

## Hubungan Pola Sensitivitas Bakteri pada Penggunaan Antibiotik Empirik terhadap Pencapaian *Clinical Outcome* Pasien Pneumonia Anak

Vesara A. Gatera<sup>1</sup>, Ahmad Muhtadi<sup>2</sup>, Eli Halimah<sup>2</sup>, Dwi Prasetyo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Akademi Farmasi Pemerintah Aceh, Banda Aceh, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

<sup>3</sup>RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

### Abstrak

Pneumonia merupakan salah satu penyakit infeksi yang memerlukan upaya komprehensif dan efektif dalam penanganannya terutama dalam penggunaan antibiotik empiris. Penggunaan antibiotik empiris harus berdasarkan pola sensitivitas terhadap bakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik berdasarkan pola sensitivitas dengan memperhatikan faktor *clinical outcome* pasien sebagai tujuan pengobatan. Penelitian ini dilaksanakan di RS Dr. Hasan Sadikin pada bulan Oktober–Desember 2013 dengan menerapkan desain potong lintang secara retrospektif. Data sekunder diperoleh dari rekam medis dalam kurun waktu Januari 2011–Desember 2012. Objek penelitian terdiri dari rekam medis 24 pasien berusia 1–5 tahun dengan hasil kultur positif dan menerima resep antibiotik. Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan sefotaksim-ampisilin sebesar 37,5%, sefotaksim 33,3%, ampicilin 20,8%, dan seftriakson 8,4%. Antibiotik yang paling memengaruhi pencapaian *clinical outcome* dengan taraf kepercayaan 95% adalah kombinasi sefotaksim-ampisilin ( $p=0,044$ ) dengan tingkat sensitivitas 77,7%. Pola sensitivitas penggunaan antibiotik memengaruhi *clinical outcome* pada pasien pneumonia anak.

**Kata kunci:** *Clinical outcome*, pneumonia, sensitivitas antibiotik

## Association of Pattern of Bacteria Sensitivity During the Empirical Antibiotics Use to the Achievement of Clinical Outcome in Pediatric Patients with Pneumonia

### Abstract

Pneumonia is one of infectious diseases that require a comprehensive and effective effort in its treatment, including in the use of empirical antibiotics. The use of empirical antibiotics should be based on patterns of sensitivity toward bacteria. The aim of this study was to evaluate the use of antibiotics based on the sensitivity patterns by clinical outcomes as the goal of treatment. This study was conducted in Hasan Sadikin Hospital Bandung in October–December 2013 using a retrospective cross-sectional study design. Secondary data were obtained from medical records during January 2011–December 2012. This study consisted of 24 patients with positive culture test and received antibiotic prescription. The results showed the percentage of the use of cefotaxime-ampicillin (37.5%), cefotaxime (33.3%), ceftriaxone (20.8%), and ampicillin (8.4%). The most influential antibiotics for achieving clinical outcome using 95% confidence level is combination of cefotaxime-ampiciline ( $p=0.044$ ) with 77.7% sensitivity level. This study suggested that the pattern of antibiotic sensitivity affected the clinical outcomes of pediatric patients with pneumonia.

**Key words:** Clinical outcome, pneumonia, sensitivity of antibiotic

**Korespondensi:** Vesara A. Gatera, S.Farm., Apt., Akademi Farmasi Pemerintah Aceh, Banda Aceh, Indonesia  
email: ardhegatera@gmail.com

Naskah diterima: 14 Juli 2014, Diterima untuk diterbitkan: 10 Oktober 2014, Diterbitkan: 1 Desember 2014

## Pendahuluan

Pneumonia merupakan penyebab utama mortalitas pada anak-anak, terutama usia di bawah 5 tahun.<sup>1</sup> Upaya untuk menekan angka mortalitas karena pneumonia telah dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO) sejak tahun 1983 melalui *Control of Acute Respiratory Infection* (CARI). Jika meninjau angka kematian pada negara berkembang, pneumonia telah menyebabkan kematian lebih dari 2–3 juta orang setiap tahunnya.<sup>2,3</sup> Pada negara berkembang, rata-rata kematian karena pneumonia untuk anak di bawah 5 tahun berkisar 60–100 orang/1000 kelahiran.<sup>4</sup>

