

ARTIKEL PENELITIAN

Sensitivitas Antara Antibiotik Meropenem dan Seftazidim Terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Strain ATCC 15442 Pada Pasien Pneumonia di RSUP dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat

*Diah Lestari¹⁾, Husyain Djajaningrat¹⁾, Febri Wulan Dari²⁾, Dean Handimulya²⁾

¹⁾Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Jakarta III, Bekasi, Jawa Barat, Indonesia

³⁾RSUP dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta Pusat, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia

Correspondence author: Diah Lestari, diahtari1411@gmail.com, Bekasi, Jawa Barat, Indonesia

Abstrak

Pneumonia merupakan penyakit infeksi saluran napas bawah akut pada parenkim paru yang tingkat resistensi pengobatannya tinggi dan salah satu penularan bakteri nosokomial. Salah satu bakteri nosokomial di rumah sakit adalah *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri *Multi Drug Resistant* (MDR), patogen penyebab infeksi yang telah resisten dengan minimal tiga agen antimikroba. Antimikroba yang termasuk di dalamnya adalah meropenem dan seftazidim, kedua antibiotik ini merupakan pilihan terbaik obat lini terakhir dalam pengobatan bakteri MDR. Pencegahan dan penanganan efektif terhadap kolonisasi bakteri dan infeksi pada pasien pneumonia perlu dilakukan untuk mengurangi dampak negatif pemakaian antibiotik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui sensitivitas antara antibiotik meropenem dan seftazidim terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pasien pneumonia RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat. Metode penelitian secara observasional analitik menggunakan desain *cross sectional* dengan sumber data rekam medis pada 105 pasien pneumonia yang melakukan pemeriksaan kultur sputum. Analisis data dengan Uji *Mann-Whitney* pada CI 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien laki-laki sebanyak 69 orang dengan kategori usia lansia 51 orang (48,6%). Hasil sensitivitas antibiotik meropenem 76,25% dan seftazidim sebesar 69,5%, dengan *p-value* 0,000. Sensitivitas antibiotik meropenem rata-rata 20,59 lebih sensitif dari antibiotik seftazidim rata-rata 20,50 dengan selisih sensitivitas sebesar 9%. Kesimpulan terdapat perbedaan sensitivitas antibiotik meropenem dan seftazidim terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pneumonia RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat, antibiotik meropenem lebih sensitif dibandingkan antibiotik seftazidim.

Kata Kunci: Meropenem, Pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, Seftazidim.

Abstract

Pneumonia is an acute lower respiratory tract infection in the lung parenchyma that has a high level of treatment resistance and is a nosocomial bacterial transmission. One of the nosocomial bacteria in hospitals is Pseudomonas aeruginosa, which is a Multi Drug Resistant (MDR) bacteria, a pathogen that causes infections that are resistant to at least three antimicrobial agents. The antimicrobials included are meropenem and ceftazidime, these two antibiotics are the best choice of last-line drugs in the treatment of MDR bacteria. Effective prevention and treatment of bacterial colonization and infection in pneumonia patients needs to be done to reduce the negative impact of antibiotic use. The aim of this study was to determine the sensitivity between the antibiotics meropenem and ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa bacteria in pneumonia patients at RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Central Jakarta. The research method was analytical observational using a cross sectional design with medical record data sources on 105 pneumonia patients who underwent sputum culture examination. Data analysis using the Mann-Whitney Test at 95% CI ($\alpha = 0.05$). The research results showed that the majority of patients were male, 69 people with an elderly age category of 51 people (48.6%). The results of the antibiotic sensitivity of meropenem were 76.25% and ceftazidime were 69.5%, with a p-value of 0.000. The average sensitivity of the antibiotic meropenem is 20.59, more sensitive than the antibiotic ceftazidime, an average of 20.50 with a

difference in sensitivity of 9%. The conclusion is that there is a difference in the sensitivity of the antibiotics meropenem and ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa bacteria in pneumonia patients at RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Central Jakarta, the antibiotic meropenem is more sensitive than the antibiotic ceftazidime.

Keywords: Meropenem, Pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Seftazidim.

