



**ANTIBIOGRAM KASUS *VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA* (VAP) DI RSD dr. SOEBANDI
KABUPATEN JEMBER TAHUN 2019**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

oleh

Nidia Nursafitri
NIM 172010101081

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2021



**ANTIBIOGRAM KASUS *VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA* (VAP) DI RSD dr. SOEBANDI
KABUPATEN JEMBER TAHUN 2019**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

oleh

**Nidia Nursafitri
NIM 172010101081**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2021**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberikan segala rahmat serta hidayah-Nya;
2. Ayah saya Suwandi dan Ibu saya Ernawati yang selalu mendukung saya baik secara moril maupun materil, mendoakan, memberikan semangat, dan nasihat selama ini;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
4. Kakak saya Moch. Rahmad Baidowi, Alviani, adik saya Muhammad Raffly Affandi, kedua nenek saya, dan almarhum kedua kakek saya serta keluarga besar yang telah mendoakan dan memberikan dukungan, semangat, serta motivasi yang tiada henti;
5. Guru-guru saya yang telah membimbing dan mengajarkan ilmu yang bermanfaat hingga sampai tahap ini;
6. Teman-teman angkatan 2017 “VAGUS” Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

“Ketika aku merasa beruntung, di situlah doa kedua orangtuaku telah didengar oleh Allah SWT.”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Nidia Nursafitri

NIM : 172010101081

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Antibiogram Kasus *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 3 Februari 2021

Yang menyatakan,

Nidia Nursafitri
NIM 172010101081

SKRIPSI

**ANTIBIOGRAM KASUS *VENTILATOR ASSOCIATED
PNEUMONIA (VAP)* DI RSD DR. SOEBANDI
KABUPATEN JEMBER TAHUN 2019**

Oleh

Nidia Nursafitri
NIM 172010101081

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Dini Agustina, M.Biomed

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Arswendo Ika Murthy, Sp.PK

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Antibiogram Kasus *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019" karya Nidia Nursafitri telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 3 Februari 2021

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

dr. Desie Dwi Wisudanti M.Biomed.
NIP. 198212112008122002

Anggota I,

dr. Irawan Fajar Kusuma, M.Sc., Sp.PD.
NIP. 198103032006041003

Anggota II,

dr. Dini Agustina, M.Biomed.
NIP 198308012008122003

Anggota III,

dr. Arswendo Ika Murthy, Sp.PK.
NIP 197309172006041005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,



dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA
NIP 19730424 199903 1 002

RINGKASAN

ANTIBIOGRAM KASUS *VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA* (VAP) DI RSD DR. SOEBANDI KABUPATEN JEMBER TAHUN 2019;

Nidia Nursafitri, 172010101081; 2021; 87 halaman; Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Pneumonia merupakan suatu penyakit akibat infeksi saluran pernapasan akut yang paling sering disebabkan oleh virus atau bakteri. Pneumonia dapat menyebabkan gejala ringan hingga mengancam jiwa pada orang-orang dari segala usia. Pneumonia menjadi penyebab kematian terbesar akibat penyakit menular di seluruh dunia, yaitu sebesar 935.000 pada tahun 2014, 920.136 jiwa tahun 2015 dan 880.000 jiwa tahun 2016. Penyakit ini dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP) atau pneumonia terkait rumah sakit (pneumonia nosokomial), *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) atau pneumonia terkait ventilator dan *Community Acquired Pneumonia* (CAP) atau pneumonia terkait komunitas.

Penyakit VAP merupakan salah satu jenis infeksi nosokomial yang paling sering ditemui di ICU rumah sakit, akibat penggunaan ventilasi mekanis sehingga tergolong dalam penyakit infeksi nosokomial dengan angka mortalitas yang tinggi. Selama ini, pemberian antibiotik secara empiris digunakan sebagai manajemen awal untuk terapi VAP sebelum dilakukan kultur terhadap pasien. Pemberian antibiotik secara empiris yang tidak tepat dan berlebihan dapat memperparah kondisi pasien serta menyebabkan terjadinya mutasi bakteri patogen sehingga bersifat resisten terhadap antibiotik. Pemilihan antibiotik harus didasarkan pada hasil pemeriksaan kultur dan uji sensitivitas atau berdasarkan peta kuman dan pola sensitivitas antibiotik dalam antibiogram di rumah sakit, untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik. Sampai saat ini di RSD dr. Soebandi masih belum memiliki antibiogram khusus untuk kasus VAP. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jenis-jenis bakteri yang teridentifikasi dan mengetahui pola sensitivitas bakteri pada pasien kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019.

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien dengan kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019, meliputi: inisial, usia, jenis kelamin, diagnosis, spesimen yang diuji, indikasi kultur, spesies bakteri yang teridentifikasi dan hasil uji sensitivitas terhadap antibiotik. Populasi yang memenuhi kriteria sampel penelitian, selanjutnya akan dilakukan pengambilan sampel dengan teknik *total sampling*. Berdasarkan pengumpulan data hasil kultur pasien dengan kasus VAP pada bulan Januari sampai dengan Desember 2019 di Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember didapatkan sebanyak 37 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah menjalani pemeriksaan kultur sputum dan uji sensitivitas antibiotik. Semua pasien ini kemudian dijadikan

sebagai sampel dalam penelitian. Dalam penelitian ini, dari 37 Data Rekam Medis (DRM) pasien tersebut didapatkan sebanyak 39 isolat.

Pasien dari keseluruhan sampel yang berjenis kelamin laki-laki didapatkan berjumlah 27 orang (73%) dan pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 10 orang (27%). Interval usia dengan angka kultur tertinggi berada pada interval usia 45-65 tahun yakni sebanyak 11 pasien (30%). Keseluruhan bakteri yang teridentifikasi terdapat 22 jenis bakteri yang berbeda, 29 di antaranya adalah bakteri Gram negatif (74%), 10 sisanya merupakan bakteri Gram positif (26%). Bakteri Gram negatif didominasi oleh bakteri *Klebsiella pneumonia* dan *Pseudomonas aeruginosa* (13%), *Acinetobacter baumannii* (10%). *Enterobacter aerogenes* dan *Escherichia coli* masing-masing ditemukan pada dua isolat. Sementara *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp*, *Salmonella orizonae*, *Proteus mirabilis*, *Chryseomonas luteola*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Burkholderia cepacia* masing-masing hanya ditemukan pada satu isolat.

Antibiotik dengan tingkat sensitivitas tertinggi yang diujikan terhadap bakteri-bakteri penyebab VAP, yang didapatkan dari penelitian ini antara lain: Amikasin, piperasilin-tazobaktam dan sefaleksin. Antibiotik dengan tingkat resistensi tertinggi yang diujikan terhadap bakteri-bakteri penyebab VAP antara lain: Ampisilin, sefoksitin, sefotaksim, ampisilin-sulbaktam, tetrasiklin, aztreonam, kloramfenikol, amoksisilin, seftazidim, tobramisin dan siprofloksasin. Pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas antibiotik secara rutin dan berkala. Hal ini bertujuan untuk mengetahui dan memantau pola sensitivitas serta resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik di rumah sakit, sehingga rumah sakit memiliki antibiogram yang tepat dan dapat dijadikan sebagai pedoman saat memberikan terapi empiris kepada pasien.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Antibiogram Kasus *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M.Kes., Ph.D, Sp.BA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Dini Agustina, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Utama, dr. Arswendo Ika Murthy, Sp.PK selaku Dosen Pembimbing Anggota dan dr. I Nyoman Semita, Sp.OT (K) Spine selaku Ketua Tim Penelitian Peta Kuman yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, memberi kesempatan dan mencurahkan perhatiannya dalam membimbing skripsi;
3. dr. Desie Dwi Wisudanti., M.Biomed selaku Dosen Penguji Utama dan dr. Irawan Fajar Kusuma, M.Sc., Sp.PD selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan bimbingan dan perhatian dalam menyelesaikan penulisan skripsi;
4. dr. Sheilla Rachmania dan dr. Adelia Handoko, M.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik yang memberikan perhatian dan motivasi dalam menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
5. Direktur, jajaran staf RSD dr. Soebandi Jember, seluruh dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah membantu dan memberikan arahan serta bimbingan.
6. Kedua orang tua saya, Ayah Suwandi dan Ibu Ernawati yang tidak pernah lelah untuk memberikan doa, dukungan, bimbingan, motivasi, serta kasih sayang yang tiada henti;

7. Saudara saya, Kakak Moch. Rahmad Baidowi, Alviani, Adik Muhammad Raffly Affandi, serta kakek dan nenek saya yang selalu mendoakan, memberikan motivasi, dukungan, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini;
8. Guru-guru saya yang telah memberikan ilmu yang sangat bermanfaat;
9. Kakak-kakak dan teman penelitian peta kuman saya, yaitu dr. Rudy Gunawan, Mbak Maghfiroh Arif, S.Ked, Mas M. Yuda Nugraha, S.Ked, Mbak Salsabilla Maula Z.E.H, S.Ked, Mbak Mira Haninda R, S.Ked, Mbak Astuti Setyawardani, S.Ked, Hafisah, Fadhlana, Layla dan Thifal yang telah memberikan banyak arahan, bimbingan serta bantuan;
10. Teman skripsi saya Fadhlana Abdur Rahman yang telah banyak membantu saya dalam pengerjaan skripsi ini;
11. Sahabat saya Mauliya Sri Sukmawati Wahyudi, Hafisah Labibah, Dita Rahmania, Ismi Nurafdila Pangestu, Dila Aprilia, Dwi Rahayu S, dan Mavita Isnain Aini yang telah memberikan semangat dan meluangkan waktunya untuk mendengar keluh kesah selama pengerjaan skripsi;
12. Teman lomba saya Antonius Dwi Saputra, Nikmatul Laili, teman PerUnaMigliore, SRCR, IMSAC dan VAGUS FK UNEJ 2017 yang selalu memberikan dukungan dan semangat;
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis merasa penyusunan skripsi belum sempurna, sehingga kritik dan saran diharapkan demi kesempurnaan skripsi. Semoga skripsi ini, dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jember, 3 Februari 2021

Penulis

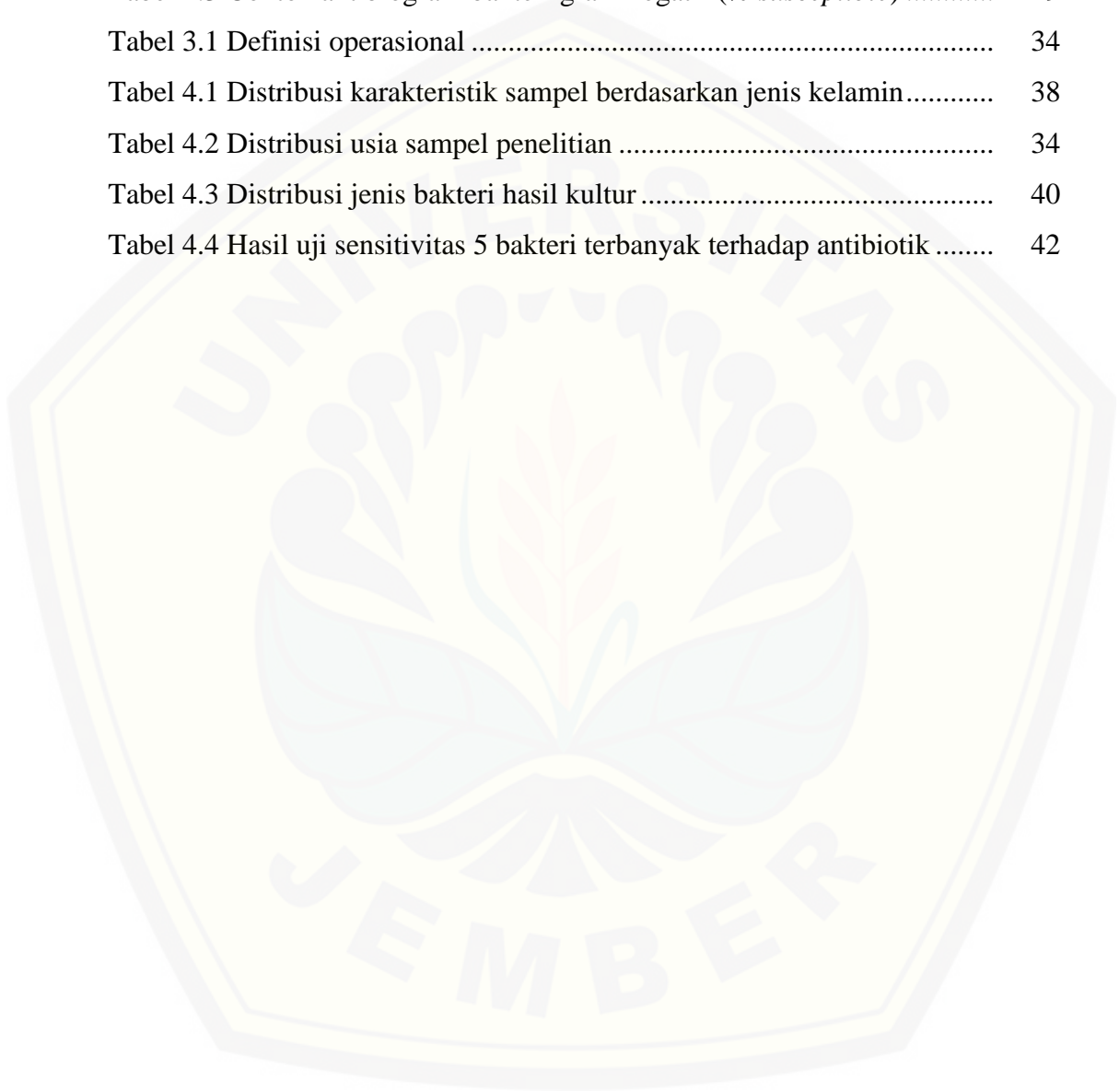
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Ventilator Associated Pneumonia (VAP)	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Patogenesis.....	6
2.1.3 Bakteri Penyebab VAP	7
2.1.4 Diagnosis.....	8
2.1.5 Pengobatan	12
2.1.6 Pencegahan.....	13
2.2 Antibiotik	14
2.2.1 Definisi.....	14
2.2.2 Klasifikasi Antibiotik.....	15

2.2.3 Mekanisme Kerja Antibiotik.....	21
2.2.4 Efek Samping.....	23
2.2.5 Terapi Antibiotik Empiris	24
2.2.6 Sensitivitas Antibiotik.....	25
2.3 Antibiogram	28
2.3.1 Definisi.....	28
2.3.2 Penggunaan Antibiogram.....	30
2.3.3 Batasan Antibiogram.....	30
2.4 Kerangka Konsep	31
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	33
3.1 Jenis Penelitian	33
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	33
3.4 Definisi Operasional	34
3.5 Alur Penelitian	35
3.6 Instrumen Penelitian	36
3.6.1 Pengolahan Data	36
3.6.2 Analisis Data	36
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1 Hasil Penelitian	38
4.1.1 Karakteristik Sampel Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin	38
4.1.2 Data Jenis Bakteri Pasien Kasus VAP	39
4.1.3 Sensitivitas Antibiotik	40
4.2 Pembahasan	52
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
5.1 Kesimpulan	58
5.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	68