Patogen yang menyebabkan pneumonia pada anak dan balita adalah *Streptococcus pneumoniae/pneumococcus* (30–50% kasus) dan *Haemophilus influenzae type b/Hib* (10–30% kasus). *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiela pneumoniae* pada kasus berat.<sup>5</sup> Antibiotik empirik merupakan pilihan utama pada pengobatan penyakit infeksi bakteri, meskipun terkadang sumber patogen yang menyebabkan infeksi belum ditemukan.<sup>6</sup> Pola sensitivitas antibiotik terhadap patogen yang berkembang harus dimiliki oleh rumah sakit sebagai rujukan untuk pasien rawat inap terutama untuk mencegah terjadinya kasus penggunaan antibiotik yang tidak rasional.<sup>7</sup>

WHO merekomendasikan penanganan pneumonia pada anak usia 1–5 tahun dengan memberikan terapi antibiotik empirik yang diberikan secara parenteral.<sup>8,9</sup> Berdasarkan *Infectious Disease Society of America* dan *American Thoracic Society*, pemberian antibiotik yang direkomendasikan untuk penanganan pneumonia pada anak usia dini adalah sefotaksim atau boleh diganti dengan seftriakson atau golongan sefalosforin.<sup>8,9</sup> Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efektivitas dari penggunaan berbagai jenis antibiotik empirik berdasarkan sensitivitas bakteri dan resistensi antibiotik terhadap *clinical outcome* yang dicapai.

## Metode

Desain pada penelitian ini adalah potong lintang retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis. Teknik pengambilan sampel secara *total sampling*, yaitu teknik penentuan sampel dengan mengambil seluruh anggota populasi sebagai sampel. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien pneumonia anak tahun 2011–2012 di rumah sakit yang diperlukan. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien yang dirawat inap pada tahun 2010–2011, berusia 1–5 tahun, menderita pneumonia, diberikan antibiotik berdasarkan hasil uji sensitivitas, mendapat persetujuan dokter untuk pulang, dan pasien dengan data medis lengkap. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien pulang paksa, usia lebih dari 5 tahun, dan kurang dari 1 tahun.

Setelah memperoleh persetujuan untuk melakukan penelitian, seluruh subjek penelitian dicatat identitasnya meliputi nomor rekam medis, usia, jenis kelamin, tanggal masuk, dan tanggal keluar. Tahap selanjutnya adalah pendataan hasil laboratorium berupa hasil uji sensitivitas dari antibiotik yang masih sensitif dan resisten. Pengelolaan data dan analisis data dilakukan dengan komputer menggunakan SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for windows versi 11. Uji statistik yang dilakukan adalah uji beda setiap antibiotik empirik yang diberikan dengan menggunakan metode uji *chi-square* untuk melihat perbedaan setiap antibiotik terhadap *clinical outcome*.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jenis antibiotik berdasarkan hasil uji sensitivitas yang diberikan untuk pasien infeksi pneumonia. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah *clinical outcome* yang dicapai meliputi kriteria memuaskan yang diukur berdasarkan pasien yang sembuh dalam waktu kurang dari satu minggu setelah pemberian antibiotik berdasarkan

**Tabel 1 Bakteri Hasil Uji Kultur**

Bakteri	Persentase (%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	29,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	17,5
<i>Escherichia coli</i>	4,1
<i>Streptococcus pneumonia</i>	37,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,1

hasil uji sensitivitas. Variabel perancu dalam penelitian ini adalah jenis antibiotik empiris.

### Hasil

Data pasien pneumonia dari total populasi pada tahun 2011–2012 adalah sebanyak 486 pasien. Berdasarkan jumlah tersebut, rekam medis yang dapat ditelusuri sebanyak 189 rekam medis dengan 124 pasien yang telah didiagnosis pneumonia sumber infeksi pernapasan. Pengumpulan data berdasarkan uji kultur diperoleh sebanyak 68 pasien telah didiagnosis pneumonia. Pola kultur bakteri diperoleh dari spesimen darah pasien. Dalam penelitian ini, dari 68 pasien yang telah dilakukan uji kultur bakteri diperoleh sebanyak 24 pasien (35,3%) dengan hasil kultur positif dan 44 pasien (64,7%) dengan hasil kultur negatif.