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Peradangan paru yang membuat asupan oksigen menjadi terbatas dan menyebabkan nyeri pada pernapasan (World Health Organization, 2016). Pneumonia nosokomial (*hospital acquired pneumonia*), yang didapatkan pasien setelah 48 jam perawatan di rumah sakit atau 48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal (PDPI, 2014). Untuk mengetahui pneumonia yang disebabkan oleh bakteri dapat dilakukan secara noninvasif yaitu dengan bahan spesimen sputum. Pada penderita rawat inap dengan pneumonia kasus berat, dianjurkan pemeriksaan rutin kultur sputum sebelum diberikan intervensi berupa pemberian antibiotik (PDPI, 2014).

Pasien pneumonia yang disebabkan oleh bakteri dapat dilakukan melalui pemeriksaan kultur sputum, adalah pemeriksaan mikrobiologi yang digunakan untuk isolasi dan identifikasi patogen pada sistem respirasi (Saukkoriipi A, Palmu AA, Jokinen J., PDPI, 2019). Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang dapat menunjukkan mikroorganisme spesifik yang menjadi penyebab pneumonia sehingga kita dapat menentukan pilihan antibiotik yang sesuai (Saukkoriipi A, Palmu AA, Jokinen J., PDPI, 2019). Berdasarkan penelitian (Andi I, 2017), hasil kultur sputum pasien pneumonia dari 25 sampel, 5 sampel (19,2%) *Acinetobacter baumannii*, 4 sampel (15,4%) *Enterobacter cloacae complex*, 4 sampel (15,4%) *Klebsiella pneumonia*, 4 sampel (15,4%) Yeast cell, 2 sampel (7,7%) *Escherichia coli*, 2 sampel (7,7%) *Kocuria rosea*, 1 sampel (3,8%) *Candida albicans*, 1 sampel (3,8%) *Cryptococcus laurentii*, 1 sampel (3,8%) *Pseudomonas aeruginosa*, 1 sampel (3,8%) *Staphylococcus aureus*, dan 1 sampel (3,8%) *Streptococcus mitis*.

Pneumonia merupakan penyakit infeksi yang tingkat resistensi pengobatan antibiotik tinggi, penggunaannya perlu dievaluasi apakah rasional atau tidak rasional (Ade, 2018) Penggunaan antibiotik secara tidak tepat dapat menyebabkan bakteri resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik. Peluang infeksi pneumonia nosokomial baik bakteri Multi Drug Resistant (MDR) dan non-MDR sama besarnya, namun faktor risiko terjangkitnya infeksi akibat MDR meningkat apabila diikuti dengan penggunaan antibiotik yang tidak selektif, infeksi silang dari pasien lain, penggunaan peralatan yang terkontaminasi, dan kondisi malnutrisi (Pamungkassari L, 2022).

Salah satu bakteri nosokomial di rumah sakit adalah *Pseudomonas aeruginosa* yang merupakan bakteri gram negatif penyebab infeksi paru yang berbahaya, terutama bagi pasien dengan kondisi imunokompromais (Miescher, 2017). Berdasarkan data prevalensi dari Japanese

Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases and Japanese Society For Clinical Microbiology tahun 2010, angka kejadian resistensi *Pseudomonas aeruginosa* 0,6% terhadap karbapenem, 13,8% terhadap meropenem dan 16,3% terhadap imipenem dari seluruh kejadian infeksi *Pseudomonas aeruginosa* yang terjadi di Jepang (Yanagihara, 2015). *Pseudomonas aeruginosa* termasuk dalam golongan bakteri Multi Drug Resistant (MDR), yaitu patogen penyebab infeksi yang telah resisten dengan minimal tiga agen antimikroba WHO, 2016). Antimikroba yang termasuk di dalamnya adalah karbapenem dan sefalosporin generasi ketiga, padahal kedua antibiotik ini merupakan pilihan terbaik dalam pengobatan bakteri MDR. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri MDR berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas karena terapi empiris sering kali tidak tepat WHO, 2016).

