

EVALUASI ANTIBIOTIK PADA PASIEN RAWAT INAP EKSASERBASI AKUT PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK)

EVALUATION OF ANTIBIOTICS TOWARDS INPATIENTS ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Febryo Arief Rachmawan¹, Lilla Prapdhani Agni Hajma^{1*}

¹Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail correspondence : lilla.prapdhani@ums.ac.id

Dikirim : 20 Mei 2024, Disetujui : 29 Mei 2024, Diterbitkan : 31 Mei 2024

Abstrak

Penyakit PPOK menjadi penyakit tidak menular paling banyak ke-7 yang diderita oleh pasien di Jawa Tengah pada tahun 2021. PPOK dengan eksaserbasi memerlukan terapi antibiotik dikarenakan adanya perburukan gejala pada pasien. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan kegagalan terapi dan resistensi antibiotik. Tujuan pada penelitian ini yaitu mengevaluasi gambaran penggunaan antibiotik dan menganalisis ketepatan pemilihan antibiotik berdasarkan tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis pada pasien PPOK eksaserbasi akut di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022. Penelitian dilakukan pada bulan September hingga Desember 2023. Penelitian ini termasuk penelitian non eksperimental menggunakan metode deskriptif dan teknik penelusuran catatan rekam medik secara retrospektif. Data yang didapatkan sebanyak 46 sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Hasil menunjukkan antibiotik yang digunakan untuk pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022 yaitu ampicilin sulbactam (54,35%), levofloksasin (50%), ciprofloksasin (17,39%), azitromisin (17,39%), meropenem (15,22%), seftriakson (6,52%), gentamisin (4,35%), piperacilin tazobactam (2,17%), ceftazidime (2,17%), dan doksisisiklin (2,17%). Hasil evaluasi penggunaan antibiotik yaitu 91,30% tepat indikasi, 96,44% tepat pasien, 76,60% tepat obat, dan 32,90% tepat dosis.

Kata Kunci: PPOK eksaserbasi akut, antibiotik, ketepatan antibiotik

Abstract

COPD is the 7th most common non-communicable disease suffered by patients in Central Java in 2021. COPD with exacerbations requires antibiotic therapy due to worsening of the patient's symptoms. Irrational use of antibiotics can cause therapeutic failure and antibiotic resistance. The aim of this research is to provide an overview of antibiotic use and analyze the accuracy of antibiotic selection based on the right indication, the right patient, the right drug, and the right dose in patients with acute exacerbation of COPD at the inpatient installation of RSUD Dr. Moewardi in 2022. The research was conducted from September to December 2023. This research is non-experimental research using descriptive methods and retrospective medical record tracing techniques. The data obtained was 46 samples using the purposive sampling method. The results show that antibiotics are used for patients with acute exacerbation of COPD at the inpatient installation of RSUD Dr. Moewardi in 2022, namely ampicillin sulbactam (54.35%), levofloxacin (50%), ciprofloxacin (17.39%), azithromycin (17.39%), meropenem (15.22%), ceftriaxone (6.52%), gentamicin (4.35%), piperacillin tazobactam (2.17%), ceftazidime (2.17%) and doxycycline (2.17%). The results

of the evaluation of antibiotic use were 91.30% correct indication, 96.44% correct patient, 76.60% correct drug and 32.90% correct dose.

Keywords: acute exacerbation of COPD, antibiotics, rationality of antibiotics

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) disebabkan karena keterbatasan aliran udara yang terkait dengan respons peradangan kronis yang berlebihan di saluran nafas dan parenkim paru terhadap gas atau partikel beracun. PPOK merupakan penyakit pernapasan yang tidak bisa disembuhkan, namun dengan pengobatan bisa membantu meredakan beberapa gejala yang muncul. PPOK dapat memburuk atau diperparah pada pasien yang merokok dibandingkan dengan bukan perokok. Angka prevalensi PPOK pada perokok lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok yaitu 35,5% dengan 7,8% (Agusti *et al.*, 2023). Menurut Kementerian Kesehatan RI (2021), terjadi penambahan jumlah perokok dewasa sebanyak 8,8 juta orang, yaitu dari 60,3 juta pada 2011 menjadi 69,1 juta perokok pada 2021. Penyakit PPOK menjadi penyakit tidak menular paling banyak ke-7 yang diderita oleh pasien di Jawa Tengah pada tahun 2021 (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2021). Melakukan evaluasi terhadap antibiotik sama pentingnya dengan mengurangi frekuensi terjadinya eksaserbasi dari PPOK (Herath *et al.*, 2018).