### Pola Kuman yang Berkembang

Hasil kultur dari 24 pasien menunjukkan bahwa selain bakteri juga terdapat flora normal yang ditemukan dalam uji kultur. Ditemukan 6 jenis bakteri dari hasil uji kultur yang

didominasi oleh *Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Staphylococcus Haemolyticus*. Bakteri lain terdiri dari *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus epidermidis* yang jumlahnya tidak lebih dari 10%. Pola kuman dari hasil uji kultur dapat dilihat pada Tabel 1.

### Penggunaan Antibiotik

Antibiotik yang digunakan dalam perawatan pneumonia ditentukan berdasarkan antibiotik empirik dengan menggunakan pedoman atau standar terapi rumah sakit, yaitu antibiotik dengan spektrum luas yang diberikan ketika sumber patogen yang menginfeksi belum diketahui. Antibiotik empirik yang digunakan pada penelitian ini telah sesuai dengan standar terapi dari rumah sakit.

Pemakaian antibiotik yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah sefotaksim-ampisilin sebesar 37,5% (9 orang), sefotaksim 33,3% (8 orang), ampisilin 20,8% (5 orang), dan seftriakson 8,4% (2 orang). Penggunaan antibiotik empirik dan tingkat sensitivitasnya pada pasien pneumonia dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2 Penggunaan Antibiotik dan Tingkat Sensitivitas**

Antibiotik	Jumlah Pemakaian (%)	Sensitivitas (%)	Resisten (%)
Sefotaksim	8 (33,3)	37,5	62,5
Ampisilin	5 (20,8)	60	40
Seftriakson	2 (8,4)	50	50
Sefotaksim-Ampisilin	9 (37,5)	77,7	22,3

**Tabel 3 Persentase Jenis Antibiotik terhadap *Clinical Outcome***

Antibiotik	Sensitivitas (%)	<i>Clinical Outcome</i>		Total (%)
		<7 hari (%)	>7 hari (%)	
Sefotaksim	37,5	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100)
Ampisilin	60	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100)
Seftriakson	50	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)
Sefotaksim-Ampisilin	77,7	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)
Total		13 (54,2)	11 (45,8)	24 (100)

### Tingkat Sensitivitas Antibiotik terhadap Pencapaian *Clinical Outcome*

Hasil evaluasi terhadap *clinical outcome* yang dicapai menunjukkan <7 hari perawatan sebanyak 54,2% dan >7 hari perawatan sebanyak 45,8%. Sensitivitas antibiotik terhadap pencapaian *clinical outcome* dapat dilihat pada Tabel 3.

### Analisis Statistik

Uji *chi-square* digunakan untuk mengetahui antibiotik yang berpengaruh terhadap *clinical outcome*. Sebelum dilakukan uji *chi-square* selalu ditampilkan sebuah tabel silang (*crosstab*) yang menggambarkan penyebaran data penelitian. Jumlah responden yang memiliki *clinical outcome* dengan kategori <7 hari yang menggunakan jenis antibiotik seftriakson adalah sebanyak satu orang (4,2%), ampisilin sebanyak empat orang (16,7%), sefotaksim sebanyak lima orang (20,8%), sedangkan jenis antibiotik sefotaksim-ampisilin sebanyak tiga orang (12,5%).

Responden yang memiliki *clinical outcome* dengan kategori >7 hari yang menggunakan jenis antibiotik seftriakson adalah sebanyak satu orang (4,2%), ampisilin sebanyak satu orang (4,2%), sefotaksim sebanyak tiga orang (12,5%), sedangkan kombinasi antibiotik sefotaksim dan ampisilin sebanyak enam orang (25,0%).

Berdasarkan *out put chi-square*, diketahui

nilai *chi-square* untuk hubungan antara jenis antibiotik terhadap faktor *clinical outcome* adalah sebesar 3,155 dengan tingkat signifikansi 0,368. Nilai signifikansi  $(0,368) > \alpha (0,05)$  dan nilai *chi square* hitung  $< \text{chi square tabel } (3,155 < 7,82)$ .

