temuan penelitian terhadap 58 rekam medis pasien stroke iskemik yang mengalami pneumonia dan 115 kasus penggunaan antibiotik yang memenuhi kriteria inklusi, yang dilakukan antara Januari 2023 hingga Juni 2023 di ruang rawat inap dan ruang unit perawatan intensif Rumah Sakit Pusat Otak Nasional, Jakarta Timur, menghasilkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Menurut demografi pasien dalam penelitian ini, 39 (67,2%) pasien adalah laki-laki, dan 22 (37,9%) termasuk dalam kelompok usia 60-69 tahun, yang dikenal sebagai lansia muda.
2. Evaluasi kualitatif menggunakan metode gyssen dalam penelitian ini menunjukkan mayoritas penggunaan antibiotik masuk ke dalam kategori gyssen 0 (penggunaan antibiotik rasional) sebanyak 131 kasus (84.5%), IIIa (penggunaan antibiotik terlalu lama) sebanyak 9 (5.8%) karena ada beberapa kasus dengan indikasi lain sehingga diperlukan pemanjangan durasi pemberian antibiotik, dan kategori IIIb (Penggunaan antibiotik terlalu singkat) sebanyak 15 kasus (9.7%) karena ada beberapa kasus dengan luaran pasien meninggal dan pulang atas permintaan sendiri sehingga dilakukan penghentian pemberian antibiotik sebelum waktunya.
3. Levofloksasin, antibiotik fluorokuinolon, adalah obat yang paling sering diberikan dalam penelitian ini, terhitung hingga 47 kasus (30,3%) dan ampicilin-sulbaktam golongan penisilin dan betalaktam inhibitor sebanyak 27 kasus (17.4%).

5.2. Saran

Berikut adalah beberapa saran yang diberikan peneliti berdasarkan kesimpulan penelitian :

1. Bagi Rumah Sakit

Bagi rumah sakit, melakukan pelatihan dan edukasi berkelanjutan kepada dokter dan tenaga kesehatan lainnya tentang penggunaan antibiotik yang rasional.

2. Bagi Tenaga Kesehatan

Bagi tenaga kesehatan diperlukan pengoptimalan dalam penerapan penggunaan antibiotik yang sesuai dengan standar penggunaan antibiotik agar dapat meningkatkan penggunaan antibiotik secara rasional, sehingga didapatkan efek terapi yang diinginkan.

3. Bagi Peneliti Lain

Dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan durasi penelitian yang lebih lama, peneliti lain dapat meningkatkan standar pengobatan antibiotik untuk pasien pneumonia yang mengalami stroke iskemik.

4. Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat dapat menyadari pentingnya mengikuti petunjuk dokter dalam konsumsi antibiotik sesuai indikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Causes of Pneumonia | CDC [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumonia/causes.html>
2. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020 Apr 1;37(4):1302–18.
3. Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1997/world-pneumonia-day-2022
4. Bussini L, Pascale R, Rinaldi M, Bartoletti M. Diagnosis, management and treatment of nosocomial pneumonia in ICU: a narrative review. *J Emerg Crit Care Med*. 2022 Oct;6:25–25.
5. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):888–906.
6. Engineering JOH. Retracted: Research on Effects of Oropharyngeal Aspiration on Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Cerebral Hemorrhage in ICU. *J Healthc Eng*. 2023 Jan 18;2023:1–1.
7. Yang H, Fan Y, Li C, Zhang M, Liu W. A retrospective study on risk factors and disease burden for hospital-acquired pneumonia caused by multi-drug-resistant bacteria in patients with intracranial cerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2461–7.
8. Yan J, Zhai W, Li Z, Ding L, You J, Zeng J, et al. ICH-LR2S2: a new risk score for predicting stroke-associated pneumonia from spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Transl Med*. 2022 Dec;20(1):193.
9. Westendorp WF, Dames C, Nederkoorn PJ, Meisel A. Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022 May;53(5):1438–48.
10. Ren Y, Liang J, Li X, Deng Y, Cheng S, Wu Q, et al. Association between oral microbial dysbiosis and poor functional outcomes in stroke-associated pneumonia patients. *BMC Microbiol*. 2023 Oct 24;23(1):305.
11. Mesiano T, Kurniawan M, Saputri KM, Hidayat R, Permana AP, Rasyid A, et al. Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke Adoption and Practice: A Single-Center Indonesian Experience. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021 Jul 20;11(2):72–6.