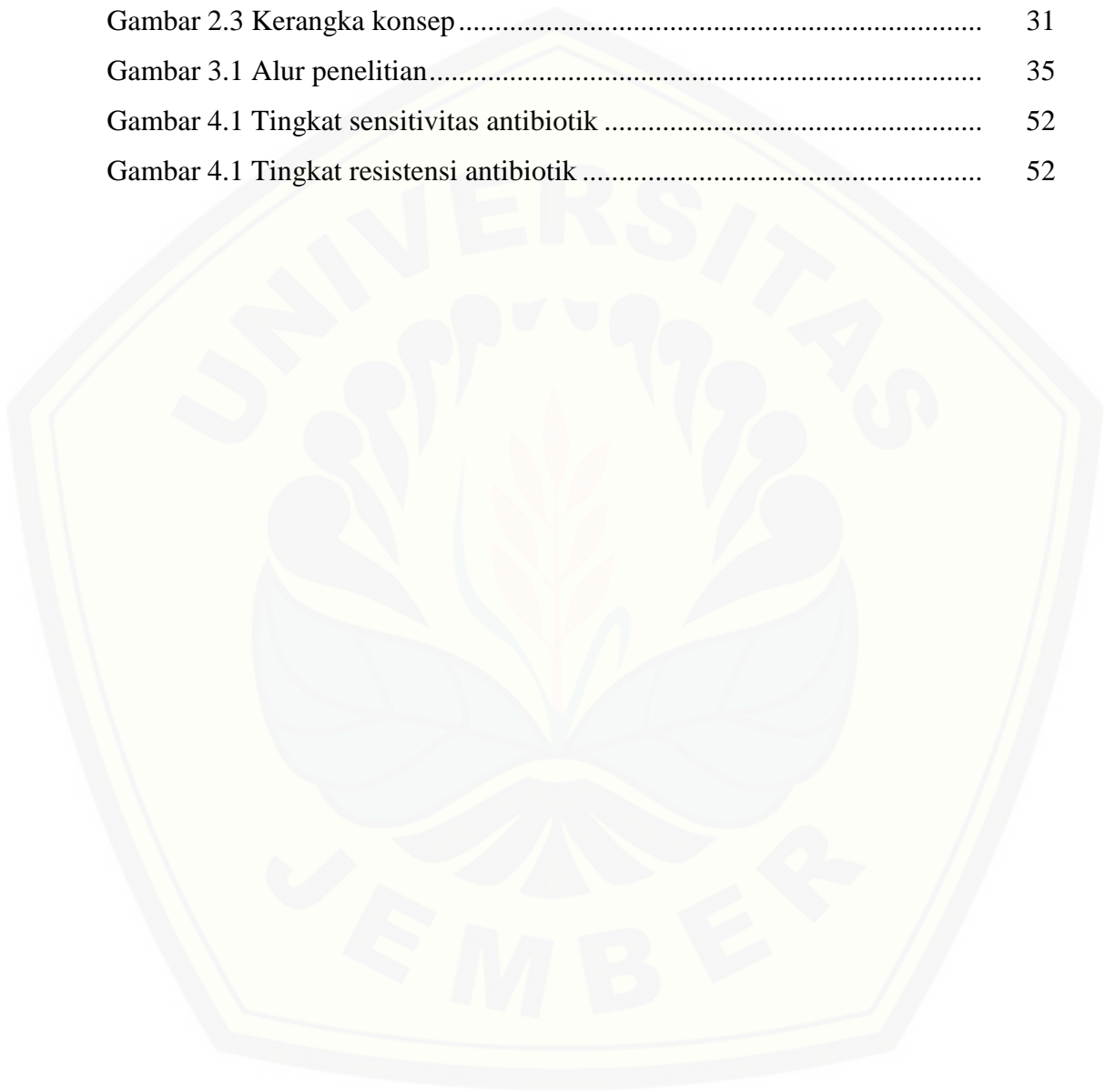
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 <i>Clinical pulmonary infection score (CPIS)</i>	9
Tabel 2.2 Contoh antibiogram bakteri gram positif (% <i>susceptible</i>)	28
Tabel 2.3 Contoh antibiogram bakteri gram negatif (% <i>susceptible</i>)	29
Tabel 3.1 Definisi operasional	34
Tabel 4.1 Distribusi karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin.....	38
Tabel 4.2 Distribusi usia sampel penelitian	34
Tabel 4.3 Distribusi jenis bakteri hasil kultur	40
Tabel 4.4 Hasil uji sensitivitas 5 bakteri terbanyak terhadap antibiotik	42



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Target kerja antibiotik	21
Gambar 2.2 <i>Kirby-Bauer disk</i>	27
Gambar 2.3 Kerangka konsep	31
Gambar 3.1 Alur penelitian.....	35
Gambar 4.1 Tingkat sensitivitas antibiotik	52
Gambar 4.1 Tingkat resistensi antibiotik	52



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik	68
Lampiran 3.2 Surat Ijin Penelitian RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember	69
Lampiran 3.3 Hasil Uji Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik	70



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pneumonia merupakan suatu penyakit akibat infeksi saluran pernapasan akut yang paling sering disebabkan oleh virus atau bakteri. Pneumonia dapat menyebabkan gejala ringan hingga mengancam jiwa pada orang-orang dari segala usia (WHO, 2020). Pneumonia menjadi penyebab kematian terbesar akibat penyakit menular di seluruh dunia, yaitu sebesar 935.000 pada tahun 2014, 920.136 jiwa tahun 2015 dan 880.000 jiwa tahun 2016 (UNICEF, 2018). Penyakit ini dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP) atau pneumonia terkait rumah sakit (pneumonia nosokomial), *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) atau pneumonia terkait ventilator dan *Community Acquired Pneumonia* (CAP) atau pneumonia terkait komunitas (Biscevic-Tokic dkk., 2013) (Burnham dan Kollef, 2017).

Penyakit VAP merupakan salah satu jenis infeksi nosokomial yang paling sering ditemui di ICU rumah sakit, akibat penggunaan ventilasi mekanis sehingga tergolong dalam penyakit infeksi nosokomial dengan angka mortalitas yang tinggi (Spalding dkk., 2017). Infeksi ini biasanya terjadi setelah 48-72 jam dilakukannya intubasi endotrakeal dan ditandai dengan terbentuknya infiltrat secara progresif disertai tanda-tanda infeksi sistemik (demam dan perubahan jumlah leukosit), terdeteksinya agen penyebab infeksi serta perubahan karakteristik dahak (Skrupky dkk., 2012). Penyakit ini berkontribusi sekitar setengah dari semua pasien dengan kasus pneumonia yang didapat di rumah sakit dan diperkirakan telah terjadi pada sekitar 9–27% dari semua pasien yang menggunakan ventilasi mekanis, dengan risiko tertinggi berada di tahap awal rawat inap. Hal ini, menjadikan VAP sebagai penyakit akibat infeksi nosokomial tertinggi kedua di ICU (Kalanuria dkk., 2014).

Selama ini, pemberian antibiotik secara empiris digunakan sebagai manajemen awal untuk terapi VAP sebelum dilakukan kultur terhadap pasien. Pemberian antibiotik secara empiris yang tidak tepat dan berlebihan dapat

memperparah kondisi pasien serta menyebabkan terjadinya mutasi bakteri patogen sehingga bersifat resisten terhadap antibiotik (Frieri dkk., 2017). Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 8 tahun 2015 mengenai program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit yang dicetuskan melalui sebuah gerakan penanggulangan dan pengendalian resistensi antimikroba secara paripurna atau disebut dengan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA). Pedoman pelaksanaan juga perlu disusun untuk mengoptimalkan upaya pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit di seluruh Indonesia (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Pemilihan antibiotik harus didasarkan pada hasil pemeriksaan kultur dan uji sensitivitas atau berdasarkan peta kuman dan pola sensitivitas antibiotik dalam antibiogram di rumah sakit, untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik. Antibiogram dapat digunakan untuk membantu dokter dalam memilih pengobatan antibiotik empiris terbaik saat menunggu hasil kultur mikrobiologi dan tes sensitivitas serta membantu apoteker sebagai pemasok dan pengatur utama obat-obatan (WHO, 2014). Antibiogram ini juga merupakan alat yang berguna untuk mendeteksi dan memantau perkembangan resistensi dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik di rumah sakit (Health, 2015).

Pembuatan antibiogram di rumah sakit, sistem perawatan kesehatan, atau fasilitas perawatan kesehatan lainnya diwajibkan untuk dilakukan secara berkala (seperti setiap tiga bulan atau satu tahun), sehingga perkembangan resistensi dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dapat diidentifikasi dan diselidiki. Hal ini, membuat antibiogram menjadi sangat penting untuk setiap pusat pelayanan kesehatan. Sampai saat ini di RSD dr. Soebandi masih belum memiliki antibiogram khusus untuk kasus VAP. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk meneliti mengenai, “Antibiogram Kasus *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, rumusan masalah pada

penelitian ini adalah “Bagaimana antibiogram kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019 ?”

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui jenis-jenis bakteri yang teridentifikasi pada pasien kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019.
2. Untuk mengetahui pola sensitivitas bakteri pada pasien kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi ilmiah jenis bakteri penyebab VAP di RSD dr. Soebandi Jember serta sensitivitasnya terhadap antibiotik.
2. Sebagai pedoman dalam memberikan terapi antibiotik empiris pada pasien VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.
3. Sebagai referensi ilmiah untuk penelitian lebih lanjut terkait terapi antibiotik pada pasien VAP.

1.4.2 Manfaat Teoritis

1. Sebagai media untuk implementasi ilmu selama berada di bangku kuliah.
2. Meningkatkan wawasan dan kemampuan peneliti dalam bidang mikrobiologi klinik.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Ventilator Associated Pneumonia (VAP)*

2.1.1 Definisi

Penyakit VAP adalah salah satu jenis pneumonia yang dapat terjadi setelah 48-72 jam dilakukannya intubasi endotrakeal dan ditandai dengan terbentuknya infiltrat secara progresif disertai tanda-tanda infeksi sistemik (demam dan perubahan jumlah sel darah putih), terdeteksinya agen penyebab serta perubahan karakteristik dahak. Penyakit ini berkontribusi sekitar setengah dari semua kasus pneumonia yang didapat di rumah sakit (Kalanuria dkk., 2014). Prevalensi VAP diperkirakan terjadi pada 9–27% dari semua pasien yang menggunakan ventilasi mekanis, dengan risiko tertinggi berada di tahap awal rawat inap. Hal ini, menjadikan VAP sebagai penyakit akibat infeksi nosokomial tertinggi kedua di ICU (Afshari dkk., 2012).

Risiko terjadinya VAP terbesar yaitu pada hari pertama pemakaian ventilasi mekanis (3%) hingga hari kelima (Skrupky dkk., 2012). Risiko penyakit ini turun menjadi 2% per hari, antara hari ke 5 sampai 10 ventilasi, dan 1% per hari setelah itu. Studi sebelumnya menyatakan bahwa mortalitas akibat VAP antara 33-50%, tetapi angka ini tetap sangat bergantung pada kondisi medis yang mendasari penyakit pasien. Selama bertahun-tahun, risiko kematian yang disebabkan oleh VAP telah menurun dan baru-baru ini diperkirakan mencapai 9–13%. Sebagian besar karena implementasi dari strategi pencegahan di rumah sakit (Melsen dkk., 2013) (Melsen dkk., 2011).

Lima puluh persen dari semua jenis antibiotik diberikan untuk pengobatan pasien VAP di ICU (Hunter, 2012). Pasien VAP dibedakan menjadi dua, yaitu VAP onset dini dan VAP onset lambat. Pneumonia yang terjadi dalam 4 hari pertama dan biasanya berkaitan dengan sensitivitas antibiotik terhadap patogen didefinisikan sebagai VAP onset dini. Sedangkan VAP onset lambat lebih mungkin disebabkan oleh bakteri *multidrug resistant* (MDR) yang muncul setelah 4 hari dilakukan intubasi. Penyakit ini memiliki implikasi sangat serius pada pasien dewasa yang diintubasi secara endotrakeal di ICU seluruh dunia dan

mengarah pada peningkatan biaya perawatan kesehatan dengan hasil yang merugikan. Faktor risiko independen untuk perkembangan VAP adalah jenis kelamin laki-laki, karena seringnya terjadi trauma (Kalanuria dkk., 2014).

2.1.2 Patogenesis

Tabung endotrakeal, adanya faktor risiko, virulensi bakteri patogen dan kondisi imunitas pasien membentuk interaksi kompleks yang sangat menentukan perkembangan dari VAP. Sejauh ini, penggunaan tabung endotrakeal adalah faktor risiko terpenting yang mengakibatkan adanya gangguan dari mekanisme pertahanan alami terhadap mikroaspirasi di sekitar manset tabung (Hunter, 2012) (Zolfaghari dan Wyncoll, 2011). Bakteri penyebab infeksi dapat dengan mudah masuk ke saluran pernapasan bagian bawah melalui: (1) mikroaspirasi yang dapat terjadi selama intubasi; (2) terbentuk dari biofilm yang sarat dengan bakteri (biasanya bakteri Gram-negatif dan spesies jamur) di dalam endotrakeal tabung; (3) pengumpulan dan penuangan sekresi di sekitar manset; dan (4) gangguan pembersihan mukosiliar sekresi dengan ketergantungan gravitasi aliran lendir di dalam saluran udara (Mietto dkk., 2013).

Bahan patogen juga bisa mengumpul pada struktur anatomi di sekitarnya, meliputi orofaring, nasofaring, sinus dan perut dengan penggantian flora normal dengan strain yang lebih virulen (Grgurich dkk., 2013). Hal ini juga dapat memperbanyak bakteri secara terus-menerus, karena tekanan positif dari ventilator dapat mendorongnya ke arah depan. Reintubasi setelah dilakukannya ekstubasi dapat meningkatkan keparahan dari VAP (Rocha dkk., 2013). Penggunaan non-invasif ventilasi yang bertekanan positif juga telah dikaitkan dengan menurunkan tingkat VAP secara signifikan. Kondisi pasien juga sangat mempengaruhi, seperti tingkat keparahan penyakit penyebab, operasi terdahulu dan paparan antibiotik. Semuanya telah dianggap sebagai faktor-faktor risiko untuk progresivitas perkembangan VAP (Mietto dkk., 2013).

Gangguan fagositosis dan immunosupresi secara fungsional bahkan sebelum munculnya infeksi nosokomial, saat ini diketahui dapat terjadi pada pasien yang mengalami kondisi kritis. Hal ini dikaitkan dengan tindakan merugikan dari

anaphylatoxin C5a, yang mengganggu aktivitas fagositik oleh neutrofil (Morris dkk., 2011). Disfungsi gabungan dari neutrofil, monosit dan sel-T telah dicatat untuk memprediksi akuisisi infeksi di rumah sakit misalnya, penonaktifan monosit (diukur melalui ekspresi HLA-DR monosit), peningkatan regulasi Sel-T (Treg), dan disfungsi neutrofil (diukur melalui ekspresi CD88), memiliki kumulatif yang menjanjikan dalam memprediksi infeksi pada pasien yang mengalami kritis, apabila dilakukan perbandingan dengan pasien yang sehat (Conway Morris dkk., 2013).

2.1.3 Bakteri Penyebab VAP

Jenis organisme yang menyebabkan VAP biasanya bergantung pada durasi pemakaian ventilasi mekanis. Secara umum, VAP onset dini disebabkan oleh patogen yang masih sensitif terhadap antibiotik. Penyakit VAP onset lambat sering disebabkan oleh patogen yang telah resisten terhadap beberapa antibiotik, sehingga lebih sulit untuk mengobatinya. Hal ini bukan dapat digunakan sebagai panduan untuk memulai terapi antibiotik sampai informasi klinis lebih lanjut tersedia. Bakteri penyebab VAP onset dini yang tersering adalah *Streptococcus pneumoniae* (serta spesies *streptococcus* lainnya), *Serratia marcescens*, *Enterobacter species*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumonia*, *antibiotic-sensitive enteric Gram-negative bacilli*, *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA), *Escherichia coli* dan *Proteus species*. Bakteri penyebab VAP onset lambat yang paling sering adalah bakteri MDR, seperti *Acinetobacter, methicillin-resistant S. Aureus* (MRSA), *extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria* (ESBL) dan *Pseudomonas aeruginosa* (Hunter, 2012).