Karbapenem adalah salah satu antibiotik golongan β -laktam yang mampu bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Dari berbagai obat golongan β -laktam lainnya, karbapenem memiliki potensi yang sangat tinggi terhadap bakteri Gram-negatif dan Gram-positif serta merupakan obat lini terakhir bagi penanganan kasus pasien dengan infeksi patogen MDR salah satunya adalah meropenem Laurence, 2017). Meropenem yang merupakan turunan tienamisin yang mempunyai aktivitas mengikat penicillin binding protein (PBP) dan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Meropenem dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam sebagian besar jaringan termasuk paru-paru, jaringan intrabdomen, cairan interstitial, cairan peritoneal dan cairan serebrospinal (Laurance, 2017).

Meningkatnya penggunaan antibiotik meropenem di rumah sakit, kemungkinan resistensi harus diwaspadai (WHO, 2016). Sefalosporin generasi ketiga merupakan antibiotik β -laktam, semi sintetis, mempunyai spektrum yang luas dan digunakan untuk sediaan parenteral salah satunya adalah seftazidim. Mekanisme kerja seftazidim yaitu menghidrolisis cincin β -laktam dan mengganggu sintesis dinding sel bakteri sehingga menghambat pertumbuhan bakteri dan menyebabkan kematian sel WHO, 2016). (Andi I, 2017), jenis antibiotik yang digunakan oleh pasien pneumonia di Infection Centre Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Januari 2016 sampai dengan bulan Juni 2017 yaitu Cefotaxime sebanyak 24%, Ceftriaxone sebanyak 12% , 4% masing-masing adalah Azitromycin, Cefepime, Levofloxacin. Dengan meningkatnya penggunaan antibiotik seftazidim di rumah sakit, kemungkinan resistensi harus diwaspadai. Resistensi Seftazidim dapat terjadi akibat adanya gen pengkode β -laktamase yang dapat menghidrolisis cincin β -laktam pada antibiotik ini. Akibatnya, antibiotik golongan ini tidak dapat bekerja menghambat sintesis dinding sel, penurunan permeabilitas membran bakteri terhadap β -laktam WHO, 2016). Pencegahan dan penanganan yang efektif terhadap kolonisasi bakteri dan infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien perlu dilakukan untuk mengurangi berbagai dampak negatif.

RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo merupakan rumah sakit umum pusat nasional milik pemerintah yang berada di Jakarta Pusat. Menurut keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 553/MENKES/SK/VI/1994, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo merupakan salah satu rumah sakit rujukan nasional bagi penderita pneumonia. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang fokus pada sensitivitas antibiotik karbapenem dan sefalosporin generasi ketiga yaitu meropenem dan seftazidim terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pasien pneumonia di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat.

METODE PENELITIAN

Sampel penelitian adalah data sekunder rekam medis seluruh hasil kultur sputum pasien pneumonia yang diperoleh melalui Laboratory Information System (LIS) tahun 2022 RSUP dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Pusat. Kriteria inklusi pasien pneumonia dengan penggunaan antibiotik meropenem dan seftazidim terhadap infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, dan tidak dalam pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT)

Sampel sesuai hitungan besar sampel dengan proporsi penderita pneumonia di Indonesia berdasarkan Riskesdas, 2018), sebesar 0.529, dan presisi 10% adalah 105 sampel. Pengambilan sampel secara *purposive sampling*, menggunakan desain *cross-sectional*, analisis uji menggunakan *Independent Sample T-Test* menggunakan uji *Mann-Whitney* pada CI 95% ($\alpha = 0,05$).

Etika Penelitian diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUP dr. Cipto Mangunkusumo dengan No. 22-05-0529.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Pneumonia

Karakteristik 105 pasien pneumonia yang diperiksa kultur sputum dan terinfeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, dan menggunakan terapi antibiotik meropenem dan seftazidim dapat dideskripsikan seperti pada tabel 1 berikut :

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Pneumonia

Jenis Kelamin/Usia	Frekuensi	Persentase
Perempuan	36	34,3 %
Laki- Laki	69	65,7 %
< 4 tahun	10	9,5 %
5-14 tahun	13	12,4 %
15-19 tahun	6	5,7 %
20-49 tahun	25	23,8 %
> 50 tahun	51	48,6 %