### Pembahasan

Beberapa faktor risiko pneumonia meliputi gangguan nutrisi (malnutrisi), kelengkapan imunisasi, kepadatan hunian, defisiensi vitamin A, defisiensi Zn, paparan asap rokok secara pasif, faktor lingkungan, dan usia muda.<sup>10</sup> Terkait dengan faktor risiko, usia merupakan salah satu faktor dalam penelitian yang didominasi usia 1–2 tahun sebesar 12 (50%) orang, 3–4 tahun sebesar 9 (37,5%) orang, dan 5 tahun sebesar 3 (12,5%) orang. Dapat disimpulkan bahwa semakin muda tingkat usia angka kejadian pneumonia semakin besar. Jenis kelamin terdiri dari perempuan 15 (62,5%) orang dan laki-laki 9 (37,5%) orang. Hasil distribusi ini tidak menunjukkan bahwa jenis kelamin menjadi faktor penentu angka kejadian pneumonia.

Berdasarkan hasil analisis statistik, nilai *chi-square* untuk hubungan antara jenis antibiotik terhadap faktor *clinical outcome* adalah sebesar 3,155 dengan tingkat signifikansi 0,368. Oleh karena nilai signifikansi  $(0,368) > \alpha (0,05)$  dan nilai *chi square* hitung  $< \text{chi square tabel } (3,155 < 7,82)$ . Hal ini menandakan tidak terdapat korelasi

yang signifikan antara jenis antibiotik terhadap faktor *clinical outcome* pada tingkat signifikansi  $\alpha=5\%$ . Besarnya hubungan antara penggunaan jenis antibiotik terhadap faktor *clinical outcome* adalah sebesar 26,2% (*output symmetric measures*) dan memiliki berhubungan searah.

#### Pola Kultur Mikroba

Berdasarkan laporan selama 5 tahun terakhir dari beberapa pusat paru-paru di Indonesia melalui pengambilan sampel mikrobiologi, diperoleh hasil pemeriksaan untuk kasus pneumonia komunitas patogen yang banyak menginfeksi yang meliputi *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus haemolyticus*, *Enterobacter*, dan *Pseudomonas spp.*<sup>21</sup> Bakteri yang berbeda ditemukan pada kasus pneumonia nasokomial yang umumnya disebabkan oleh patogen seperti *nonMulti Drug-Resistance (S.pneumoniae, H. influenzae, Methicilline Sensitive Staphylococcus aureus (MSSA)* dan *Multi Drug Resistance (Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp,* dan gram positif antara lain *Methicillin Resistance Staphylococcus aureus).*<sup>22</sup>

Berdasarkan hasil uji kultur, *Streptococcus pneumoniae* merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan. WHO menyatakan bakteri ini hampir selalu ditemukan pada penelitian tentang pneumonia dan merupakan penyebab paling utama pada pneumonia bakterial.<sup>11,12</sup> Bakteri lain yang ditemukan pada uji kultur adalah *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*. Kedua bakteri ini merupakan gram negatif yang hampir selalu muncul pada spesimen darah pasien yang sakit. Berdasarkan laporan dari beberapa rumah sakit pusat paru di Indonesia (Medan, Jakarta, Malang, dan Makasar),

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan. Bakteri ini selain menyebabkan pneumonia juga dapat menyebabkan infeksi saluran kemih dan infeksi nosokomial.<sup>11,21,22</sup>

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang dapat berasal dari penderita *carrier* seperti petugas kesehatan yang terlibat dalam perawatan dan peralatan medis yang terkontaminasi. Apabila terjadi kontaminasi, infeksi dapat bermetastasis ke berbagai organ dan menyebabkan infeksi seperti endokarditis, osteomielitis akut hematogen, meningitis, dan pneumonia.<sup>13</sup> *Staphylococcus epidermidis* adalah bakteri dari gram positif, kebanyakan tidak berbahaya, tinggal di atas kulit dan selaput lendir manusia serta organisme lainnya, dan dapat menjadi penyebab infeksi baik pada manusia maupun pada hewan. Bakteri gram positif merupakan penyebab infeksi nosokomial terutama pasien yang dirawat di rumah sakit seperti infeksi pneumonia. *Streptococcus haemolyticus* merupakan salah satu penyebab infeksi traktus respiratorium bagian atas. Bakteri ini juga merupakan penyebab dari pneumonia terutama komplikasi dari virus seperti influenza, campak, cacar air, dan infeksi bakteri lain seperti pertusis dan *pneumonia pneumococcus.*<sup>14</sup>