Pasien dengan riwayat masuk rumah sakit selama ≥ 2 hari dalam 90 hari terakhir, pasien yang bertempat tinggal di panti jompo, pasien yang menerima kemoterapi atau antibiotik 30 hari terakhir dan pasien yang menjalani hemodialisis di rawat jalan, rentan terhadap bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Bakteri akan banyak ditemukan pada orofaring dan mencapai angka yang signifikan secara klinis di saluran udara bagian bawah. Bakteri tersebut

antara lain *Corynebacterium*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria* sp, dan *coagulase-negative staphylococcus* (CNS). Penyakit VAP juga sering disebabkan oleh polimikroba infeksi. Jamur dan virus juga dapat menjadi penyebab terjadinya VAP dengan pengaruh yang sangat besar dan insidensi rendah, terutama pada pasien yang imunokompeten. Beberapa patogen penyebab VAP, juga memiliki frekuensi dan kemungkinan menyebabkan terjadinya MDR (Kalanuria dkk., 2014).

2.1.4 Diagnosis

Saat ini, tidak ada baku emas yang diterima sebagai standar secara universal untuk kriteria diagnostik pasien VAP. Metode klinis telah banyak direkomendasikan, tetapimasih belum ada yang memiliki kepekaan atau spesifik untuk mengidentifikasi VAP secara akurat (*Center for Disease and Prevention Control*, 2016). Evaluasi harian secara *bedside* menggunakan radiografi dada hanya dapat menunjukkan ada atau tidak adanya VAP, tetapi tidak dapat mendefinisikan. Diagnosis klinis dari VAP yang ada saat ini, masih bisa melewatkan sekitar sepertiga dari kasus VAP yang ada di ICU jika dibandingkan dengan temuan otopsi dan kesalahan diagnosis dapat terjadi lebih dari setengah pasien (Kalanuria dkk., 2014).

Studi *postmortem* yang digunakan sebagai pembanding antara diagnosis VAP dengan kriteria klinis, menunjukkan sensitivitas sekitar 69% dan spesifitas 75% apabila dibandingkan menggunakan temuan otopsi. *American Thoracic Society* (ATS) serta pedoman *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) telah merekomendasikan suatu pengambilan sampel dari saluran pernapasan bagian bawah untuk yang kemudian digunakan untuk kultur dan pemeriksaan mikrobiologi. Analisis sampel bisa dilakukan secara kualitatif maupun kuantitatif. Dalam pedoman tersebut, juga dijelaskan mengenai kemungkinan penggunaan aspirasi trakea serta kriteria klinis yang digunakan sebagai diagnosis VAP yaitu, *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS), fisiologis, mikrobiologis dan hasil radiografi untuk memprediksi VAP. Skor CPIS dapat bernilai antara nol dan 12 dengan interpretasi skor ≥ 6 dapat menunjukkan korelasi yang baik dengan

keberadaan VAP (Shan dkk., 2011). Penilaian CPIS dapat dilihat pada Tabel 2.1 di bawah ini.

Tabel 2.1 *Clinical pulmonary infection score (CPIS)*

Parameter Yang Dinilai	Hasil	Skor
Suhu (°Celsius)	36.5 - 38.4 °C	0
	38.5 - 38.9 °C	1
	≤36 atau ≥39 °C	2
Leukosit dalam darah (sel/mm ³)	4.000 – 11.000/mm ³	0
	<4.000 atau >11.000/mm ³	1
	≥500 <i>Band cells</i>	2
Sekresi trakea (<i>subjective visual scale</i>)	Tidak ada	0
	Ringan / non-purulen	1
	Purulen	2
Temuan radiografi (pada radiografi dada, tidak termasuk CHF dan ARDS)	Tidak ada infiltrat	0
	Difus / <i>patchy infiltrate</i>	1
	Infiltrat lokal	2
Hasil kultur (endotracheal aspirate)	Tidak ada / pertumbuhan ringan	0
	Pertumbuhan sedang atau <i>florid growth</i>	1
	Pertumbuhan sedang atau <i>florid growth</i> DAN patogen yang konsisten dengan pewarnaan Gram	2
Status oksigenasi (didefinisikan oleh PaO ₂ : FiO ₂)	>240 atau ARDS	0
	≤240 dan tidak adanya ARDS	2

(Sumber : Kalanuria dkk., 2014)

Terlepas dari popularitas klinisnya, ternyata masih terdapat perdebatan mengenai validitas diagnostik dari CPIS. Suatu meta analisis dari 13 studi yang mengevaluasi keakuratan CPIS dalam mendiagnosis VAP melaporkan perkiraan yang dikumpulkan untuk sensitivitas dan spesifitas CPIS masing-masing adalah 65% (95% CI 61-69%) dan 64% (95% CI 60-67%). Meskipun begitu, perhitungan langsung antar pengamat variabilitas dan perhitungan CPIS tetap substansial, serta membahayakan penggunaannya saat uji klinis. Semua kriteria yang digunakan dalam menghitung, kriteria CPIS hanya bergantung waktu perubahan dari rasio

PaO₂ atau FiO₂ di awal VAP dan dapat menghasilkan beberapa kekuatan prediksi untuk hasil VAP pada uji klinis, meliputi kegagalan klinis dan kematian (Schneider, 2015).

Percobaan lain oleh Singh, menunjukkan bahwa CPIS adalah alat klinis yang efektif untuk menentukan apakah akan menghentikan atau melanjutkan antibiotik selama lebih dari 3 hari. Antibiotik akan dihentikan pada hari ke-3 untuk pasien yang telah diacak menerima siprofloksasin sebagai pengganti perawatan standar, jika CPIS mereka tetap ≤ 6 . Kematian dan lama tinggal di ICU tidak berbeda meski durasinya lebih singkat ($p = 0,0001$) dan biaya yang lebih rendah ($p = 0,003$) dari terapi antimikroba secara eksperimental dibandingkan dengan terapi standar, dan pengembangan resistensi anti mikroba lebih rendah di antara pasien yang antibiotiknya dihentikan dibandingkan dengan mereka yang menerima standar perawatan. Konsolidasi atau infiltrat radiografi baru atau progresif, dan setidaknya terdapat 2 dari berikut ini: suhu $>38^{\circ} \text{C}$, leukositosis (jumlah sel darah putih ≥ 12.000 sel /mm³), leukopenia (jumlah sel darah putih <4.000 sel / mm³) dan adanya sekresi purulen (Berton dkk., 2014).

Terdapat beberapa teknik untuk memperoleh sampel pernapasan. Panduan ATS atau IDSA mencatat bahwa penggunaan sebuah strategi bakteriologis bronkoskopi telah terbukti mengurangi angka kematian 14 hari jika dilakukan perbandingan dengan strategi klinis ($p = 0,02$, 16,2% vs 25,8%). Saat sampel diperoleh dengan teknik BAL (PSB, mini-BAL atau BAL) dan ambang diagnostik 10^3 cfu/ml dan 10^4 cfu/ml untuk penyikatan spesimen yang dilindungi BAL. Bukti yang lebih baru dari studi uji klinis di Kanada terhadap 740 orang yang dicurigai pasien VAP diacak untuk *Bronchoalveolar lavage* (BAL) atau penyedotan trakea menunjukkan bahwa hasil klinis dan penggunaan antibiotik secara keseluruhan diamati ketika BAL dengan kultur kuantitatif atau aspirasi endotrakeal dengan kultur non-kuantitatif digunakan untuk diagnosis (Grgurich dkk., 2013).

Temuan hal ini dikonfirmasi oleh sebuah cochrane meta-analisis dari 1.367 pasien, tidak ditemukan perbedaan mortalitas pada kelompok invasive dan noninvasive (masing-masing 26,6% dan 24,7%), pada kultur kuantitatif versus kualitatif (risiko relatif 1,53, 95% CI 0,54-4,39) atau dalam penggunaan

antibiotik. Sampel akan dikirim untuk dilakukan pewarnaan Gram, kultur dan pemeriksaan sensitivitas, setelah spesimen diperoleh. Pewarnaan Gram bisa menunjukkan awal yang penting untuk jenis organisme serta bahan tersebut purulen atau tidak. Hasil kultur akan dilaporkan sebagai nilai semi-kuantitatif maupun kuantitatif. Nilai semikuantitatif diperoleh dengan pengambilan sampel endotrakeal yang dianggap positif jika pertumbuhan pada media agar $\geq 10^5$ cfu/ml. Spesifikasi bakteri dan kepekaannya terhadap suatu antibiotik dapat memakan waktu sehari-hari, tetapi dapat memberikan informasi tak ternilai (Grgurich dkk., 2013).

Pasien yang menerima ventilasi mekanis di ICU sering dilakukan rontgen dada dan adanya infiltrat maupun konsolidasi yang dianggap menjadi bagian kriteria diagnostik yang banyak digunakan. Beberapa kondisi klinis masih ada yang memiliki tampilan radiografi mirip VAP. Keadaan ini biasa ditemui pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis dan termasuk aspirasi, atelektasis pneumonitis kimiawi, sindrom gangguan pernapasan akut, kegagalan jantung kongestif, perdarahan intra-alveolar dan efusi pleura (Kalanuria dkk., 2014).

Oleh karena itu, diagnosis VAP mengandalkan radiografi dada tidak dianjurkan. Karena memiliki korelasi buruk dengan tanda-tanda radiografi (*air bronchogram*, infiltrat alveolar) serta diagnosis histopatologis pneumonia. Dalam sebuah meta-analisis, ada atau tidak adanya peningkatan sel darah putih, demam atau sekresi purulen secara tidak substansial memprediksi kemungkinan adanya infeksi. Pada gambaran foto toraks yang tidak menunjukkan adanya infiltrat baru, dapat menurunkan kemungkinan diagnosis VAP. Gambaran klinis pasien VAP juga harus dibedakan dari pasien *tracheo-bronchitis* karena dapat bertumpang tindih. Keduanya dapat dibedakan dengan pemeriksaan foto toraks. Pasien VAP akan menunjukkan adanya tanda hipoksia dan infiltrat pada gambaran foto toraks, sedangkan pasien *tracheo-bronchitis* tidak menunjukkan adanya kelainan. (Grgurich dkk., 2013).

Saat ini, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) meluncurkan kriteria baru untuk kemungkinan kasus VAP (*Center for Disease and Prevention Control*, 2016). Tujuannya adalah untuk mengetahui komplikasi umum lain dari

perawatan ventilator, hingga meningkatkan objektivitas pengawasan. Berdasarkan kriteria baru ini, pasien dapat dikatakan *Ventilator Associated Condition* (VAC) apabila setidaknya terdapat 2 hari penggunaan ventilator dengan pengaturan yang stabil atau menurun (PEEP atau FiO₂) dan diikuti pengaturan ventilator lebih tinggi secara konsisten dalam 2 hari tambahan. Kebanyakan kasus VAC disebabkan oleh pneumonia, edema paru, atelektasis atau ARDS (Hayashi dkk., 2013).

Tanda-tanda infeksi atau peradangan (suhu abnormal atau *whitecell count* dan penggunaan satu atau lebih antibiotik baru selama minimal 4 hari) menggolongkan pasien sebagai “*infection-related ventilator-associated complication*” atau IVAC. Adanya sekresi purulen (menurut kriteria pewarnaan Gram kuantitatif) dan bakteri patogen pada data kultur akan memberi label pada pasien sebagai kemungkinan VAP. Pasien dengan IVAC dan sekresi purulen atau kultur patogen saja juga digolongkan sebagai “*possible pneumonia*”. Sementara pasien yang memiliki sekresi purulen dan kultur kuantitatif atau *semiquantitative* yang positif, digolongkan sebagai “*probable pneumonia*”. Kemungkinan pneumonia juga ditentukan oleh gambaran histopatologi, kultur cairan pleura positif, atau tes diagnostik untuk *legionella* dan virus yang dipilih. Temuan radiografi dada telah dikecualikan dalam kriteria baru karena subjektivitasnya tanpa peningkatan akurasi (Mietto dkk., 2013).

2.1.5 Pengobatan

Pemilihan antibiotik yang tepat tergantung pada durasi pemakaian ventilasi mekanis. Pada pasien VAP onset lambat (>4hari) membutuhkan antibiotik spektrum luas sedangkan pasien VAP onset dini (≤ 4 hari) dapat diobati dengan antibiotik spektrum terbatas. Antibiogram lokal yang diperbarui untuk masing-masing rumah sakit dan setiap ICU berdasarkan pola bakteriologis lokal dan kerentanannya, sangat penting untuk pedoman terapi empiris. Regimen antibiotik empiris apapun, de-eskalasi adalah kunci dalam mengurangi munculnya resistensi. Penundaan dalam inisiasi pengobatan antibiotik dapat menambah angka kematian yang tinggi (Kalanuria dkk., 2014).

Tingginya tingkat resistensi terhadap monoterapi menyebabkan terapi kombinasi lebih direkomendasikan. Contohnya spesies *Acinetobacter* yang dapat merespon dengan baik karbapenem (serta aktif melawan ESBL positif *Enterobacteriaceae*), kolistin, polimiksin B, ampisilin atau sulbaktam. Meskipun organisme MDR begitu sering berhubungan dengan VAP onset lambat, bukti terbaru menunjukkan bahwa organisme tersebut juga terkait dengan VAP onset dini. Durasi pengobatan yang biasa digunakan untuk pengaturan awal VAP adalah 8 hari dan lebih lama dalam kasus VAP onset lambat atau jika organisme MDR teridentifikasi. Jika tidak ada respons dalam terapi, harus berhati-hati untuk mempertimbangkan kembali diagnosis, menilai kembali organisme penyebab atau melihat kembali tanda dan gejala pasien (Martin-Loeches dkk., 2013).

Pedoman dari *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) dan *American Thoracic Society* (ATS) juga menyoroti pentingnya penilaian ulang pasien pada 48-72 jam setelah data terkait tersedia untuk menentukan apakah pasien harus melanjutkan terapi antibiotik untuk VAP atau diperlukan diagnosis alternatif lainnya. Penelitian lain juga mendapatkan hasil, bahwa setengah dari penggunaan antibiotik empiris kasus VAP di ICU juga diresepkan untuk pasien tanpa pneumonia (Capellier dkk., 2012).

2.1.6 Pencegahan

Penyakit VAP dapat memperpanjang lama perawatan pasien di ICU, sehingga meningkatkan biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien (Charles dkk., 2014b). Pencegahan VAP menjadi prioritas dalam pengelolaan pasien yang sedang sakit. Tindakan pencegahan dasar termasuk meminimalkan waktu penggunaan ventilator, penempatan posisi semirecumbent yang tepat dari pasien, dengan pendekatan *head-up* 30 hingga 45 derajat dapat mengurangi insiden mikroaspirasi isi lambung jika dibandingkan dengan pasien yang dirawat dalam posisi terlentang (Kalil dkk., 2016).

Pemakaian *Subglottic suction ports* seperti pada Gambar 2.1 juga telah terbukti mengurangi kejadian VAP dan secara signifikan mengurangi penggunaan antibiotik. Jika didapatkan kemungkinan bahwa pasien akan diberi ventilasi

mekanis selama lebih dari 72 jam, harus dipertimbangkan untuk memasukkan sebuah tabung dengan drainase subglotis (Miller, 2018). Aspirasi mikro juga dapat dikurangi dengan pemeliharaan tekanan manset saluran napas dari tabung endotrakeal pada 20 hingga 30 cm H₂O dan penggunaan tekanan ekspirasi akhir positif. Penggunaan ETT berlapis perak menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk mengurangi risiko relatif dalam perkembangan kejadian kasus VAP karena sifat antibiotik spektrum luas dari perak, meskipun belum ditetapkan dalam praktik klinis (Afshari dkk., 2012).