12. Almeida SRM, Bahia MM, Lima FO, Paschoal IA, Cardoso TAMO, Li LM. Predictors of pneumonia in acute stroke in patients in an emergency unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 May;73(5):415–9.
13. Nababan T, Pitoyo CW, Harris S, Rumende CM. Uji Validasi Skor A2DS2 sebagai Prediktor Insiden Pneumonia pada Pasien Stroke Iskemik Akut. *J Penyakit Dalam Indones*. 2018 Oct 1;5(3):123.
14. Wibowo SN, Budisulistyo T, Sunarsih ES, Nindita Y. Evaluation Of Antibiotic Usage In Ischemic Stroke Patients With Infections At Rsup Dr. Kariadi Semarang In 2018. 2021;10(3).
15. Pneumonia [Internet]. [cited 2023 Oct 13]. Available from: <https://ayosehat.kemkes.go.id/topik-penyakit/infeksi-pernapasan--tb/pneumonia>
16. Yusuf M, Auliah N, Sarambu HE. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Dengan Metode Gyssens Pada Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Bhayangkara Kupang Periode Juli – Desember 2019. 2022;
17. Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, et al. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal*. 2022 Sep;36(9):e24655.
18. Yang H, Fan Y, Li C, Zhang M, Liu W. A retrospective study on risk factors and disease burden for hospital-acquired pneumonia caused by multi-drug-resistant bacteria in patients with intracranial cerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2461–7.
19. Rohmah SD, Andrajati R, Yudhorini LT. Qualitative Evaluation of Antibiotic Use in Bacterial Meningitis Patients using the Gyssens Method. *J Aisyah J Ilmu Kesehatan*. 2023 Jan 26;8(S1):169–78.
20. Regunath H, Oba Y. Community-Acquired Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>
21. Katzung BG, editor. Basic & clinical pharmacology. Fourteenth edition. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto: McGraw-Hill Education; 2018. 1250 p. (A Lange medical book).
22. Hasan TH, Al-Harmoosh RA. Mechanisms of Antibiotics Resistance in Bacteria. 2020;11(6).

23. Pangestu F, Rinang Mariko, Didik Hariyanto. The Relationship between Accurate Use of Antibiotics and Clinical Improvement of Sepsis in Neonates Using the Gyssens Method in the Perinatology Ward of Dr. M. Djamil General Hospital, Padang Indonesia. *Biosci Med J Biomed Transl Res*. 2022 Sep 8;6(12):2428–38.
24. Efrilia D, Carolia N, Mustofa S, Oktarlina RZ. Metode Gyssens Sebagai Pilihan Utama Dalam Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik di Indonesia.
25. Sundariningrum RW, Setyanto DB, Natadidjaja RI. Evaluasi Kualitatif Antibiotik Metode Gyssens dengan Konsep Regulasi Antimikroba Sistem Prospektif RASPRO pada Pneumonia di Ruang Rawat Intensif Anak. *Sari Pediatri*. 2020 Aug 28;22(2):109.
26. van der Meer JWM, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Dec 1;7:12–5.
27. Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1879/ketahui-apa-itu-pneumonia
28. Jain V, Vashisht R, Yilmaz G, Bhardwaj A. Pneumonia Pathology. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/>
29. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp*. 2018 Jan 9;2:1–1.
30. Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021 Jan 19;10:34.
31. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1082–90.
32. Gaspari AP, Cruz EDDA, Batista J, Alpendre FT, Zétola V, Lange MC. Preditores de internação prolongada em Unidade de Acidente Vascular Cerebral (AVC). *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27:e3197.
33. Huang Y, Wan C, Wu G. Acute kidney injury after a stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Brain Behav*. 2020 Sep;10(9):e01722.
34. Hoffmann S, Harms H, Ulm L, Nabavi DG, Mackert BM, Schmehl I, et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-