Munculnya beberapa bakteri yang tidak berhubungan secara langsung dengan bakteri penyebab pneumonia menjadi perhatian khusus dalam meningkatkan uji kultur bakteri. Diperlukan upaya untuk memastikan apakah hasil uji kultur merupakan bakteri penyebab pneumonia atau hanya kontaminan dan flora normal. Hasil negatif dan adanya kontaminan serta flora normal dari uji kultur yang dilakukan mengindikasikan perlu dilakukan evaluasi untuk meningkatkan kualitas dari diagnosis mikrobiologi. Nwhose menyarankan perlu dilakukan evaluasi seluruh prosedur uji kultur apabila hasil uji kultur menunjukkan hasil negatif dan terdapat

kontaminan. Evaluasi tersebut bermanfaat untuk memastikan seluruh prosedur pengujian dan meningkatkan kompetensi personil.<sup>15</sup>

#### Penggunaan Antibiotik dan Sensitivitasnya

Pada penelitian ini sefotaksim memiliki nilai sensitivitas paling rendah sebesar 37,5%. Rendahnya tingkat sensitivitas pada sefotaksim salah satunya dikarenakan pasien pernah menggunakan antibiotik secara tidak tepat. Faktor lain dikarenakan kuman-kuman yang umum ditemukan adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus*. Sefotaksim memiliki spektrum luas terhadap bakteri gram negatif namun aktivitasnya lemah terhadap gram positif.<sup>16</sup>

Antibiotik lainnya terdiri dari ampisilin, seftriakson, serta kombinasi dari sefotaksim-ampisilin yang memiliki nilai sensitivitas diatas 50%. Pada penelitian ini ampisilin penggunaan tunggal masih merupakan pilihan potensial dengan spektrum yang lebih sempit, nontoksik, dan murah dengan kemungkinan kecil terjadinya kolonisasi organisme yang resisten. Apabila membandingkan nilai sensitivitas untuk golongan sefalosforin maka seftriakson menjadi pilihan yang lebih baik dibandingkan sefotaksim. Kedua antibiotik ini merupakan antibiotik yang digunakan untuk anak dengan kasus pneumonia namun harus tetap memperhatikan kadar bilirubin karena penggunaannya dapat memengaruhi metabolisme bilirubin.<sup>17</sup>

Penggunaan kombinasi antibiotik antara penisilin (ampisilin) dengan sefalosforin (sefotaksim) terutama untuk bakteri gram positif seperti *S.pneumoniae*, akan tetapi aktivitas sefotaksim lebih baik terhadap bakteri *S.aureus* penghasil *penisilinase*. Tujuan kombinasi kedua golongan antibiotik ini adalah untuk meningkatkan spektrum aktivitas.

Nilai sensitivitas yang diperoleh menjadi rekomendasi dalam pemilihan antibiotik

empirik dengan memperhatikan faktor-faktor spesifik dari pasien. Rendahnya nilai sensitivitas dalam penggunaan antibiotik menunjukkan ketidakrasionalan penggunaan antibiotik. Pola penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan berdampak negatif yang berupa peningkatan kasus resistensi bakteri. Resistensi bakteri merupakan hal yang kerap terjadi di rumah sakit terutama pada pasien infeksi. Menurut penelitian yang dilakukan Peleg,<sup>18</sup> penanganan infeksi dapat dilakukan dengan memberikan antibiotik sebagai tindakan profilaksis, namun hanya 40% saja yang berdasarkan indikasi. Hal ini berpotensi menyebabkan resistensi karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Penggunaan antibiotik dengan nilai sensitivitas yang cukup rendah dapat mengakibatkan beberapa konsekuensi fatal, diantaranya perpanjangan penyakit (*prolonged illness*), meningkatnya risiko kematian (*greater risk of death*), dan semakin lamanya rawat inap di rumah sakit (*length of stay*).<sup>19</sup>