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi

Antibiotik merupakan istilah yang berasal dari kata “antibiosis”, secara harfiah kata ini memiliki arti “melawan kehidupan” (Khan, 2018). Dahulu, antibiotik dipercayai sebagai senyawa organik yang dapat diproduksi oleh suatu mikroorganisme yang bersifat toksik bagi mikroorganisme yang lain. Berkaitan dengan hal ini, antibiotik adalah zat yang dapat diproduksi atau dikembangkan oleh mikroorganisme, yang secara selektif menghambat pembentukan atau membunuh mikroorganisme (yang berbahaya bagi kesehatan manusia) pada konsentrasi yang sangat rendah (Kang dan Park, 2015).

Sebagian antibiotik dapat membunuh suatu bakteri patogen, tetapi sebagian lainnya hanya dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Bakterisidal adalah sebutan bagi antibiotik yang dapat membunuh bakteri sedangkan bakteristatik adalah sebutan bagi antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan suatu bakteri. Hampir semua antibiotik bekerja dengan menghambat sintesis dinding dari sel bakteri, mengganggu fungsi dinding sel, penghancuran DNA bakteri, penghambatan sintesis protein, dan mengganggu metabolisme bakteri. Semua mekanisme antibiotik bergantung pada dinding sel atau bagian sel dari bakteri tempat antibiotik bekerja dan menargetkan sel tertentu untuk menghambat atau membunuh. Sehingga, sel merupakan target yang sangat spesifik untuk semua antibiotik (Ebimicowei dan Ibemologi, 2016).

2.2.2 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik dapat diklasifikasikan dengan banyak cara, tetapi skema klasifikasi berdasarkan pada struktur molekul, cara kerja dan spektrum aktivitasnya paling umum digunakan. Klasifikasi lainnya dapat didasarkan dari cara pemberian (topikal, oral dan suntik). Pada kelas struktural antibiotik yang sama pada umumnya memiliki pola toksisitas, efektivitas maupun efek samping potensial alergi sama. Beberapa golongan antibiotik berdasarkan struktur molekul dan kimia termasuk Beta-laktam, Makrolida, Tetrasiklin, Kuinolon, Aminoglikosida, Sulfonamida, Glikopeptida, dan Oksazolidinon (Aarts, 2011) (Ebimieowei dan Ibemologi, 2016).

a. Beta-laktam

Antibiotik golongan beta-laktam memiliki cincin 1-nitrogen dan 3 – yang reaktif. Beta-laktam bekerja dengan cara mengganggu suatu protein yang penting dalam sintesis dinding dari sel bakteri, sehingga dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri. Lebih singkatnya, penghubungan suatu unit peptida saat sintesis peptidoglikan diperankan oleh *penicillin-binding protein* (PBP) atau enzim dari bakteri tertentu. Antibiotik ini juga dapat mengikatkan dirinya pada PBP dan dapat mengganggu suatu sintesis peptidoglikan sehingga mengakibatkan lisis serta kematian sel. Contoh antibiotik dari kelas beta-laktam yang paling menonjol adalah Penisilin, Sefalosporin, Monobaktam, dan Karbapenem (Adzitey, 2015).

1) Penisilin

Antibiotik penisilin merupakan yang pertama ditemukan serta dilaporkan oleh Alexander Fleming pada tahun 1929. Penisilin terlibat pada suatu kelompok kelas senyawa beragam dan paling banyak berakhir dengan akhiran -silin. Antibiotik ini adalah suatu senyawa dari beta-laktam yang memiliki inti cincin asam *6-animopenicillanic*. Anggota kelas Penisilin meliputi Penisilin G, Penisilin V, Oksasilin (diklosasilin), Methisilin, Nafsilin, Ampisilin, Amoksisilin, Karbenisilin, Piperasilin, Mezlosilin dan Ticarsilin.

Penisilin G adalah antibiotik pertama yang diproduksi di antara semua kelompok antibiotik lainnya. Alexander Fleming menemukan antibiotik ini pada

tahun 1920-an, namun masih dibutuhkan upaya beberapa peneliti lain seperti Howard Florey, Ernst Chain, Norman Heatley dan Edward Abraham pada tahun 1945 untuk mengetahui mekanisme kultur serta efektivitas klinisnya. Pada awalnya, antibiotik ini memang diisolasi dari jamur *P.notatum*, namun *Penicillium chrysogenum* menjadi pilihan sebagai sumber yang lebih disukai. Produksi antibiotik menggunakan fermentasi mikroba biokimia menjadi lebih hemat biaya daripada menggunakan dari sintesis bahan mentah. Tidak dapat disangkal bahwa penemuan obat ini menandai pengenalan antibiotik ke dalam sistem perawatan kesehatan.

Spektrum dari Penisilin G masih sempit, yaitu bakteri Gram positif (*streptococcus*) serta bakteri Gram negatif seperti agen penyebab dari sifilis yaitu *Treponema pallidum* dan *meningokokus* yang sensitif. Bakteri juga dapat menyandikan enzim untuk melindungi dirinya dari aktivitas antibiotik. Oleh karena itu, beberapa antibiotik telah dikembangkan dengan semi-sintesis menggunakan rantai samping yang berbeda, misalnya amoksisilin, karbenisilin dan ampisilin.

Antibiotik memiliki kemampuan untuk menghindari kapasitas penguraian enzim strain bakteri tertentu dan memfasilitasi pergerakannya saat melintasi membran luar dari dinding suatu sel bakteri. Kemampuan ini diberikan oleh rantai samping dari antibiotik. Kemampuan ini juga dapat meningkatkan dari spektrum aktivitasnya melawan suatu bakteri Gram negatif. Beberapa penisilin misalnya augmentin yang diproduksi secara kombinasi dari senyawa non antibiotik dapat menghambat aktivitas suatu enzim *penisilinase* bakteri. Augmentin ini sebenarnya merupakan obat yang terdiri dari asam klavulanat yang merupakan senyawa non-antibiotik dan amoksisilin (antibiotik). Asam klavulanat bekerja dengan menghambat suatu enzim *beta-laktamase* yang menyebabkan perpanjangan aktivitas antibakteri.

2) Sefalosporin

Sefalosporin memiliki struktur dan cara kerja yang mirip dengan penisilin. Antibiotik ini adalah bagian dari suatu antibiotik yang paling sering diberikan dan diresepkan.. Anggota pertama dari kelompok antibiotik ini

diketahui diisolasi oleh Guisepe Brotzu tahun 1945 dari jamur *Cephalosporium acremonium*. Meskipun Guisepe Brotzu yang pertama kali mengisolasi kelompok antibiotik tersebut, Edward Abraham-lah yang memiliki kredit untuk mematenkannya karena dapat mengekstraksinya. Sefalosporin memiliki nukleus asam 7-*aminocephalosporanic* dengan rantai samping yang memiliki cincin 3,6-*dihydro-2 H-1,3- thiazane*.

Sefalosporin digunakan untuk mengobati infeksi bakteri serta penyakit yang mungkin ditimbulkan oleh bakteri penghasil *Penicillinase*, beberapa *Escherichia coli*, *Methicillin-susceptible Staphylococci*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Streptococci*, *Haemophilus influenza*, beberapa *Neisseria* dan *Enterobacter aerogenes*. Antibiotik ini dibagi lagi menjadi generasi satu sampai lima sesuai dengan target organismenya, tetapi yang lebih baru semakin efektif melawan patogen Gram-negatif. Sefalosporin memiliki berbagai rantai samping yang memungkinkan mereka menempel pada *penicillin-binding proteins* (PBP) yang berbeda untuk menghindari sawar darah otak, menahan kerusakan oleh *penisilinase* yang menghasilkan strain bakteri dan terionisasi untuk memfasilitasi proses masuknya ke dalam sel bakteri Gram-negatif.

3) Monobaktam

Antibiotik kelas monobaktam, pertama kali ditemukan oleh Skyes dan rekan kerjanya. Antibiotik ini didapatkan dari bakteri *Chromobacterium violaceum* yang merupakan bagian beta-laktam. Cincin beta-laktam dari monobaktam tidak menyatu dengan yang lain. Aztreonam adalah satu-satunya antibiotik kelas monobaktam yang terdapat secara komersial. Aztreonam aktif melawan suatu bakteri Gram-negatif aerobik misalnya *Pseudomonas* dan *Neisseria*. Antibiotik ini digunakan dalam mengobati penyakit pneumonia, infeksi saluran kemih dan septikemia yang diakibatkan karena kelompok bakteri tersebut. Antibiotik ini tidak efektif digunakan untuk bakteri Gram-positif maupun anaerob, serta antibiotik ini digunakan secara injeksi dan inhaler (Ebimieowei dan Ibemologi, 2016).

4) Karbapenem

Kelas antibiotik karbapenem ditemukan karena kebutuhan pada tahun 1976. Sebelumnya, pada akhir tahun 1960 (Livermore dkk., 2011). Tinamisin dilaporkan sebagai "karbapenem" yang pertama dan menjadi standar bagi setiap antibiotik karbapenem lainnya (Patel dan Bonomo, 2011). Karbapenem mampu menahan aksi hidrolitik dari enzim *beta-laktamase*. Antibiotik karbapenem diketahui memiliki spektrum aktivitas terluas dan memiliki potensi terbesar melawan bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif jika dibandingkan dengan antibiotik golongan beta-laktam lainnya. Antibiotik ini sering disebut "*antibiotics of last resort*" dan dapat digunakan sebagai terapi saat pasien yang memiliki penyakit infeksi parah atau dicurigai disebabkan oleh bakteri yang telah resisten. Contoh karbapenem adalah:

- a) Imipenem – antibiotik ini memiliki spektrum luas yang efektif dalam melawan patogen aerobik maupun anaerobik. Antibiotik ini dapat dikonsumsi secara oral dan dapat aktif di dalam konsentrasi rendah, serta memiliki efek samping alergi yang minimal;
- b) Meropenem – antibiotik berspektrum luas yang sangat efektif dalam melawan basil Gram-negatif non-fermentatif;
- c) Ertapenem – antibiotik berspektrum luas yang memiliki aktivitas terbatas dalam melawan basil gram-negatif non-fermentatif.

Munculnya bakteri patogen yang resisten terhadap antibiotik golongan *life saving* telah dilaporkan. Hal ini sangat mengkhawatirkan karena resistensi bakteri terhadap antibiotik karbapenem terus meningkat dengan cepat secara global sehingga menjadi perhatian internasional (Papp-wallace dkk., 2011).

b. Makrolida

Peneliti pertama yang menemukan dan mengisolasi antibiotik golongan ini pada tahun 1952 dari *soil inhabiting fungus Saccharopolyspora erythraea* adalah J. M. McGuire. Makrolida merupakan antibiotik yang memiliki spektrum yang lebih luas jika dibandingkan dengan penisilin. Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat atau membunuh suatu mikroorganisme dengan efektif melalui penghambatan sintesis protein bakteri. Contoh antibiotik golongan makrolida

adalah Eritromisin, Azitromisin dan Klaritromisin (Ebimieowi dan Ibemologi, 2016).

c. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan antibiotik yang ditemukan dari *soil bacterium* genus *Streptomyces* pada tahun 1945 oleh Benjamin Duggar. Antibiotik pertama dari kelompok ini adalah klorotetrasiklin (Aureomisin). Anggota lainnya berupa Tetrasiklin, Klorotetrasiklin, Oksitetrasiklin dan Demeklosiklin. Anggota seperti Doksisiklin, Limesiklin, Meklosiklin, Methasiklin, Minosiklin, dan Rolitetrasiklin dianggap generasi kedua karena merupakan turunan dari semi-sintesis. Sedangkan yang diperoleh dari sintesis total seperti Tigesisiklin dianggap sebagai generasi ketiga. Antibiotik ini memiliki target ribosom pada bakteri dengan mengganggu proses penambahan asam amino ke dalam rantai polipeptida selama proses sintesis protein di dalam organel bakteri (Fuoco, 2012).

d. Kuinolon

Antibiotik ini adalah kelompok yang pertama kali ditemukan sebagai asam nalidiksat. Antibiotik ini mampu mengganggu proses replikasi dan transkripsi yang terjadi pada DNA bakteri. Kelompok senyawa utama yang telah dikembangkan yaitu kuinolon dan naftiridon yang meliputi sinoksasin, norfloksasin, ofloksasin, siproksasin, temafloksasin, sparfloksacin, asam nalidiksat, enoksasin dan lain-lain. Nomenklatur dari anggota golongan antibiotik ini sangat kompleks tetapi sering dikenal dengan suffix '-oksasin' seperti floksasin, ciprofloksasin dan levofloksasin (Adzitey, 2015).

e. Aminoglikosida

Aminoglikosida merupakan senyawa yang terdiri dari gula 3-amino dan dihubungkan melalui ikatan glikosidic dari *soil Actinomycetes*. Antibiotik ini memiliki spektrum yang luas dan mampu melakukan penghambatan pada proses sintesis protein bakteri melalui pengikatan pada salah satu subunit ribosom dan sangat efektif dalam melakukan perlawanan terhadap bakteri batang Gram-negatif aerobik serta bakteri Gram-positif tertentu. Streptomisin adalah antibiotik golongan aminoglikosida yang pertama diketahui dan telah beberapa kali mengobati penyakit tularemia, pes maupun tuberkulosis. Meskipun sangat efektif,

namun streptomisin memiliki sifat beracun. Pencarian kembali dilakukan untuk menemukan obat golongan aminoglikosida yang masih efektif namun kurang toksik bagi manusia. Pencarian itu membuahkan hasil dengan penemuan antibiotik seperti tobramisin, neomisin, amikasin dan gentamisin (Mahajan dan Balachandran, 2012).

f. Sulfonamida

Sulfonamida bekerja dengan cara melakukan penghambatan pada bakteri Gram negatif dan Gram positif seperti *E. coli*, *Nocardia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis*, *Shigella* dan pada beberapa Protozoa. Sulfonamida ini merupakan agen antimikroba sintetis yang mengandung gugus sulfonamida. Pada umumnya antibiotik ini dianggap bakterostatik daripada bakterisidal (Vullo dan Supuran, 2013). Sulfonamida juga dapat berubah menjadi antibiotik yang bersifat bakterisidal jika konsentrasinya dalam kadar yang cukup tinggi atau jika terdapat kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan bagi bakteri. Kondisi tersebut mencakup kondisi pada saat suhu yang buruk, kultur yang buruk, produk proteolitik beracun, antibodi, hipersensitivitas dan lain-lain (Xu dkk., 2014).

g. Glikopeptida

GPA's adalah singkatan yang sering digunakan dalam menyebut glikopeptida. Secara alami, antibiotik ini dibuat dari peptida siklik 7 asam amino. Struktur berbagai bentuk glikopeptida disajikan dengan baik untuk pengikatan antibiotik ke dalam targetnya dan dapat terjadi melalui pembentukan 5 ikatan dari hidrogen bersama dengan *peptidic backbone* obat. Potensi dari antibakteri rantai samping lipofilik dapat memperpanjang waktu paruh glikopeptida (Kang dan Park, 2015).

h. Oksazolidinon

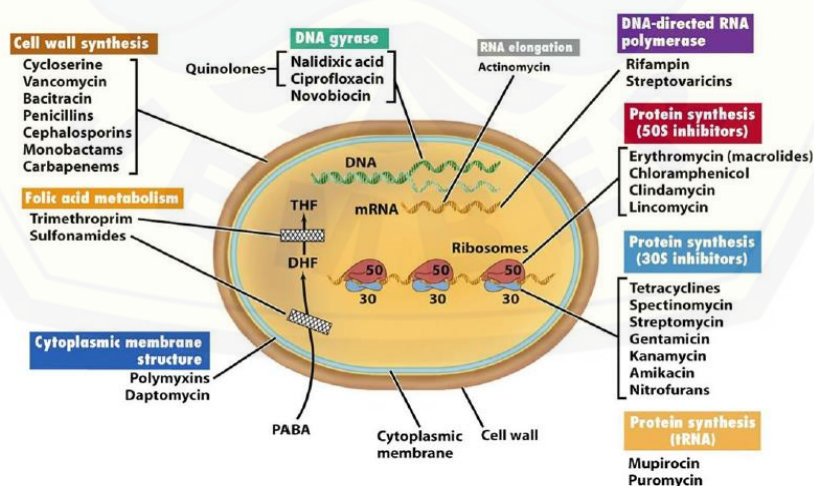
Oksazolidinon adalah sekelompok antibiotik sintetis. Linezolid mewakili antibiotik golongan oksazolidinon pertama yang akan disintesis, telah disetujui pada tahun 2000. Mekanisme kerja oksazolidinon tidak dipahami sepenuhnya, antibiotik ini dilaporkan berperan dalam sintesis protein. Oksazolidinon dapat melakukan penghambatan pada sintesis protein dengan cara mengikat situs P di

ribosom subunit 50S dan memiliki spektrum yang luas untuk melawan bakteri Gram-positif meliputi *vancomycin-resistant enterococci*, *methicillin- and vancomycin-resistant staphylococci*, *penicillin-resistant pneumococci* dan anaerob. Linezolid juga dapat digunakan dalam pengobatan saluran pernapasan dan infeksi kulit akibat patogen bakteri Gram-positif.