Pada Tabel 1, usia responden dikelompokkan berdasarkan Pusat Data dan Informasi Pneumonia. Pasien pneumonia yang diperiksa kultur sputum dengan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* banyak berjenis kelamin laki-laki 65,7 %, banyak pada usia lanjut (lansia) 48,6 %.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian (Anindya, 2015) yang menyatakan bahwa jumlah pasien pneumonia mayoritas didominasi oleh laki-laki sebanyak 51,02%. Pneumonia dapat menyerang laki-laki ataupun perempuan tetapi pada penelitian ini dan penelitian sebelumnya terbukti bahwa laki-laki lebih dominan terkena pneumonia. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan yaitu sebagian besar perokok adalah laki-laki. Menurut (WHO, 2016) melalui Global Youth Tobacco Survey pada tahun 2014 bahwa penghisap rokok selama 30 hari terakhir di Indonesia paling banyak didominasi laki-laki sebesar 33,9% dibandingkan perempuan sebesar 2,5%.

Salah satu faktor risiko seseorang dapat terserang pneumonia adalah merokok. Menurut (Restrepo *et al.*, 2018). bahwa perokok mempunyai faktor risiko utama infeksi saluran pernapasan akut termasuk pneumonia, baik tanpa ataupun disertai dengan Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK). Menurut (Qiu F *et al.*, 2017). bahwa paparan dari asap rokok dapat menekan pengaktifan respon kekebalan tubuh bawaan terhadap infeksi bakteri sehingga dengan adanya mekanisme paparan tersebut masyarakat rentan terkena pneumonia, pneumokokus invasif dan 50% dari mereka dengan penyakit pneumokokus invasif adalah perokok.

Kemendes RI (2015) bahwa populasi yang rentan terhadap pneumonia adalah anak-anak <2 tahun, orang dengan usia lanjut ≥ 65 tahun, yang mempunyai masalah kesehatan (malnutrisi dan gangguan imunologi). Angka kejadian pneumonia paling tinggi pada usia lanjut disebabkan karena terjadinya perubahan anatomi fisiologi akibat masa penuaan yang berdampak pada cadangan fungsi organ paru, kemampuan dalam mengatasi penurunan fungsi organ paru dan penurunan imunitas tubuh. Pasien geriatri lebih rentan terhadap infeksi dari pneumonia karena terjadi reflek muntah, menurunnya imunitas, 47 gangguan respon pengaturan suhu dan berbagai penyakit kelainan kardiopulmoner. Pneumonia pada usia lanjut yang merokok dan memiliki riwayat PPOK rentan terhadap pneumonia karena bersifat kronis (Jeong SM, 2021).

Distribusi Frekuensi Sensitivitas Antibiotik Meropenem dan Seftazidim Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*

Hasil uji *Kolmogorov Smirnov* karena data lebih dari 50, diperoleh *p-value* antibiotik meropenem dan seftazidim 0.000, berarti distribusi data tidak normal. Deskriptif statistik data numerik hasil uji tersebut dapat dilihat pada Tabel 2 berikut :

Tabel 2. Statistik Deskriptif Normalitas Data Numerik

Variabel	Mean	Median	SD	Maks	Min	Kolmogorov Smirnov
Meropenem	20,59	23,00	6,682	38,00	6,00	0,000
Seftazidim	20,50	25,00	9,798	36,00	6,00	0,000

Sensitivitas antibiotik meropenem lebih sensitif dari antibiotik seftazidim dengan selisih sensitivitas sebesar 0,09 (9 %). Hasil sensitivitas antara antibiotik meropenem dan seftazidim terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dari hasil kultur sputum pasien pneumonia dapat dilihat pada Tabel 3 berikut :

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Sensitivitas Antibiotik Meropenem dan Seftazidim Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*

Variabel	Frekuensi	Persentase
Meropenem		
Sensitif	80	76,2 %
Intermediet	0	0 %
Resisten	25	23,8 %
Seftazidim		
Sensitif	73	69,5 %
Intermediet	0	0 %
Resisten	32	30,5%

Pada Tabel 3, sensitivitas antibiotik meropenem lebih banyak sensitif 76,2 % dibandingkan antibiotik seftazidim 69,5 % terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pneumonia. Menurut tabel Minimal Inhibition Concentrations (MICs) Clinical and Laboratory Standard Institute, meropenem dinyatakan sensitif bila diameter zona hambatan ≥ 18 mm, intermediet jika zona hambatnya 17 mm, dan resisten jika ≤ 16 mm sedangkan seftazidim dinyatakan sensitif bila diameter zona hambatan ≥ 17 mm, intermediet jika zona hambatnya 16 mm, dan resisten jika ≤ 15 mm.