Terapi antibiotik efektif pada PPOK eksaserbasi akut yang disebabkan oleh bakteri. Menurut World Health Organization (WHO), penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan mengakibatkan bakteri yang kebal antibiotik sehingga dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Selain itu, pengobatan menjadi lebih mahal sehingga menurunkan kualitas pelayanan kesehatan (Katarnida *et al.*, 2014). Penilaian penggunaan antibiotik adalah indikator mutu program pengendalian resistensi antimikroba rumah sakit yang dirancang untuk memberikan informasi kuantitatif dan kualitatif tentang penggunaan antibiotik di rumah sakit (Herath *et al.*, 2018).

Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Intani and Karuniawati (2018) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut rawat inap di RSUD Dr. Moewardi, yaitu 83,3 % tepat indikasi, 96,0 % tepat pasien, 66,7 % tepat obat, dan 62,5 % tepat dosis. Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan hasil ketepatan obat dan ketepatan dosis yang rendah dalam penggunaan antibiotik untuk mengobati pasien yang terinfeksi. Hasil tersebut dapat meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Menurut penelitian dari Prastika and Inayati (2014) mengenai Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Batuk Kronis terhadap Antibiotik Amoksislav, Seftriakson, dan Siprofloksasin di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta didapatkan hasil resisten terhadap seftriakson (81,8%), siprofloksasin (55,5%), dan amoksislav (90,9%) pada bakteri *Staphylococcus aureus* sedangkan pada bakteri *Klebsiella sp* didapatkan hasil resisten terhadap seftriakson (100%) dan siprofloksasin (50%). Berdasarkan data resistensi bakteri terhadap antibiotik didapatkan data resistensi yang tinggi sehingga perlu dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022. Penelitian ini diharapkan dapat mengurangi penggunaan antibiotik yang tidak rasional.

METODE PENELITIAN

Kategori dan rancangan penelitian

Jenis penelitian ini yaitu penelitian non eksperimental menggunakan metode deskriptif. Penelitian ini menggunakan metode penelusuran catatan rekam medik yang diambil secara retrospektif pada pasien PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Surakarta pada tahun 2022 yang mendapatkan terapi antibiotik. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari komisi etik dengan nomor 1.656/VIII/HREC/2023.

Definisi operasional

Pembatasan operasional penelitian dijelaskan sebagai berikut :

- a. Pasien dengan diagnosis PPOK eksaserbasi akut adalah pasien dengan peningkatan gejala perburukan seperti sesak nafas, peningkatan jumlah sputum, dan atau perubahan warna sputum yang mendapat terapi antibiotik dan menjalani rawat inap pada tahun 2022.
- b. Justifikasi kultur bakteri adalah pemeriksaan untuk mengidentifikasi bakteri pada sputum pasien PPOK eksaserbasi akut.
- c. Tepat indikasi adalah obat yang diberikan pada pasien yang tepat sesuai dengan diagnosis dokter dan gejala eksaserbasi yang dialami pasien.
- d. Tepat obat adalah pemilihan obat pada terapi antibiotik empiris dan definitif yang sesuai dengan *drug of choice* berdasarkan pedoman.
- e. Tepat pasien adalah ketepatan pemberian obat pada pasien sesuai dengan kondisi pasien dan tidak adanya kontraindikasi pada pasien.
- f. Tepat dosis adalah ketepatan frekuensi, durasi, dan besaran dosis pada pasien.