Oksazolidinon adalah obat yang menjadi pilihan ketika menangani kasus infeksi bedah karena obat ini sangat mudah menembus dan menumpuk di dalam jaringan termasuk paru-paru, tulang, vegetasi (*plant-like growth in tissues*), hematoma dan cairan serebrospinal. Linezolid yang dikenal aman, ternyata juga memiliki efek samping seperti myelosupresi, sering mengakibatkan anemia dan trombositopenia yang dapat ditemui dalam kasus ketika pengobatan berkepanjangan (Frank dan Tacconelli, 2012).

2.2.3 Mekanisme Kerja Antibiotik

Potensi antibiotik dari sebagian besar kelas diarahkan ke beberapa mekanisme unik dari proses metabolisme atau struktur bakteri, dengan target kerja antibiotik yang berbeda seperti pada Gambar 2.1 (Ebimieowei dan Ibemologi, 2016). Antibiotik juga memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda, yaitu sebagai berikut :



Gambar 2.1 Target kerja antibiotik (Sumber: Madigan dan Martinko, 2011)

a. Menghambat sintesis dinding sel

Peptidoglikan (PG) atau murein merupakan lapisan pembungkus beberapa bakteri yang kaku dan berfungsi untuk melindungi sel. Peptidoglikan memiliki derajat peptida ikatan silang yang disebut β - (1-4) –N– asetil Hexosamine. Bakteri harus mensintesis kebutuhan peptidoglikannya agar bisa tetap hidup. Hal ini dilakukan oleh aktivitas dari *transpeptidases* dan *PBP transglukosilase*, enzim ini berperan sangat penting.

Antibiotik seperti karbapenem, sefalosporin dan penisilin mampu memblokir dan menghubungkan silang antara unit peptidoglikan melalui penghambatan pada pembentukan ikatan peptida akibat katalisis dari PBPs. Sebagian besar antibiotik termasuk dalam kelas antibiotik glikopeptida (misalnya, vankomisin) mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat sintesis PG dengan mengikat dirinya ke unit PG dan memblokir aktivitas *transpeptidase* dan *transglukosilase*.

b. Merusak struktur dan fungsi membran sel

Antibiotik juga dapat merusak membran sel dari bakteri secara spesifik berdasarkan perbedaan suatu jenis lipid di dalam membran dari sel bakteri. Misalnya, Daptomisin dapat melakukan depolarisasi membran yang dapat bergantung kepada kalsium serta mengarah ke penghentian sintesis makromolekul maupun gangguan membran sel bakteri. Polimiksin menyebabkan hancurnya membran dari sel bakteri melalui pengikatan secara efektif bagian lipid lipopolisakarida dari sel bakteri.

c. Menghambat struktur dan fungsi asam nukleat

Jalur metabolisme yang berfungsi dalam menghasilkan sintesis asam nukleat juga penting. Adanya gangguan asam nukleat dalam sintesis dapat menyebabkan terganggunya keturunan sel maupun kelangsungan hidup bakteri. Sintesis asam nukleat dapat terganggu oleh antibiotik melalui pemblokiran replikasi dan penghentian proses transkripsi. Kelompok antibiotik misalnya kuinolon, dapat mengganggu fungsi enzim helikase sehingga mengganggu fungsi enzim untuk melepaskan DNA.

d. Menghambat sintesis protein

Protein bertanggung jawab terhadap komposisi secara struktural, metabolisme, fisiologis, dan respons terhadap kondisi buruk. Jenis dan jumlah protein yang dihasilkan oleh bakteri pada waktu tertentu bergantung pada informasi yang terkandung dalam biomolekul lain yang sangat penting, yaitu *deoxyribonucleic acid* (DNA). (Hong dkk., 2014).

Terdapat obat yang dapat melakukan penghambatan pada proses sintesis protein. Penghambatan ini dibagi menjadi dua subkelas, yaitu penghambat 50S dan penghambat 30S. Lincomisin, eritromisin, kloramfenikol, klindamisin, linezolid dan lain-lain telah terbukti menjadi salah satu penghambat ribosom 50S. Antibiotik ini melakukannya dengan memblokir fase inisiasi dari translasi protein atau fase perpanjangan sintesis protein di mana asam amino yang masuk dihubungkan dengan rantai peptida yang baru tumbuh. Contoh antibiotik yang memblokir inisiasi dari translasi protein adalah anggota dari Oksazolidinon. Sedangkan makrolida seperti lincosamida dan streptogramin memblokir sintesis protein dengan menghambat fase perpanjangan translasi mRNA (Ebimiewei dan Ibemologi, 2016).

e. Menghambat jalur utama metabolisme

Sulfonamida dan trimetoprim telah terbukti meniru substrat yang dibutuhkan oleh sel bakteri untuk metabolisme. Peniruan ini membuat enzim dari suatu bakteri tersebut lebih memilih untuk menempel pada antibiotik. Sulfonamida bertindak mirip seperti tetrahidrofolat yang sangat diperlukan dalam proses sintesis asam folat pada sel bakteri. Hal ini menyebabkan terganggunya produksi asam nukleat (DNA dan RNA) dan asam amino akibat sulfonamida (Mammadova dkk., 2019).

2.2.4 Efek samping

Antibiotik diteliti terlebih dahulu untuk mengetahui efek negatifnya sebelum dilakukan persetujuan mengenai penggunaan klinis dan biasanya dipertimbangkan aman serta dapat ditoleransi dengan baik. Beberapa antibiotik yang telah digunakan, ternyata juga masih memiliki efek samping (Singh dkk.,

2018). Efek yang terjadi sangat bermacam-macam mulai dari ringan hingga sangat parah tergantung pada jenis antibiotik yang digunakan, mikroba sasaran, dan pasien (Zalmanovici Trestioreanu dkk., 2018). Efek samping yang timbul, mungkin mencerminkan sifat farmakologis atau toksikologi dari antibiotik dan mungkin berhubungan dengan adanya hipersensitivitas atau reaksi alergi. Efek samping yang umum terjadi meliputi diare, akibatnya dari spesies flora normal di usus, misalnya menyebabkan pertumbuhan berlebih bakteri patogen, seperti *Clostridium difficile*. Antibiotik juga dapat mempengaruhi flora normal vagina sehingga dapat menyebabkan pertumbuhan jamur secara berlebihan (Menon dkk., 2018).

2.2.5 Terapi Antibiotik Empiris

Dalam pemeriksaan kultur pasien yang datang ke rumah sakit, hasil mikrobiologi belum tersedia selama 24 sampai 72 jam, sering kali terapi awal untuk infeksi dilakukan menggunakan terapi empiris dan dipandu oleh presentasi klinis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi yang tidak memadai untuk infeksi pada pasien kritis maupun pasien rawat inap sangat berhubungan dengan hasil yang buruk, termasuk morbiditas dan mortalitas yang lebih besar serta menyebabkan lamanya rawat inap pasien di rumah sakit. Oleh karena itu, pendekatan umum yang digunakan adalah agen antimikroba dengan spektrum luas sebagai manajemen awal yaitu terapi empiris (terkadang obat juga akan dikombinasi) bertujuan untuk mencakup beberapa kemungkinan patogen secara umum terkait dengan sindrom klinis pasien secara spesifik untuk infeksi yang didapat dari komunitas dan rumah sakit. Misalnya, orang dewasa muda yang sehat dengan kecurigaan meningitis bakteri yang terlihat dalam keadaan darurat, patogen yang paling mungkin menjadi penyebab keadaan tersebut adalah *Streptococcus pneumoniae* dan *Neisseria meningitidis*, dengan demikian kombinasi obat dari sefalosporin generasi ketiga (seftriakson) ditambah vankomisin akan direkomendasikan sebagai pilihan terapi empiris (Leekha dkk., 2011).

Infeksi yang didapat di rumah sakit sering terkait dengan adanya perangkat dan prosedur invasif yang mengakibatkan hilangnya pertahanan untuk melawan infeksi, sebagaimana kasus bakteremia terkait kateter intravaskular, VAP dan ISK terkait kateter. Infeksi ini biasanya disebabkan oleh organisme yang resistan terhadap obat, baik gram positif seperti gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)* karena bakteri ini sering endemik di rumah sakit (Metersky dan Kalil, 2018).

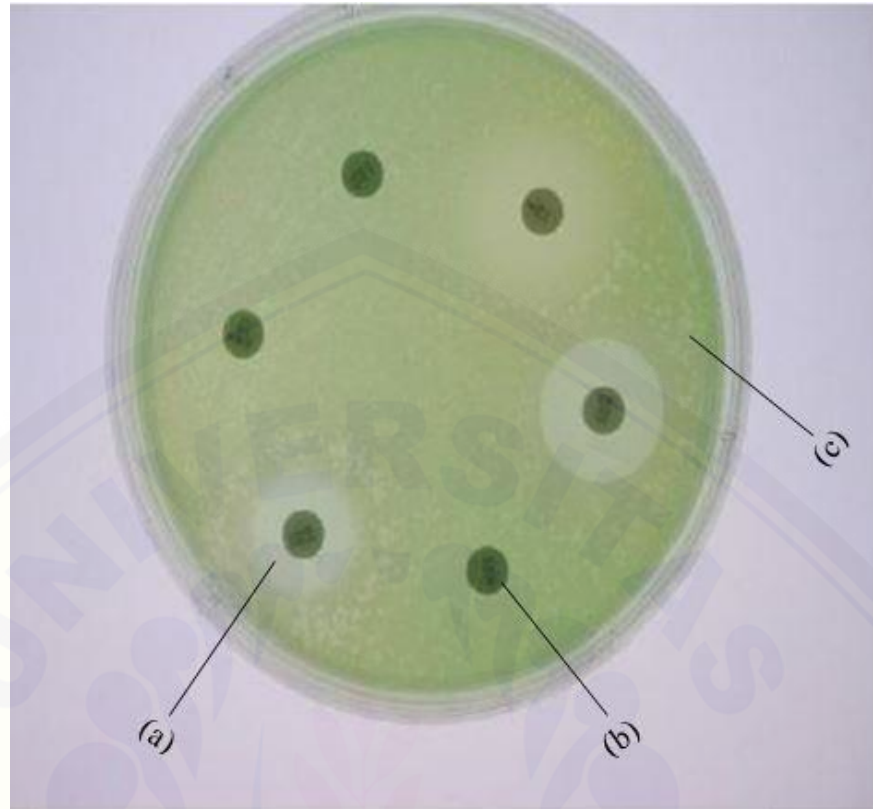
Dalam memilih antibiotik untuk terapi empiris kasus infeksi tersebut, dokter harus mempertimbangkan beberapa hal berikut: (1) tempat terjadinya infeksi dan organisme terbanyak di daerah tersebut (misalnya, bakteremia intravaskular terkait kateter seringkali merupakan hasil kolonisasi dan infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus* yang ada di kulit); (2) pengetahuan sebelumnya tentang bakteri yang diketahui berkoloni pada pasien misalnya, pemeriksaan swab hidung (saat ini dilakukan secara rutin oleh banyak rumah sakit sebelum menerima pasien unit perawatan intensif). dan (3) pola resistensi bakteri di rumah sakit tersebut atau antibiotik yang tersedia untuk patogen di sebagian besar rumah sakit (Leekha dkk., 2011).

2.2.6 Sensitivitas Antibiotik

Sensitivitas merupakan keadaan ketika suatu mikroba sangat peka terhadap antibiotik. Pengertian lain dari sensitivitas adalah kepekaan antibiotik yang masih baik dalam memberikan daya hambat terhadap suatu mikroba. Untuk menentukan sensitivitas antibiotik diperlukan suatu pengujian terlebih dahulu. Pengembangan dan peningkatan metode yang akurat dan efisien untuk pengujian sensitivitas antibiotik secara cepat, sangat penting untuk membantu meningkatkan taraf kesehatan masyarakat. Informasi sensitivitas antibiotik terhadap patogen, juga dapat secara signifikan mengurangi morbiditas, mortalitas, biaya pengobatan dan durasi hospitalisasi, jika informasi ini diberikan kepada dokter secara cepat dan tepat waktu (Ataee dkk., 2012).

Pada pemeriksaan sensitivitas antibiotik, juga dikenal istilah intermediet dan resisten. Istilah intermediet menunjukkan isolat dengan MIC antimikroba yang mendekati tingkat darah dan jaringan yang biasanya dapat dicapai dan yang tingkat responsnya mungkin lebih rendah daripada isolat yang sensitif. Istilah ini menyiratkan kemanjuran klinis di bagian tubuh tempat obat terkonsentrasi secara fisiologis (misalnya kuinolon dan beta-laktam dalam urin) atau ketika dosis obat yang lebih tinggi dari biasanya dapat digunakan (misalnya beta laktam). Istilah resistant menunjukkan bahwa isolat tidak dihambat oleh konsentrasi antibiotik yang biasanya dapat dicapai dengan jadwal dosis normal, hal ini menunjukkan adanya mekanisme resistensi mikroba tertentu (misalnya betalaktamase) (Uddhav dan Sivagurunathan, 2016).

Sensitivitas antibiotik dapat ditentukan dengan berbagai metode, misalnya dengan menggunakan metode yang tersedia secara komersial maupun laboratorium mikrobiologi klinis berbasis instrumen. Metode yang paling umum digunakan adalah mikrodilusi kaldu (dengan atau tanpa menggunakan instrumen untuk pembacaan panel), metode berbasis instrumen otomatis dan metode difusi cakram (*Kirby-Bauer*) seperti pada Gambar 2.2. E-test mungkin juga berguna untuk beberapa bakteri.



(a) Zona hambat; (b) *Paper disk* antibiotik; (c) Media

Gambar 2.2 *Kirby-Bauer disk* (Uddhav dan Sivagurunathan, 2016)

Metode difusi memiliki dua teknik dalam pengerjaannya, yaitu teknik dilusi agar dan pembedahan cair yang bertujuan untuk menentukan aktivitas antibiotik secara kuantitatif yang dilarutkan kedalam suatu media kaldu atau agar. Media ini, kemudian akan ditanami bakteri yang akan di tes setelah itu di inkubasi. Metode lain yang bisa digunakan adalah metode difusi. Metode ini menggunakan cakram kertas yang telah dibubuhkan antibiotik dan kemudian akan ditempatkan pada media yang telah ditanami organisme yang akan diuji secara merata (Soleha, 2015).