Terapi antibiotik seftazidim dapat digunakan sebagai terapi empiris untuk pneumonia yang penyebab patogennya *Pseudomonas aeruginosa* (Mantero et al., 2017). Seftazidim aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (patogen penyebab pneumonia) tetapi kurang aktif terhadap bakteri kokus Gram positif (Kemenkes, 2015) sedangkan meropenem direkomendasikan sebagai terapi empiris untuk pneumonia yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan (Baskaran et al., 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Dewi Angraini, 2015), mengenai pola sensitivitas antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad sejalan dengan penelitian yaitu didapatkan hasil bahwa sensitivitas meropenem sebesar 57% dan sensitivitas seftazidim 49,6%. Antibiotik beta laktam yang memiliki antipseudomonal merupakan komponen utama tata laksana infeksi oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian yang sejalan juga dilakukan oleh Rustini, 2016, di Padang mengenai sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* terhadap golongan beta laktamase lebih baik, yaitu meropenem (75,95%) dan seftazidim (69,62%).

Perbedaan Sensitivitas Antibiotik Meropenem dengan Seftazidim Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

Hasil analisis uji *Mann-Whitney* karena $p\text{-value} \leq 0,05$ distribusi data tidak normal, untuk melihat perbedaan antara sensitivitas meropenem dengan seftazidim menggunakan uji beda bermakna. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 4 berikut :

Tabel 4. Perbedaan Sensitivitas Meropenem Dengan Seftazidim

Uji Mann-Whitney	n	p-value	Keputusan Uji
Meropenem Seftazidim	105	0,000	Terdapat perbedaan

Pada Tabel 4, hasil uji beda rata-rata menggunakan uji *Mann Whitney* pada sensitivitas meropenem dan seftazidim didapatkan $p\text{-value}$ 0,000 dibawah nilai α (0,05) sehingga pada tingkat kepercayaan 95% menunjukkan terdapat perbedaan sensitivitas antibiotik meropenem dan seftazidim terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pneumonia di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat.

Strain *Pseudomonas aeruginosa* juga dikenal sebagai patogen oportunistik yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia, terutama pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Beberapa strain *Pseudomonas* juga dikenal karena resistensi terhadap antibiotik, yang membuat infeksi yang disebabkan olehnya sulit diobati. Strain *Pseudomonas*, terutama *P. aeruginosa*, telah dikenal karena kemampuannya untuk mengembangkan resistensi terhadap berbagai antibiotik. Ini menjadi tantangan besar dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh strain ini (Moosavian, M, Moradzadeh, H, G., 2018).

Meropenem dan Ceftazidime bisa menjadi pilihan pengobatan untuk pneumonia, terutama pneumonia nosokomial (pneumonia yang didapat di rumah sakit) atau pneumonia terkait ventilator. Ceftazidime, terutama dalam kombinasi dengan avibactam (ceftazidime-avibactam), telah terbukti efektif dan tidak kalah dengan meropenem dalam pengobatan pneumonia. Beberapa penelitian telah membandingkan efektivitas Ceftazidime dengan meropenem dalam pengobatan pneumonia nosokomial. Hasilnya menunjukkan bahwa Ceftazidime tidak kalah efektifnya dengan meropenem (Subramanian Swaminathan *et al*; 2022).

SIMPULAN

Sensitivitas antibiotik meropenem terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pneumonia 80 pasien sensitif (76,2%) dan 25 pasien resisten (23,8%). Sensitivitas antibiotik seftazidim terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pneumonia 73 pasien

sensitif (69,5%) dan 32 pasien resisten (30,5%). Terdapat perbedaan sensitivitas antibiotik meropenem dan seftazidim terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pneumonia RSUPN dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat, antibiotik meropenem lebih sensitif dibandingkan antibiotik seftazidim dengan rata-rata sensitivitas antibiotik meropenem 20,59 sedangkan sensitivitas antibiotik seftazidim 20,50 dengan selisih sensitivitas sebesar 9% .