- associated pneumonia – The PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Dec;37(12):3671–82.
35. Al-Khaled M, Matthis C, Binder A, Mudter J, Schattschneider J, Pulkowski U, et al. Dysphagia in Patients with Acute Ischemic Stroke: Early Dysphagia Screening May Reduce Stroke-Related Pneumonia and Improve Stroke Outcomes. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(1–2):81–9.
 36. Castillo L, Sumalapao D, Pascual J. Risk factors for pneumonia in acute stroke patients admitted to the Emergency Department of a Tertiary Government Hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2017;1.
 37. Ge H, Zhang C, Yang Y, Chen W, Zhong J, Fang X, et al. Ambroxol Upregulates Glucocerebrosidase Expression to Promote Neural Stem Cells Differentiation Into Neurons Through Wnt/ β -Catenin Pathway After Ischemic Stroke. *Front Mol Neurosci.* 2021 Jan 20;13:596039.
 38. Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, Joshi PK, Patel SC, Shreya D, et al. Stroke and Pneumonia: Mechanisms, Risk Factors, Management, and Prevention. *Cureus [Internet].* 2021 Nov 26 [cited 2023 Nov 11]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/78536-stroke-and-pneumonia-mechanisms-risk-factors-management-and-prevention>
 39. Sastroasmoro, Sudigdo. 2014. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.* Jakarta: Sagung Seto
 40. Grossmann et al. - 2021 - Stroke and Pneumonia Mechanisms, Risk Factors, Ma.pdf.
 41. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med.* 2000 Jan;247(1):39–42.
 42. Ritonga AM, Syarif S, Soertidewi L. Profil Mortalitas Stroke Associated Pneumonia Tahun 2016-2017. *J Ilmu Dan Teknol Kesehat.* 2019 Mar 30;6(2):104–12.
 43. Anggraini W. Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Rs “X” Di Malang. *Keluwih J Kesehat Dan Kedokt.* 2021 Dec 31;3(1):9–21.
 44. Kishore AK, Jeans AR, Garau J, Bustamante A, Kalra L, Langhorne P, et al. Antibiotic treatment for pneumonia complicating stroke: Recommendations from the pneumonia in stroke consensus (PISCES) group. *Eur Stroke J.* 2019 Dec;4(4):318–28.

45. Smith CJ, Heal C, Vail A, Jeans AR, Westendorp WF, Nederkoorn PJ, et al. Antibiotic Class and Outcome in Post-stroke Infections: An Individual Participant Data Pooled Analysis of VISTA-Acute. *Front Neurol*. 2019 May 14;10:504.
46. Harms H, Hoffmann S, Malzahn U, Ohlraun S, Heuschmann P, Meisel A. Decision-making in the diagnosis and treatment of stroke-associated pneumonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Dec;83(12):1225–30.
47. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/18052200001/infodatin-kelainan-bawaan-.html>
48. RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Panduan Umum Penggunaan Antimikroba. Mei 2016. Malang.

Lampiran 1 : Keterangan Lolos Kaji Etik



UNIVERSITAS GUNADARMA

SK. No.52/DIKTI/KEPK/1996

Program Diploma (D3) Manajemen Informatika, Teknik Komputer, Administrasi Komputer, Manajemen Keuangan, Manajemen Pemasaran, Kefidrehan
 Program Sarjana (S1) Sistem Informasi, Sistem Komputer, Teknik Informatika, Teknik Elektro, Teknik Mesin, Teknik Industri, Administrasi, Manajemen, Teknik Arsitektur, Teknik Sipil, Psikologi, Sastra Inggris, Ilmu Komunikasi
 Program Magister (S2) Sistem Informasi, Manajemen, Teknik Elektro, Sastra Inggris, Psikologi, Teknik Sipil, Teknik Kimia
 Program Doktor (S3) Ilmu Ekonomi, Teknologi Informasi, Ilmu Psikologi

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK (ETHICAL APPROVAL) 003/EA/KEPK-UG/XII/2023

Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Gunadarma (KEPK-UG), dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian dengan berdasarkan Deklarasi Helsinki, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian yang berjudul:

The Health Research Ethics Committee of Universitas Gunadarma, with regards of the protection of human rights and welfare of research subjects in accordance with Helsinki Declaration, has carefully reviewed the research entitled:

**" GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DENGAN METODE GYSSEN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN PNEUMONIA
 OVERVIEW OF THE USE OF ANTIBIOTICS USING THE GYSSEN METHOD IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH PNEUMONIA "**

Nomor Protokol : 01PKE-191223
Protocol Number
Peneliti Utama : Rahmatissa Rizkyagsyana Aidhaadzany
Principal Investigator
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma
Name of the Institution
Lokasi Penelitian : Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (RSON) – Jakarta Timur
Site
Tanggal Persetujuan : 23 Januari 2024
Date of Approval

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan dengan masa berlaku selama 1 (satu) tahun.

Has hereby declared that the above protocol has been approved for implementation. Please note that this ethical approval is valid for the period of 1 years since has been approved.

Jakarta, 23 Januari 2024
 Komite Etik Penelitian Kesehatan
 Universitas Gunadarma



Prof. Dr. dr. Budhi Senofo, Sp.JP(X), FIHA

**** Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila:
 - a. Penelitian masih berjalan melewati masa berlakunya keterangan lolos kaji etik. Dalam hal ini ethical approval harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (serious adverse events)
4. Tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum protokol penelitian lolos kaji etik dan sebelum memperoleh informasi consent dari subyek penelitian
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai
6. Mencantumkan nomor protokol pada setiap komunikasi dengan KEPK-UG

Lampiran 2 : Surat Permohonan Izin Pengambilan Data Penelitian



UNIVERSITAS GUNADARMA

SK. No.92/DIKTI/Kep/1996

Program Diploma (D3) Manajemen Informatika, Teknik Komputer, Akuntansi Komputer, Manajemen Keuangan, Manajemen Pemasaran, Kebidanan
 Program Sarjana (S1) Sistem Informasi, Sistem Komputer, Teknik Informatika, Teknik Elektro, Teknik Mesin, Teknik Industri, Akuntansi, Manajemen, Teknik Arsitektur, Teknik Sipil, Psikologi, Sastra Inggris, Ilmu Komunikasi, Farmasi, Kedokteran
 Program Magister (S2) Sistem Informasi, Manajemen, Teknik Elektro, Sastra Inggris, Psikologi, Teknik Sipil, Teknik Mesin
 Program Doktor (S3) Ilmu Ekonomi, Teknologi Informasi, Ilmu Psikologi.

Nomor : 004/DEK/FKUG/SKRIPSI/I/2024

Perihal : Permohonan Izin Pengambilan Data Penelitian

Lampiran : -

Kepada Yth.
 Kepala Rumah Sakit Pusat Otak Nasional
 Jakarta Timur

Di Tempat,

Dengan hormat,

Dalam rangka pengumpulan data untuk menyusun skripsi sebagai tugas akhir bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma, maka kami mohon kepada Bapak/Ibu untuk dapat memberikan izin mahasiswa kami untuk melakukan pengambilan data penelitian di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (RS PON) Jakarta Timur. Penelitian ini menggunakan data rekam medis dari bulan Januari sampai bulan Juni 2023. Berikut ini data mahasiswa kami:

Nama : Rahmatissa Rizkyagsyana Aidhaadzany
 NPM : 10920031
 Telp/Hp : 082123245734
 Judul : Gambaran Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gyssen pada Pasien Stroke Iskemik dengan Pnetumonis
 Pembimbing : dr. Endang Rahmawati, Sp.MK dan dr. Ika Satya Perdhana, M.Biomed

Demikian surat ini disampaikan, atas bantuan Bapak/Ibu diucapkan terima kasih.