Metode difusi cakram adalah metode yang paling umum digunakan di laboratorium klinis. Tes ini memberikan fleksibilitas dan efektivitas biaya terbesar. Tes ini memakan waktu setidaknya 24 jam dan memiliki batasan dalam akurasi. Beberapa sistem otomatis yang menyediakan data sensitivitas antimikroba dengan cepat, sekarang telah tersedia. Beberapa diantaranya meliputi *Auto Microbic system (AMS; MO, Hazelwood Vitek, Inc.)*, *MS 2 (Dallas, Abbott*

Laboratories, TX), dan *Autobacs* (*Warner-Lambert Co., General Diagnostics, NJ Morris Plains*.) (Uddhav dan Sivagurunathan, 2016).

Sistem ini memberikan hasil yang dapat ditafsirkan atau perkiraan dari *minimum inhibitory concentration* (MIC) yang tepat dalam 3–10 jam setelah inokulasi. Biaya analisis termasuk bahan dan tenaga kerja, menunjukkan bahwa sistem ini mahal dan tidak layak untuk digunakan di negara berkembang di mana penyakit menular relatif lebih umum. Perlu untuk mengembangkan tes yang relatif sederhana, cepat, akurat, dan lebih murah untuk melakukan pengujian kerentanan antibiotik untuk menghasilkan MIC yang tepat dan interpretasi sensitivitas isolat bakteri dalam 6-12 jam (Ataee dkk., 2012).

2.3 Antibiogram

2.3.1 Definisi

Antibiogram adalah profil keseluruhan dari hasil pengujian kerentanan antimikroba dari sebuah mikroorganisme spesifik terhadap obat antimikroba. Profil ini dibuat oleh laboratorium menggunakan data agregat dari sebuah rumah sakit atau sistem perawatan kesehatan. Data dirangkum secara berkala dan disajikan dengan menampilkan persentase organisme yang diuji rentan terhadap obat antimikroba tertentu. Hanya hasil untuk obat antimikroba saja yang harus diuji secara rutin serta berguna secara klinis dan disajikan (Tascini dkk., 2016). Contoh antibiogram bakteri gram negatif dan bakteri gram positif dapat dilihat pada Tabel 2.2 dan Tabel 2.3.

Tabel 2.2 Contoh antibiogram bakteri gram positif (% *susceptible*)

Organisme	# test	Cefepime	Ciprofloxacin	Gentamicin	Meropenem
S. aureus (MSSA)	2415	85	63	96	100
S. aureus (MRSA)	1551	22	11	96	100
Coagulase neg. Staph	1860	53	34	84	100
Enterococcus spp	1737	61	-	-	95

(Sumber: Health, 2015)

Tabel 2.3 Contoh antibiogram bakteri gram positif (% *susceptible*)

Organisme	# test	Cefepime	Ciprofloxacin	Gentamicin	Meropenem
E.coli	1272	99	85	93	99
Klebsiella pneumoniae	254	98	96	98	98
Enterobacter cloacae	167	94	87	93	95
Proteus mirabilis	173	99	79	92	100

(Sumber: Health, 2015)

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; sebelumnya NCCLS) menerbitkan pedoman berjudul “*Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data*” untuk digunakan saat membuat antibiogram. Panduan CLSI merekomendasikan kompilasi antibiogram setidaknya setiap tahun, termasuk isolat terhadap pasien dalam periode yang dianalisis, dan mencakup ≥ 30 sampel yang isolatnya diuji dalam periode analisis. Antibiogram terutama disusun oleh ahli teknologi laboratorium mikrobiologi, tetapi mungkin menjadi upaya kolaboratif yang melibatkan laboratorium, farmasi, dan pencegahan infeksi (Health, 2015). Panduan CLSI memiliki nilai *breakpoints*, nilai ini adalah range yang digunakan untuk menentukan konsentrasi antibiotik pada uji kepekaan. Nilai *breakpoints* ini kemudian akan mengkategorikan apakah suatu bakteri yang telah diuji tergolong kedalam kategori sensitif, intermediet atau resisten. Tiap spesies bakteri memiliki nilai *breakpoints* yang berbeda-beda dan bahkan ada yang sama. Metode yang digunakan dalam pengujian juga akan menentukan perbedaan nilai *breakpoints*. Nilai ini juga dapat mengacu pada referensi *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (Sariadji dkk., 2019).

Terdapat beberapa kategori dalam standar CLSI, yaitu *susceptible* atau sensitif (S), intermediet (I) dan resisten (R). Kategori *susceptible* atau sensitif ditentukan oleh breakpoint yang menyiratkan bahwa isolat dengan MIC pada atau di bawah atau diameter zona pada atau di atas breakpoint rentan dihambat oleh konsentrasi agen antimikroba yang biasanya dapat dicapai ketika dosis yang dianjurkan untuk merawat situs infeksi digunakan dan menghasilkan kemungkinan kemanjuran klinis. intermediate adalah kategori yang ditentukan

oleh *breakpoints* yang mencakup isolat dengan MICs atau diameter zona dalam kisaran antara yang mendekati tingkat darah dan jaringan yang biasanya dapat dicapai dan atau yang tingkat responsnya mungkin lebih rendah daripada isolat yang rentan. Resistensi adalah kategori yang ditentukan oleh breakpoint yang menyiratkan bahwa isolat dengan MIC pada atau di atas atau diameter zona pada atau di bawah breakpoint resistensi tidak dihambat oleh konsentrasi zat yang biasanya dapat dicapai dengan jadwal dosis normal dan atau yang menunjukkan MIC atau diameter zona yang berada dalam kisaran di mana mekanisme resistensi mikroba spesifik mungkin terjadi, dan kemanjuran klinis agen terhadap isolat belum ditunjukkan secara andal dalam studi pengobatan (Kahlmeter dkk., 2019).

2.3.2 Penggunaan Antibiogram

Antibiogram dapat digunakan untuk membantu dokter dalam memilih pengobatan antibiotik empiris terbaik saat menunggu hasil kultur mikrobiologi dan tes sensitivitas serta membantu apoteker sebagai pemasok dan pengatur utama obat-obatan (WHO, 2014). Antibiogram ini juga merupakan alat yang berguna untuk mendeteksi dan memantau perkembangan sensitivitas antimikroba. Data pengujian sensitivitas dirangkum secara kumulatif untuk rumah sakit, sistem perawatan kesehatan, atau fasilitas perawatan kesehatan lainnya secara berkala (seperti setiap tiga bulan atau satu tahun), sehingga perkembangan resistensi dapat diidentifikasi dan diselidiki.

2.3.3 Batasan Antibiogram

Antibiogram tidak boleh diandalkan sebagai satu-satunya alat untuk memandu terapi. Keterbatasan antibiogram adalah sebagai berikut:

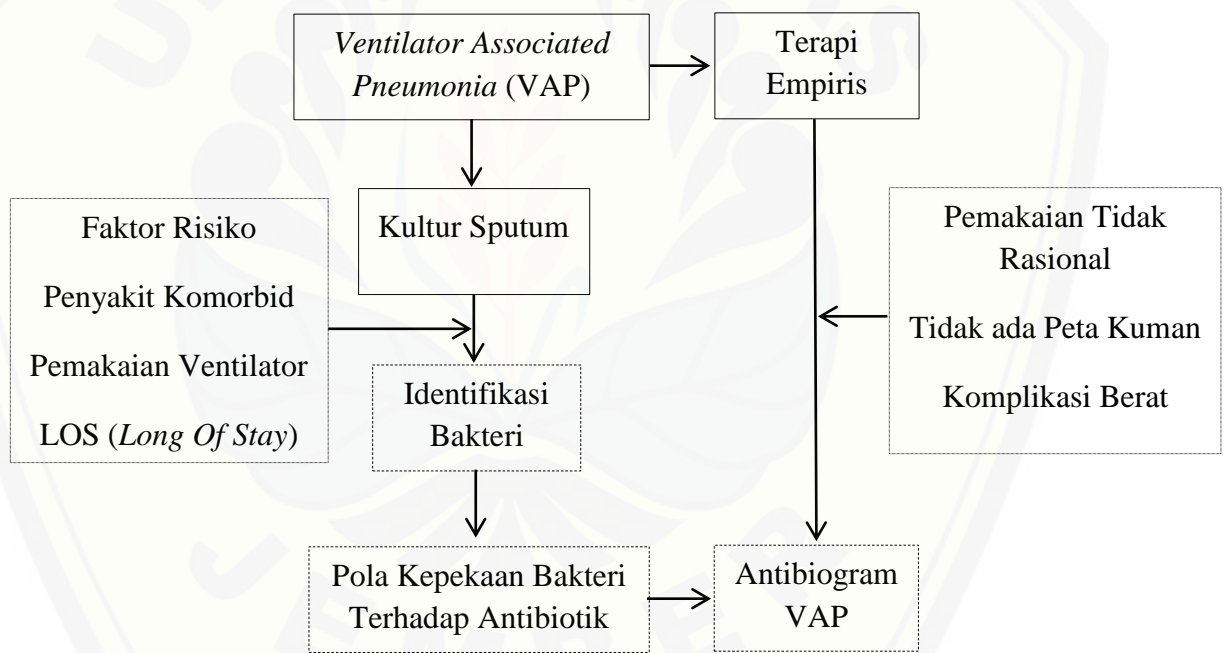
- a. *Minimum inhibitory concentrations* (MIC) tidak termasuk, akibatnya *subtle trends* di bawah ambang resistensi (dikenal sebagai "*MIC creep*") tidak tergambar.
- b. Data tidak memperhitungkan faktor pasien seperti riwayat infeksi atau penggunaan antimikroba di masa lalu. Pola resistensi untuk obat-obatan tertentu

sangat bervariasi menurut usia, dan kondisi medis yang mendasari pasien dapat memengaruhi seberapa baik antimikroba bekerja.

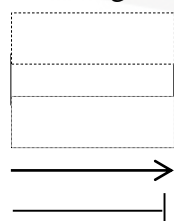
c. Data adalah hasil kombinasi organisme-antimikroba tunggal, oleh karena itu tidak menunjukkan perkembangan resistensi silang suatu organisme terhadap obat lain, dan tidak menunjukkan sifat sinergis antimikroba yang digunakan dalam kombinasi.

d. Data mungkin tidak dapat digeneralisasikan untuk populasi pasien tertentu atau lokasi fasilitas perawatan kesehatan jika antibiogram dikompilasi menggunakan data rumah sakit atau seluruh sistem perawatan kesehatan (Health, 2015).

2.4 Kerangka konsep



Keterangan :



Gambar 2.3 Kerangka konsep

Pasien yang telah didiagnosis VAP akan diberikan terapi antibiotik secara empiris terlebih dahulu, sebelum diketahui hasil pemeriksaan kultur sputum pasien. Kultur sputum sangat diperlukan untuk mengetahui bakteri penyebab VAP dan sensitifitasnya terhadap antibiotik sehingga akan diketahui bakteri masih sensitif, intermediet, atau resisten terhadap antibiotik yang diujikan. Hasil pemeriksaan tersebut, kemudian dapat digunakan sebagai antibiogram untuk pedoman terapi antibiotik secara definitif dan menghindari adanya resistensi terhadap antibiotik.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian deskriptif. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan fakta-fakta yang berkaitan dengan populasi secara runtut dan akurat, sehingga peneliti tidak perlu memberikan intervensi apapun. Data yang digunakan adalah data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien dengan kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019, meliputi: inisial, usia, jenis kelamin, diagnosis, spesimen yang diuji, tindakan yang diterima, indikasi kultur, spesies bakteri yang teridentifikasi dan hasil uji sensitivitas terhadap antibiotik.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama bulan November 2019 sampai dengan Maret 2020 dan bertempat di Ruang Rekam Medis dan Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini merupakan semua pasien dengan kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. Keseluruhan populasi tersebut, untuk dijadikan sampel harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berikut:

a. Kriteria Inklusi

Semua pasien dengan kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember yang telah dilakukan kultur sputum dan uji sensitivitas antibiotik pada tahun 2019.

b. Kriteria Eksklusi

Semua pasien dengan kasus VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember yang telah dilakukan kultur sputum tetapi tidak menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri, sehingga tidak digunakan sebagai sampel dalam penelitian karena tidak memiliki kelengkapan data hasil kultur dan uji sensitivitas terhadap antibiotik.

Populasi yang memenuhi kriteria sampel penelitian, selanjutnya akan dilakukan pengambilan sampel dengan teknik *total sampling*. Teknik ini, mengambil keseluruhan sampel yang telah sesuai dengan kriteria inklusi. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semua sampel yang memenuhi kriteria sampel penelitian. Apakah besar sampel yang diperoleh dapat mewakili keseluruhan populasi, maka pada penelitian ini juga digunakan perhitungan besar sampel dengan menggunakan rumus penelitian deskriptif kategorik sebagai berikut:

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 PQ}{d^2}$$

Tingkat kepercayaan ditetapkan sebesar 95%, sehingga $\alpha = 5\%$ dan $Z\alpha = 1,96$ dengan kesalahan prediksi yang masih bisa diterima (d) sebesar 10%. Belum ada penelitian mengenai jumlah kejadian VAP di Indonesia, namun berdasarkan kepustakaan luar negeri diperoleh data bahwa kejadian VAP bervariasi antara 9-27%. Pada penelitian ini, prevalensi (P) ditetapkan sebesar 0,09 dan Q ($1-P$) didapatkan 0,91. Besar sampel minimal yang diperlukan adalah 31 sampel.

3.4 Definisi Operasional

Berdasarkan variabel penelitian tersebut, maka definisi operasional pada penelitian ini akan dijelaskan pada Tabel 3.1 sebagai berikut:

Tabel 3.1 Definisi operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Data
1.	Antibiogram	Profil keseluruhan dari hasil pengujian kerentanan antimikroba dari sebuah mikroorganisme spesifik terhadap obat antimikroba.	Melihat dari rekam medis hasil kultur laboratorium dan uji sensitivitas antibiotik.	Rekam medis	Sensitif, intermediat dan resisten antibiotik	Nominal
2.	VAP	Pneumonia akibat pemasangan ventilator yang terjadi setelah 48-72 jam.	Mencatat melalui rekam medis	Rekam medis	Ya atau tidak	Nominal

(Sumber : Kalanuria dkk., 2014)

3.5 Alur Penelitian

Alur penelitian berfungsi untuk menjelaskan bagaimana peneliti melakukan tahapan penelitiannya. Tahapan penelitian yang dilakukan peneliti dijelaskan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Alur penelitian

3.6 Instrumen Penelitian

Pada penelitian ini digunakan beberapa instrumen penelitian meliputi:

3.6.1 Pengolahan Data

a. Log Book

Log book digunakan dalam pencatatan semua data yang didapat pada saat penelitian berlangsung, terutama data yang terkait dengan subjek penelitian. Pengisian logbook dilakukan secara rutin dan lengkap untuk mendapatkan hasil yang akurat.

b. Lembar Pengumpul Data

Data yang didapatkan dari rekam medis akan dikumpulkan dalam satu file Ms. Excel yang telah di enkripsi. Data yang di ambil berupa: inisial, usia, jenis kelamin, diagnosis, spesimen yang diuji, tindakan yang diterima, indikasi kultur, spesies bakteri yang teridentifikasi dan hasil uji sensitivitas terhadap antibiotik.

c. Piranti Lunak Pengolah Angka

Piranti lunak pengolah angka digunakan dalam pengolahan data hasil rekapitulasi rekam medis dan menampilkan data dalam bentuk diagram.