Penggunaan antibiotik secara bijak adalah upaya yang dapat digunakan untuk membatasi penggunaan antibiotik sehingga risiko resistensi dapat dikurangi dan penggunaan obat secara rasional dapat tercapai. Menurut penelitian yang dilakukan Kollefter dapat tujuh langkah strategis untuk mencegah resistensi, yaitu membuat formularium dan pedoman terapi, membatasi penggunaan antibiotik, menggunakan antibiotik dengan spektrum sempit sesuai uji kultur dan faktor klinis pasien, menggunakan kombinasi antibiotik, kursus singkat mengenai pengobatan dengan antibiotik, heterogenitas antibiotik, serta mengoptimalkan prinsip farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.<sup>20</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pengambilan data secara retrospektif sehingga dimungkinkan terjadi *recall bias*. Selain itu, jumlah sampel yang sedikit dikarenakan rekam medis tidak lengkap sehingga tidak memenuhi syarat penelitian.

## Simpulan

Pola hasil kultur terdiri dari *K. pneumoniae* (29,2%), *S. haemolyticus* (17,5%), dan *S. pneumoniae* (37,5%). Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi sefotaksim-ampisilin (37,5%) dan antibiotik tunggal sefotaksim (33,3%). Sefotaksim memiliki nilai sensitivitas paling rendah sebesar 37,5%. Pola tingkat sensitivitas antibiotik yang paling baik adalah kombinasi sefotaksim-ampisilin (77,7%) dengan lama perawatan <7 hari sebesar 66,7%. Sefotaksim memiliki nilai sensitivitas paling rendah (37,5%) dengan lama waktu perawatan <7 hari sebesar 37,5%.

## Daftar Pustaka

- Lupisan SP, Ruutu P, Abucejo-Ladesma PE, Quiambao BP, Gozum L, Sombrero LT, et al. Predictors of death from severe pneumonia among children 2–59 month old hospitalized in Bohol, Philippines: implications for referral criteria at a first level health facility. *Trop Med Int Health*. 2007;12(8):926–71. doi: 10.1111/j.1365-3156.2007.01872.x
- Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia: review and recent advances. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(12):1095–103. doi: 10.1002/ppul.20652
- Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009;168(12):1429–36. doi: 10.1007/s00431-009-0943-y
- UNICEF. Pneumonia: the forgotten killer of children. UNICEF; 2006.
- Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax*. 2000;55(6):518–32. doi:10.1136/thorax.55.6.518
- National Institutes of Health, Pneumococcal pneumonia. [Accessed on 2<sup>nd</sup> February 2014]. Available at <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/pneumonia.htm>.
- Low DE, Pichichero ME, Schaad UB. Optimizing antibacterial therapy for community-acquired respiratory tract infections in children in an era of bacterial resistance. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(2):135–51.
- Lacy C. Drug information handbook. 18<sup>th</sup> Edition. American Pharmacist Association; 2010.
- American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST
- Miller MA, Ben-Ami T, Daum RS. Bacterial pneumonia in neonates and older children. *Ped Resp Med*. St.Louis: Mosby Inc; 1999.
- Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. Dalam: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders; 2003.
- McIntosh K. Community acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346(6):429–37. doi: 10.1056/NEJMra011994
- Frank U. Prevention and control of MRSA. In Fluit Ad C and Franz Josef Schitz (editors), MRSA: Current perspectives. Norfolk England: Caister Academic Press; 2003.
- Kayser FH, Blienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. Medical microbiology. New York: Thieme Stuttgart; 2005.

15. Nwose EU. Quality in diagnostic microbiology: experiential note to emphasize value of internal control program. *N Am J Med Sci.* 2013;5(2):82–7. doi: 10.4103/1947-2714.107522.
16. Hooper DC. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. *Emerging Infect Dis.* 2007;7(2):337.
17. Resse RE, Betts R. *Handbook of antibiotics.* Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
18. Peleg, Anton Y, David CH. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *New Engl J Med.* 2010;362(19):1804–13. doi: 10.1056/NEJMra0904124.
19. Bisht R, Katiyar A, Singh R, Mittal P. Antibiotic resistance-A global issue of concern. *Asian J Pharm Clin Res.* 2009;2(2):34–39.
20. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2005;134(4):298–314. doi:10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014
21. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia komuniti. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia.* Jakarta; 2003.
22. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia nosokomial. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia.* Jakarta; 2003.