Depok, 24 Januari 2024



Dekan

dr. Mariono Reksoprodjo, Sp. OG, Sp. KP (K)

Tembusan:
 - Wakil Dekan I, II, III
 - Prodi
 - Arsip

Lampiran 3 : Surat Keterangan Lolos Etik Penelitian



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
 RUMAH SAKIT PUSAT OTAK NASIONAL Prof. Dr. dr. MAHAR MARDJONO JAKARTA
 Jl. M.T. Haryono Kav.11 Cawang, Jakarta Timur 13630
 Telp. (021) 2937 3377 (Hunting), Fax. (021) 2937 3445, 2937 3385
 Website: rspotn.co.id; Email : info@rspotn.co.id; rspotakn@gmail.com



KOMITE ETIK PENELITIAN
RUMAH SAKIT PUSAT OTAK NASIONAL
PROF. Dr. dr. MAHAR MARDJONO JAKARTA

SURAT KETERANGAN

Nomor : DP.04.03/D.XXIII.9/018/2024

Setelah menelaah usulan dan protokol penelitian dibawah ini, Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta menyatakan bahwa penelitian dengan judul :

“Gambaran Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gysen pada Pasien Stroke Iskemik dengan Pneumonia”

Peneliti Utama : Rahmatissa Rizkyagsyana Aidhaadzany
 Asal Institusi : Universitas Gunadarma

Dapat disetujui pelaksanaannya dengan syarat :

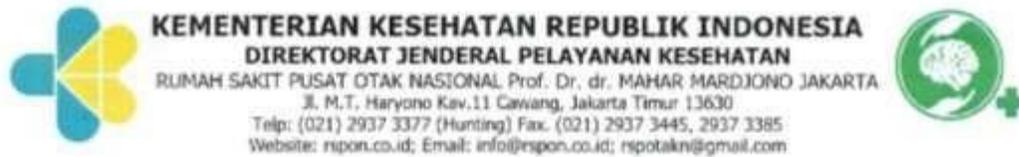
1. Tidak bertentangan dengan nilai-nilai kemanusiaan dan kode etik penelitian
2. Melaporkan jika terdapat amandemen protokol penelitian
3. Melaporkan penyimpangan/ pelanggaran terhadap protokol penelitian
4. Melaporkan secara periodik perkembangan penelitian dan laporan akhir
5. Melaporkan kejadian yang tidak diinginkan
6. Mengikutsertakan peneliti mitra dari RSPON Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono apabila hasil penelitian ini akan dipublikasikan ke Jurnal Nasional maupun Internasional.

Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu maksimum selama 1 (satu) tahun.

Jakarta, 6 Februari 2024
 Ketua Komite Etik Penelitian

dr. Ita Muharram Sari, Sp.S
 NIP.198211012015012001

Lampiran 4 : Persetujuan Permohonan Pengambilan Data Penelitian



Nomor : DP.04.03/D.XXIII/1460 /2024

Jakarta, 12 Februari 2024

Hal : Izin Penelitian

Yth. Dekan
Fakultas Kedokteran
Universitas Gunadarma
Jl. Salemba 53 Jakarta Pusat, 10440

Sehubungan dengan adanya surat permohonan izin pengambilan data penelitian dari Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma nomor 004/DEK/FKUG/SKRIPSI/I/2024 tanggal 24 Januari 2024 dan memperhatikan Surat Keterangan Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta nomor DP.04.03/D.XXIII.9/018/2024 tanggal 6 Februari 2024 atas nama peneliti sebagai berikut:

nama peneliti : Rahmatissa Rizkyagsyana Aidhaadzany
judul penelitian : Gambaran Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gyssen pada Pasien Stroke Iskemik dengan Pneumonia
asal instansi : Universitas Gunadarma

Maka kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui permohonan kegiatan penelitian tersebut. Kegiatan penelitian tersebut dapat dimulai segera setelah surat izin ini diterima oleh peneliti yang bersangkutan. Untuk informasi lebih lanjut dapat menghubungi sdr. Yenni Syafitri di Nomor HP 0878-3989-4930 pada Tim Kerja Penelitian Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Direktur Utama
Rumah Sakit Pusat Otak Nasional
Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta



dr. ADIN NULKHASANA, Sp.S, MARS

Kementerian Kesehatan tidak menerima suap dan/atau gratifikasi dalam bentuk apapun. Jika terdapat potensi suap atau gratifikasi silahkan laporkan melalui HALO KEMENKES 1500567 dan <https://halo.kemkes.go.id>. Untuk verifikasi keaslian tanda tangan elektronik, silahkan unggah dokumen pada laman <https://ts.kominfo.go.id/VerifyPDF>