3.6.2 Analisis Data

Analisis univariat akan dilakukan setelah data terkumpul. Hal ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik sampel. Hasil analisis akan ditampilkan dalam bentuk grafik dan tabel. Antibiogram kasus VAP akan dengan bentuk tabel. Bentuk coding dilakukan saat penyajian data untuk menjaga kerahasiaan identitas pasien. Deskripsi hasil analisis dan penyajian data dilakukan menggunakan aplikasi Ms. Word. Program komputer juga digunakan dalam pengelolaan data sekunder dari rekam medis. Pengolahan data meliputi:

a. *Editing*

Peneliti akan memeriksa semua data terlebih dahulu, sebelum pengolahan data dilakukan. Apabila variabel tidak dapat diidentifikasi dari rekam medis pasien, maka data akan diekslusi.

b. *Coding*

Data yang telah terkumpul akan diberi kode. Pemberian kode dilakukan secara konsisten dan sesuai dengan definisi operasional supaya pada saat pengolahan data lebih mudah.

c. *Data Entry*

Proses memasukkan data kedalam sistem komputer yang telah disiapkan.

d. *Cleaning*

Mengecek kembali data yang telah dimasukkan untuk mengantisipasi kesalahan. Apabila telah sesuai, maka akan dilanjutkan dengan proses pengolahan dan analisis data.

e. *Tabulating*

Penyajian data dalam bentuk tabel untuk mempermudah dalam melihat data.



BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini berdasarkan antibiogram pada pasien VAP di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember didapatkan:

- a. Jenis bakteri penyebab VAP antara lain: *Klebsiella Pneumonia*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella orizonae*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, *Chryseomonas luteola*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Burkholderia cepacia*, *Kocuria varians*, *Micrococcus spp*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus* dan *Streptococcus sp*.
- b. Distribusi bakteri penyebab VAP terbanyak antara lain *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%), *Acinetobacter baumannii* (10%) dan *Kocuria varians* (10%).
- c. Antibiotik dengan tingkat sensitivitas tertinggi yang diujikan terhadap bakteri-bakteri penyebab VAP antara lain: Amikasin, piperasilin-tazobaktam dan sefaleksin.
- d. Antibiotik dengan tingkat resistensi tertinggi yang diujikan terhadap bakteri-bakteri penyebab VAP antara lain: Ampisilin, sefoksitin, sefotaksim, ampisilin-sulbaktam, tetrasiklin, aztreonam, kloramfenikol, amoksisilin, seftazidim, tobramisin dan siprofloksasin.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan hasil penelitian ini, beberapa saran yang dapat diberikan antara lain:

- a. Bagi Institusi RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember

Institusi perlu untuk melakukan pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas antibiotik secara rutin dan berkala. Hal ini bertujuan untuk mengetahui dan

memantau pola sensitivitas serta resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik di rumah sakit, sehingga rumah sakit memiliki antibiogram yang tepat dan dapat dijadikan sebagai pedoman saat memberikan terapi empiris kepada pasien. Antibiogram dari hasil penelitian ini, juga berguna untuk menekan biaya perawatan yang harus dikeluarkan oleh pasien.

b. Bagi Penelitian Berikutnya

Peneliti berikutnya diharapkan dapat memperbanyak jumlah sampel sehingga data yang didapatkan akan lebih memperkuat hasil penelitian. Peneliti berikutnya juga diharapkan dapat menganalisis faktor-faktor lain yang berhubungan dengan pola sensitivitas dan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada pasien VAP, seperti penyakit komorbid pasien, *long of stay* (LOS) maupun riwayat penggunaan antibiotik pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Aarts, H. J. M. 2011. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. 2(September):1–27.
- Abramo, J. M., A. Reynolds, G. T. Crisp, M. Weurlander, M. Söderberg, M. Scheja, H. Hult, A. Wernerson, A. Emacs, U. E. Distribution, W. Makes, A. Like, O. Text, O. T. Editors, T. A. Interface, D. C. Sets, T. R. Look, E. Veterans, K. Bindings, C. Aquamacs, T. E. X. Support, T. E. X. Previewer, C. Beaumont, M. O'Doherty, L. Shannon, D. Baume, * M. Y., M. Coffey, A. Bhatara, P. Laukka, D. J. Levitin, A.-A. Darrow, W. Hornby, B. Gingras, I. Symposium, P. S. Isbn, T. Author, a E. C. All, A. Majid, L. Boroditsky, A. Gaby, M. Petre, dan G. Rugg. 2012. Individuality in music performance. *Assessment & Evaluation in Higher Education*. 37(October):435.
- Adzitey, F. 2015. World's veterinary journal antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry; a mini review. *World's Vet. J. Journal World Vet J*. 5(53):36–41.
- Afshari, A., L. Pagani, dan S. Harbarth. 2012. Year in review 2011: critical care - infection. *Critical Care*. 16(6):1–8.
- Ataee, R. A., A. Mehrabi-Tavana, S. M. J. Hosseini, K. Moridi, dan M. G. Zadegan. 2012. A method for antibiotic susceptibility testing: applicable and accurate. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 5(1):341–345.
- Berton, D. C., A. C. Kalil, dan P. J. Z. Teixeira. 2014. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(10)
- Biscevic-Tokic, J., A. M. , Nedim Tokic, dan Institute. 2013. Pneumonia as the most common lower. 67(6):442–445.
- Burnham, J. P. dan M. H. Kollef. 2017. CAP, hcap, hap, vap: the diachronic linguistics of pneumonia. *Chest*. 152(5):909–910.
- Capellier, G., H. Mockly, C. Charpentier, D. Annane, G. Blasco, T. Desmettre, A. Roch, C. Faisy, J. Cousson, S. Limat, M. Mercier, dan L. Papazian. 2012. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS ONE*. 7(8)
- Center for Disease and Prevention Control. 2016. National healthcare safety network (nhsn) overview patient safety component manual. (2017):305.

- Chaari, A., B. Mnif, M. Bahloul, F. Mahjoubi, K. Chtara, O. Turki, N. Gharbi, H. Chelly, A. Hammami, dan M. Bouaziz. 2013. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *International Journal of Infectious Diseases*. 17(12):e1225–e1228.
- Charles, M. V. P., A. Kali, J. M. Easow, N. M. Joseph, M. Ravishankar, S. Srinivasan, S. Kumar, dan S. Umadevi. 2014a. Ventilator-associated pneumonia ventilator-associated pneumonia what this review adds : (August)
- Charles, M. V. P., A. Kali, J. M. Easow, N. M. Joseph, M. Ravishankar, S. Srinivasan, S. Kumar, S. Umadevi, dan U. S. Ventilator-associated. 2014b. Ventilator-associated pneumonia what this review adds : *Australian Medical Journal (AMJ)*. 7(8):334–344.
- Conway Morris, A., N. Anderson, M. Brittan, T. S. Wilkinson, D. F. Mcauley, J. Antonelli, C. Mcculloch, L. C. Barr, K. Dhaliwal, R. O. Jones, C. Haslett, A. W. Hay, D. G. Swann, I. F. Laurenson, D. J. Davidson, A. G. Rossi, T. S. Walsh, dan A. J. Simpson. 2013. Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients. *British Journal of Anaesthesia*. 111(5):778–787.
- Ebimieowei, E. dan A. Ibemologi. 2016. Antibiotics: classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*. 4(January 2016):90–101.
- Frank, U. dan E. Tacconelli. 2012. The daschner guide to in-hospital antibiotic therapy. *The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy*. (D):18401.
- Frieri, M., K. Kumar, dan A. Boutin. 2017. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 10(4):369–378.
- Fuoco, D. 2012. Classification framework and chemical biology of tetracycline-structure-based drugs. 1–13.
- Grgurich, P. E., J. Hudcova, Y. Lei, A. Sarwar, dan D. E. Craven. 2013. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 26(2):140–150.
- Guo, S., J. J. Xu, Y. S. Wei, J. H. Xu, Y. Li, dan R. Xue. 2016. Clinical and molecular characteristics of klebsiella pneumoniae ventilator-associated pneumonia in mainland china. *BMC Infectious Diseases*. 16(1):1–8.
- Hayashi, Y., K. Morisawa, M. Klompas, M. Jones, H. Bandeshe, R. Boots, J. Lipman, dan D. L. Paterson. 2013. Toward improved surveillance: the

impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clinical Infectious Diseases*. 56(4):471–477.

Health, M. D. of. 2015. About antibiograms (antimicrobial susceptibilities of selected pathogens). *Infectious Disease Epidemiology, Prevention, and Control Division*. (1/2015):5414.

Herawati, F. dan L. Irawati. 2014. Terapi antibiotik pada infeksi nosokomial. *Buletin Rasional*. 9(2):15–16.

Hong, W., J. Zeng, dan J. Xie. 2014. Antibiotic drugs targeting bacterial rnas. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(4):258–265.

Hunter, J. D. 2012. Ventilator associated pneumonia. *BMJ (Online)*. 344(7859):1–7.

Iswari, I. S., M. Kes, I. Pseudomonas, dan A. Dan. 2017. FEMORALIS pada pasien diabetes melitus type ii oleh : corry khathreen olivia pembimbing : bagian / smf ilmu kesehatan kulit dan kelamin fakultas kedokteran unud / rs sanglah denpasar. 1–20.

Jha, P., C. M. Kim, D. M. Kim, J. H. Chung, N. R. Yoon, B. Jha, S. W. Kim, S. J. Jang, Y. J. Ahn, J. K. Chung, dan D. Y. Jeon. 2016. Transmission of enterobacter aerogenes septicemia in healthcare workers. *SpringerPlus*. 5(1)

Kahlmeter, G., C. G. Giske, T. J. Kirn, dan S. E. Sharp. 2019. Point-counterpoint: differences between the european committee on antimicrobial susceptibility testing and clinical and laboratory standards institute recommendations for reporting antimicrobial susceptibility results. *Journal of Clinical Microbiology*. 57(9):1–6.

Kalanuria, A. A., W. Zai, dan M. Mirski. 2014. Ventilator-associated pneumonia in the icu. *Critical Care*. 18(<http://ccforum.com/content/18/2/208>):208.

Kalil, A. C., M. L. Metersky, M. Klompas, J. Muscedere, D. A. Sweeney, L. B. Palmer, L. M. Napolitano, N. P. O'Grady, J. G. Bartlett, J. Carratalà, A. A. El Solh, S. Ewig, P. D. Fey, T. M. File, M. I. Restrepo, J. A. Roberts, G. W. Waterer, P. Cruse, S. L. Knight, dan J. L. Brozek. 2016. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society. *Clinical Infectious Diseases*. 63(5):e61–e111.

Kang, H. K. dan Y. Park. 2015. Glycopeptide antibiotics: structure and mechanisms of action. *Journal of Bacteriology and Virology*. 45(2):67–78.

- Khan, F. 2018. Antibiotics classification and visual target sites for bacterial inhibition. *Advances in Pharmacology & Clinical Trials*. 3(3)
- Leekha, S., C. L. Terrell, dan R. S. Edson. 2011. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 86(2):156–167.
- Livermore, D. M., M. Warner, S. Mushtaq, M. Doumith, J. Zhang, dan N. Woodford. 2011. International journal of antimicrobial agents what remains against carbapenem-resistant enterobacteriaceae? evaluation of temocillin and tigecycline. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 37(5):415–419.
- Madigan M. T., dan J. M. Martinko. 2011. Brock Biology of Microorganisms. *International Microbiology*. 8:149-152.
- Mahajan, G. B. dan L. Balachandran. 2012. Antibacterial agents from actinomycetes - a review. *Frontiers in Bioscience E4*. (4):240–253.
- Mammadova, K., H. Hasanov, S. Baghirova, dan R. Rahimova. 2019. Antibiotics and side effect of theirs. *International Journal of Medical Science and Health Research*. 3(01):86–92.
- Martin-Loeches, I., M. Deja, D. Koulenti, G. Dimopoulos, B. Marsh, A. Torres, M. S. Niederman, dan J. Rello. 2013. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Medicine*. 39(4):672–681.
- Melsen, W. G., M. M. Rovers, R. H. H. Groenwold, D. C. J. J. Bergmans, C. Camus, T. T. Bauer, E. W. Hanisch, B. Klarin, M. Koeman, W. A. Krueger, J. C. Lacherade, L. Lorente, Z. A. Memish, L. E. Morrow, G. Nardi, C. A. van Nieuwenhoven, G. E. O’Keefe, G. Nakos, F. A. Scannapieco, P. Seguin, T. Staudinger, A. Topeli, M. Ferrer, dan M. J. M. Bonten. 2013. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet Infectious Diseases*. 13(8):665–671.
- Melsen, W. G., M. M. Rovers, M. Koeman, dan M. J. M. Bonten. 2011. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Critical Care Medicine*. 39(12):2736–2742.
- Menon, A., R. Soman, C. Rodrigues, S. Phadke, dan V. M. Agashe. 2018. Careful interpretation of the wound status is needed with use of antibiotic impregnated biodegradable synthetic pure calcium sulfate beads: series of 39 cases. *Journal of Bone and Joint Infection*. 3(2):87–93.
- Messika, J., F. Magdoud, O. Clermont, D. Margetis, S. Gaudry, D. Roux, C.

- Branger, D. Dreyfuss, E. Denamur, dan J. D. Ricard. 2012. Pathophysiology of escherichia coli ventilator-associated pneumonia: implication of highly virulent extraintestinal pathogenic strains. *Intensive Care Medicine*. 38(12):2007–2016.
- Metersky, M. L. dan A. C. Kalil. 2018. Management of ventilator-associated pneumonia: guidelines. *Clinics in Chest Medicine*. 39(4):797–808.
- Mietto, C., R. Pinciroli, N. Patel, dan L. Berra. 2013. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respiratory Care*. 58(6):990–1003.
- Miller, F. 2018. Intensive tutorial 382 ventilator associated pneumonia. *Wfsa*. (June):1–6.
- Morris, A. C., M. Brittan, T. S. Wilkinson, D. F. McAuley, J. Antonelli, C. McCulloch, L. C. Barr, N. A. McDonald, K. Dhaliwal, R. O. Jones, A. Mackellar, C. Haslett, A. W. Hay, D. G. Swann, N. Anderson, I. F. Laurenson, D. J. Davidson, A. G. Rossi, T. S. Walsh, dan A. J. Simpson. 2011. C5a-mediated neutrophil dysfunction is rhoa-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood*. 117(19):5178–5188.
- Pan, Y., S. Song, X. Tang, Q. Ai, D. Zhu, Z. Liu, dan J. Yu. 2017. Streptococcus sp. in neonatal endotracheal tube biofilms is associated with ventilator-associated pneumonia and enhanced biofilm formation of pseudomonas aeruginosa pao1. *Scientific Reports*. 7(1):1–12.
- Papp-wallace, K. M., A. Endimiani, M. A. Taracila, dan R. A. Bonomo. 2011. MINIREVIEW carbapenems : past , present , and future □. 55(11):4943–4960.
- Patel, G. dan R. A. Bonomo. 2011. Status report on carbapenemases : challenges and prospects. 555–570.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba Di Rumah Sakit. 2015
- Rahman, D., E. Huriani, dan E. Julita. 2017. Ventilator associated pneumonia pada klien dengan ventilasi mekanik menggunakan indikator clinical pulmonary infection score (cpis). *Artikel Kesehatan*. 6(2):126–135.
- Ramírez-Estrada, S., B. Borgatta, dan J. Rello. 2016. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia management. *Infection and Drug Resistance*. 9:7–18.
- Rocha, L. A., R. Marques Ribas, A. L. Da Costa Darini, dan P. P. Gontijo Filho.