REFERENSI

- Ade, T. W. (2018). Evaluasi Kualitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Komunitas Di Bangsal Penyakit Dalam Rsup Dr. M. Djamil Padang Dengan Metode Gyssens Pneumonia. Skripsi. Fakultas Farmasi. Universitas Andalas. 2018. Padang. <http://scholar.unand.ac.id/id/eprint/32770>.
- Andi I. (2017). Gambaran Kultur Sputum dan Pola Penggunaan Antibiotik Penderita Pneumonia Pada Pasien di Infection Center RS Wahidin Sudirohusodo Makasar. Skripsi. Fakultas Kedokteran. Universitas Hasanudin. Makasar.
- Anindya P. (2015). Evaluasi Terapi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Rawat Inap Di Rumah Sakit Khusus Paru Respira Yogyakarta. Skripsi. Fakultas Farmasi. Universitas Muhamadiyah. Yogyakarta.
- Baskaran, V., Murray, RL, Hunter, A., Lim, WS & McKeever, TM Dampak merokok terhadap risiko terkena pneumonia yang didapat dari masyarakat: Tinjauan sistematis dan meta-analisis. *PLoS ONE* **14** (7), e0220204 (2019).
- Subramanian Swaminathan, Abhisek Routray, Akshata Mane, 2022). *Ceftazidime-avibactam versus meropenem pada pneumonia nosokomial, termasuk pneumonia terkait ventilator (REPROVE): uji coba fase 3 non-inferioritas acak, tersamar ganda*. Torres A, Zhong N, Pacht J, dkk. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:285–295. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
- Centers for Disease Control and Prevention (2020). Pneumonia. Causes of Pneumonia. <https://www.cdc.gov/pneumonia/about/index.html>. October 7, 2024
- Dewi A. 2015. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antimikroba Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad. Fakultas Kedokteran. Universitas Riau. Pekanbaru.
- Friedrich Miescher. Friedrich M. *Pseudomonas aeruginosa Infections: Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. 2017 Aug 8 [cited 2017 Sep 22]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/226748-overview> *Pseudomonas aeruginosa Infections: Practice Essentials*,
- Jeong, S.-M. dkk. Berhenti merokok, tetapi tidak menguranginya, mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular. *Eur. Heart J*. **42** (40), 4141–4153 (2021).
- Kemenkes. 2019. Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta.
- Laurence L. Brunton, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basic of Theurapeutics." 12th ed. United States of America: McGRAW-HILL; 2017.
- Mahmoud N, Vashisht R, Sanghavi D, et al. Bronchoscopy. [Updated 2022 Sep 21]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448152/>
- Mantero, et al. (2017). Antibiotic Therapy, Supportive Treatment And Management Of Immunomodulation-Inflammation Response In Community Acquired Pneumonia: Review Of Recommendations. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 12, pp. 26.
- Moosavian, M, Moradzadeh, H, G., 2018. Typing of fliC gene in *Pseudomonas aeruginosa* metallo-beta-lactamase (MBL) producer strains isolated from Clinical specimens. *Infect. Epidemiol.*

- Microbiol. 4, 41–46. <https://doi.org/10.29252/modares.iem.4.2.41>
- Pamungkassari L. Pengumpulan dan Pengelolaan Spesimen Dahak, Kementerian Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. 2022. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1937/pengumpulan-dan-pengelolaan-spesimen-dahak. Jakarta.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia komunitas: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Edisi ke 2. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2014
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia nosokomial: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Edisi ke 2. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2014
- Qiu, F. *et al.* Dampak merokok terhadap respons imun: Naik dan turun atau terbalik?. *Oncotarget* **8** (1), 268–284 (2017).
- Restrepo, MI, Sibila, O. & Anzueto, A. Pneumonia pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. **81** (3), 187–197 (2018).
- Riskesdas. 2018. Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Saukkoriipi A, Palmu AA, Jokinen J. Culture of all sputum samples irrespective of quality adds value to the diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1249-1254. doi: 10.1007/s10096-019-03536-9. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30949897; PMCID: PMC6570659
- World Health Organization (2016) WHO | Pneumonia, WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>
- Yanagihara K, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2015 Jun;21(6):410–20