2013. Relationship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of staphylococcus aureus in intensive care units. *American Journal of Infection Control*. 41(12):1236–1240.
- Sariadji, K., M. Sembiring, dan B. Litbangkes. 2019. Kajian pustaka: uji kepekaan antibiotik pada corynebacterium diphtheriae. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 8:121–133.
- Schneider, M. D. 2015. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 687–696.
- Shan, J., H. L. Chen, dan J. H. Zhu. 2011. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respiratory Care*. 56(8):1087–1094.
- Singh, P., N. Verma, P. Kumar, dan P. Nagu. 2018. Review on a potential of antibiotics. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8(5-s):35–40.
- Skrupky, L. P., K. McConnell, J. Dallas, dan M. H. Kollef. 2012. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the national healthcare safety network and american college of chest physicians criteria. *Critical Care Medicine*. 40(1):281–284.
- Soleha, T. U. 2015. Uji kepekaan terhadap antibiotik. *Juke Unila*. 5(9):120.
- Spalding, M. C., M. W. Cripps, dan C. T. Minshall. 2017. Ventilator-associated pneumonia: new definitions. *Critical Care Clinics*. 33(2):277–292.
- Tascini, C., E. Sozio, B. Viaggi, dan S. Meini. 2016. Reading and understanding an antibiogram. *Italian Journal of Medicine*. 10(4):289–300.
- Taslim, E. dan T. T. Maskoen. 2016. Pola kuman terbanyak sebagai agen penyebab infeksi di intensive care unit pada beberapa rumah sakit di indonesia the most bacterial patterns as agent cause infection in intensive care unit at some hospital in indonesia. *Anesthesia & Critical Care*. 34:56–62.
- Tsai, C. Y., S. hsin Su, Y. H. Cheng, Y. lin Chou, T. H. Tsai, dan A. S. Lieu. 2010. Kocuria varians infection associated with brain abscess: a case report. *BMC Infectious Diseases*. 10(April):1–5.
- Uddhav, B. dan S. Sivagurunathan. 2016. Antibiotic susceptibility testing: a review on current practices. *Int J Pharm*. 6(3):11–17.
- UNICEF. 2018. Pneumonia. <https://data.unicef.org/topic/child>

health/pneumonia/[Diakses pada 14 Oktober 2020].

Vullo, D. dan C. T. Supuran. 2013. European journal of medicinal chemistry carbonic anhydrase inhibitors . synthesis of heterocyclic 4-substituted pyridine-3-sulfonamide derivatives and their inhibition of the human cytosolic isozymes i and ii and transmembrane tumor-associated isozymes ix. 69

WHO. 2014. The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotics and averting antimicrobial resistance: a review of policy and experience. *Health Technologies and Pharmaceutics Programme*. 57.

WHO. 2020. Pneumonia. https://www.who.int/health-topics/pneumonia#tab=tab_1
[Diakses pada 14 Oktober 2020].

Widyaningsih, R. dan L. Buntaran. 2016. Pola kuman penyebab ventilator associated pneumonia(vap) dan sensitivitas terhadap antibiotik di rsab harapan kita. *Sari Pediatri*. 13(6):384.

Wiggers, J. B., W. Xiong, dan N. Daneman. 2016. Sending repeat cultures : is there a role in the management of bacteremic episodes ? (scribe study). *BMC Infectious Diseases*. 1–10.

Xu, F., H. Xu, X. Wang, L. Zhang, Q. Wen, Y. Zhang, dan W. Xu. 2014. Bioorganic & medicinal chemistry discovery of n - (3- ((7 h -purin-6-yl) thio) -4-hydroxynaphthalen-1-yl) -sulfonamide derivatives as novel protein kinase and angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer : synthesis and biological evaluation . *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 22(4):1487–1495.

Zalmanovici Trestioreanu, A., A. Barua, dan B. Pertzov. 2018. Cyclamen europaeum extract for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5)

Zolfaghari, P. S. dan D. L. A. Wyncoll. 2011. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*. 15(5)

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
KOMITE ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVAL

Nomor : 1.453 /H25.1.11/KE/2021

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

**ANTIBIOGRAM KASUS VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP) DI RSD
dr. SOEBANDI KABUPATEN JEMBER TAHUN 2019**

Nama Peneliti Utama : Nidia Nursafitri.
Name of the principal investigator

NIM : 172010101081

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 12 Januari 2021
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Lampiran 3.2 Surat Ijin Penelitian RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember



PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI JEMBER
 Jl.Dr.Soebandi 124 Telp. (0331) 487441 – 422404 Fax. (0331) 487564
JEMBER

Kode Pos 68111

Jember, 21 Januari 2021

Nomor : 423.4/ 516 /610/2021
 Sifat : Penting
 Perihal : Ijin Penelitian

Kepada
 Yth. Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas Jember
 Jl.Kalimantan No.37
 Di
JEMBER

Menindak lanjuti surat permohonan saudara Nomor : 171 / UN25.10 / LT /2021 Tanggal 18 Januari 2021 perihal tersebut pada pokok surat, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami menyetujui permohonan saudara untuk **Ijin Penelitian** di RSD dr. Soebandi Jember, kepada :

Nama : Nidia Nursafitri
 NIM : 172010101081
 Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Judul Penelitian : Antibiotogram Kasus *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) di RSD dr.Soebandi Kabupaten Jember Tahun 2019

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan Bidang Diklat

Demikian untuk diketahui,atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.

Direktur

 DR. HENDRO SOELISTIJONO, M.M., M.kes
 Pembina Tingkat I
 NIP. 19660418 200212 1 001

Tembusan Yth:

1. Ka.Bag/Kabid/Ka.Inst.terkait...
2. Ka.Ru terkait
3. Arsip

Lampiran 3.3 Hasil Uji Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik

Spesies Bakteri	A T M	A MC	A Z M	A M P	A K M	C X M	C R	C F R	D A P	C I P	K Z	C N	C F P	C F M	C T X	C A Z	C R O	D O	E	F O X	G M	I P M	K	L E V	L Z D	M E M	P	S A M	S X T	T O B	T E C	T I Z	T Z P	O X	O F X	V A	K F	F O S	C P M	C T	
Bakteri Gram Negatif																																									
<i>K. pneumoniae</i> (n=5)	R	R	-	-	S	R	-	-	-	-	-	-	-	R	I	-	-	S	-	R	-	-	I	-	-	-	-	R	-	S	S	-	S	-	-	-	-	-	-	-	
	S	S	-	R	S	S	S	-	-	S	I	-	-	S	S	S	S	-	-	S	S	-	S	S	-	S	-	S	S	S	S	-	S	-	-	-	-	-	-	S	-
	R	R	-	R	S	R	R	-	-	I	R	R	-	-	R	R	-	-	-	R	-	I	R	S	-	-	-	R	R	I	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	R	-	R	S	R	S	-	-	S	R	S	-	-	R	R	-	-	-	I	-	S	R	S	-	-	-	R	R	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	R	-	R	S	R	R	-	-	I	R	R	-	-	R	R	-	-	S	-	I	R	I	-	-	-	R	R	S	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. ornithinolytica</i> (n=1)	S	R	-	R	S	S	S	-	-	S	R	S	-	-	S	S	-	-	-	R	-	I	S	S	-	-	-	R	S	S	S	-	S	-	-	-	-	-	-	-	
<i>K. oxytoca</i> (n=1)	I	S	-	R	S	R	R	-	-	S	R	S	-	-	I	S	-	-	-	I	-	I	S	S	-	-	-	I	S	S	S	-	S	-	-	-	-	-	-	-	
<i>E. aerogenes</i> (n=2)	R	I	-	R	S	-	S	-	-	R	R	-	-	R	-	I	R	-	-	R	S	-	-	I	R	-	-	R	R	R	S	-	S	-	R	-	-	-	-	-	
	R	I	-	R	S	R	R	-	-	S	-	R	-	R	R	I	R	-	-	R	-	-	I	S	-	S	-	I	S	R	R	-	S	-	-	-	I	-	-	-	
<i>E. cloacae</i> (n=1)	R	R	-	R	I	R	R	-	-	R	R	R	-	-	R	R	-	-	-	R	-	R	R	R	-	-	-	R	I	R	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter spp</i> (n=1)	-	-	-	R	S	-	-	-	-	R	-	-	-	-	R	I	-	-	-	-	S	I	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i> (n=2)	R	S	-	R	S	R	S	-	-	R	R	S	-	R	R	R	R	-	-	S	-	-	I	R	-	S	-	I	R	R	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	R	-	R	-	R	S	-	-	I	R	S	-	-	R	R	-	-	-	R	-	R	-	S	-	-	-	R	S	S	S	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. orizonae</i> (n=1)	R	S	-	R	S	R	R	-	-	R	R	S	-	-	R	R	R	-	-	-	S	-	-	S	R	-	-	-	I	R	S	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-

Spesies Bakteri	A	A	A	A	A	C	C	C	D	C	K	C	C	C	C	C	D	E	F	G	I	K	L	L	M	P	S	S	T	T	T	T	O	O	V	K	F	C	C		
	T	MC	Z	M	K	X		F	A	I	Z	N	F	F	T	A	R	O		O	M	P		E	Z	E		A	X	O	E	I	Z	X	F	A	F	O	P	T	
	M		M	P	M		R	P		P	M	X	Z	O				X	M	M	V		D	M		M	T	B	C	P	X	X			S	M					
<i>A. baumannii</i> (n=4)	-	-	-	-	R	-	-	-	-	R	-	R	-	-	R	R	-	R	-	-	-	-	R	-	-	-	R	R	R	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	R	-	-	-	-	R	-	R	-	-	R	R	-	R	-	-	-	-	-	R	-	-	-	R	S	R	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	S	-	-	-	S	-	R	R	-	R	-	-	-	-	-	I	I	-	R	-	-	R	R	-	R	-	R	-	R	-	R	-	-	-	R	-	-	-	-
	-	-	-	-	S	-	R	-	-	R	-	S	-	R	R	R	R	I	-	-	-	-	R	-	S	-	S	R	S	R	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P.mirabilis</i> (n=1)	-	S	-	R	S	R	-	R	-	S	-	-	-	R	R	-	-	S	S	-	-	-	-	-	S	-	S	S	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>C. luteola</i> (n=1)	R	R	-	R	R	R	R	-	-	R	R	R	-	-	R	R	-	-	R	-	R	R	R	-	-	-	R	-	R	R	R	R	-	-	-	-	-	R	-	S	
<i>C. freundii</i> (n=1)	R	R	-	I	S	R	R	-	-	R	R	S	-	-	R	S	-	-	R	-	I	R	R	-	-	-	R	R	R	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>P. aeruginosa</i> (n=5)	S	-	-	-	S	-	-	-	-	S	-	S	-	R	S	S	-	-	-	-	-	-	S	-	I	-	-	-	S	-	S	S	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	R	-	R	S	R	-	R	-	S	-	S	-	R	R	S	-	R	-	-	-	-	S	-	S	-	R	R	-	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-	
	S	-	-	-	S	-	-	-	-	S	-	S	-	-	S	S	-	-	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	-	S	-	I	S	-	-	-	-	-	-	-	
	R	-	-	-	S	-	-	-	-	R	-	R	-	-	R	R	-	-	-	-	S	-	R	-	-	-	-	-	-	R	-	R	R	-	-	-	-	-	-	-	
	I	-	-	-	S	-	-	-	-	S	-	S	-	-	S	S	-	-	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	-	S	-	I	S	-	-	-	-	-	-	-	
<i>P.fluorescens</i> (n=1)	-	-	S	-	-	-	S	-	R	I	-	S	-	-	-	-	-	S	I	-	S	-	-	-	R	S	-	R	-	S	-	S	-	-	-	R	-	-	-	-	
<i>P. oryzihabitans</i> (n=1)	S	-	R	R	R	S	R	-	R	-	R	-	R	R	S	-	R	-	-	-	-	-	S	-	S	-	S	R	-	R	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>B.cepacia</i> (n=1)	-	-	-	-	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bakteri Gram Positif																																									
<i>K.varians</i> (n=4)	-	R	R	R	-	-	R	R	R	R	-	-	-	R	-	-	-	R	-	R	-	-	-	R	R	R	-	-	S	-	R	-	-	R	-	R	-	-	-		
	-	R	S	R	-	-	R	R	R	-	-	-	-	R	-	-	-	S	-	R	-	-	-	S	-	S	-	S	-	R	-	-	R	-	R	-	-	-	-	-	
	-	I	S	R	-	-	-	R	-	S	-	-	-	R	-	-	-	S	R	R	-	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	R	-	R	-	-	-	
	-	R	R	R	-	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-	R	-	-	-	R	R	-	-	S	-	-	-	-	R	-	R	-	-	-	-	-	-

Spesies Bakteri	A	A	A	A	A	C	C	C	D	C	K	C	C	C	C	C	D	E	F	G	I	K	L	L	M	P	S	S	T	T	T	T	O	O	V	K	F	C	C
	T	MC	Z	M	K	X		F	A	I	Z	N	F	F	T	A	R	O	O	M	P		E	Z	E		A	X	O	E	I	Z	X	F	A	F	O	P	T
	M		M	P		M		R		P			P	M	X	Z	O		X		M		V	D	M		M	T	B		C	P	X		S		M		
<i>Micrococcus spp</i> (n=1)	R	R	-	R	R	-	R	-	-	R	R	R	-	-	R	R	-	R	-	R	R	R	-	-	-	R	R	R	R	R	R	-	-	-	-	R	-	R	
<i>S.capitis</i> (n=1)	-	-	R	-	-	-	S	-	R	R	-	R	-	-	-	-	S	R	S	-	-	-	R	S	-	R	-	R	-	R	-	-	-	R	I	-	-	-	-
<i>S.haemolyticus</i> (n=1)	-	-	R	-	-	-	R	-	R	R	-	I	-	-	-	-	I	R	R	-	-	-	R	R	-	R	-	R	-	R	-	-	-	R	R	-	-	-	-
<i>S.lentus</i> (n=1)	-	-	R	-	-	-	S	-	R	S	-	S	-	-	-	-	S	R	R	-	-	-	R	R	-	R	-	S	-	I	-	-	-	S	R	-	-	-	-
<i>Streptococcus sp</i> (n=2)	-	I	S	R	-	-	R	R	R	S	-	-	-	R	-	-	S	R	R	-	-	-	S	R	S	-	-	S	-	-	-	-	R	-	R	-	-	-	-
	-	R	R	R	-	-	R	R	R	R	-	-	-	R	-	-	R	-	R	-	-	-	R	-	S	-	-	S	-	R	-	-	R	-	R	-	-	-	-

ATM = aztreonam, AMC= amoksisillin-asam klavulanat, AZM= azitromisin, AMP= ampisilin, AK= amikasin, CXM= sefuroksim, C= kloramfenikol, CFR= sefadroksil, DA= klindamisin, CIP= siprofloksasin, KZ= sefazolin, CN= sefaleksin, CFP= sefoperazon, CFM= sefiksim, CTX= sefotaksim, CAZ= seftazidim, CRO= seftriakson, DO= doksisiklin, E= eritromisin, FOX= sefoksitin, GM= gentamisin, IPM= imipenem, K= kanamisin, LEV= levofloksasin, LZD= linezolid, MEM= meropenem, P= penisilin, SAM= ampisilin-sulbaktam, SXT= kotrimoksazol, TOB= tobramisin, TE= tetrasiklin, TIC= tikarsiklin, TZP= piperasilin-tazobaktam, OX= oksasilin, OFX= ofloksasin, VA= vankomisin. KF= sefalotin, FOS= fosfomisin, CPM= sefepim, CT= kolistin, S= sensitif, I= intermediet, R= resisten.

(Sumber: Data sekunder yang diolah)