Populasi dan sampel

Populasi pada penelitian ini yaitu pasien PPOK yang menggunakan antibiotik di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta pada tahun 2022. Terdapat 87 pasien PPOK eksaserbasi akut. Berdasarkan populasi 87 pasien PPOK eksaserbasi akut didapatkan sebanyak 117 peresepan pasien PPOK eksaserbasi akut. Sampel pada penelitian ini didapatkan sebanyak 46 pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022 yang diambil dengan metode *purposive sampling* dengan kriteria sebagai berikut :

- a. Kriteria inklusi
 - 1) Pasien dengan diagnosa PPOK eksaserbasi akut yang tertera pada rekam medik di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta pada bulan Januari – Desember tahun 2022 dengan atau tanpa penyakit penyerta
 - 2) Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik untuk mengatasi eksaserbasi akut
 - 3) Data rekam medik pasien lengkap yang meliputi nomor rekam medik, jenis kelamin, usia, tingkat keparahan PPOK, penyakit penyerta, data penggunaan obat antibiotik untuk PPOK seperti nama obat, dosis dan frekuensi pemberian, lama pemberian, serta rute pemberian. Data laboratorium yang harus ada seperti serum kreatinin dan alergi antibiotik
- b. Kriteria eksklusi
 - 1) Pasien yang tidak menyelesaikan durasi antibiotik karena meninggal, pulang paksa, dan dirujuk.
 - 2) Pasien yang memiliki infeksi lain yang disebabkan oleh bakteri.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu :

- 1) Ketepatan indikasi : Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023)
- 2) Ketepatan obat : Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Terapi RSUD DR. Moewardi (2019) dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023)
- 3) Ketepatan pasien : *Drug Information Handbook* 17th Edition (2009) dan *British National Formulary 82nd Edition* (2021).
- 4) Ketepatan dosis : *Drug Information Handbook* 17th Edition (2009), *British National Formulary 82nd Edition* (2021), Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Terapi RSUD DR. Moewardi (2019), dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023).

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu data rekam medik lengkap meliputi nomor rekam medik; jenis kelamin; usia; tingkat keparahan PPOK; penyakit penyerta; data penggunaan obat antibiotik untuk PPOK seperti nama obat, dosis dan frekuensi pemberian, serta lama pemberian; data laboratorium yang harus ada seperti serum kreatinin dan alergi antibiotik pada pasien PPOK di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022.

Analisis data

Hasil dari analisis data ditunjukkan dalam bentuk persentase dengan kategori tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, dan tepat dosis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan kasus PPOK di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta Surakarta tahun 2022 sebanyak 117 kasus. Sebanyak 69 kasus tidak dilakukan analisis karena data rekam medik yang tidak lengkap dan 2 kasus tidak dianalisis karena dalam kasus pasien meninggal sehingga didapatkan kasus yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 46 kasus.

Pada hasil penelitian didapatkan bahwa persentase pasien laki-laki (36 pasien) lebih tinggi daripada persentase pasien perempuan (10 pasien). Menurut penelitian dari Parinduri (2019) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Instalasi Rawat Inap RSI Siti Khadijah Palembang Tahun 2018, pasien PPOK paling banyak dialami oleh laki-laki (88%) dan berdasarkan usia banyak terjadi pada usia ≥ 65 tahun dengan persentase 50%. Pada hasil didapatkan persentase pasien laki-laki yaitu sebesar 78,26% sedangkan persentase pasien perempuan yaitu sebesar 21,74%. Pada hasil yang didapatkan menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian sebelumnya dan sesuai menurut PNPk (2019) yaitu PPOK lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan dikarenakan kebiasaan laki-laki yaitu merokok. Kategori usia menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) yaitu pra lanjut usia dengan usia 45-59 tahun dan lanjut usia dengan usia 60 tahun ke atas. Pada hasil yang didapatkan pasien pra lansia mempunyai persentase sebesar 39,13%. Sedangkan pasien lansia mempunyai persentase sebesar 60,87%. Hal ini sesuai menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023) yaitu onset PPOK terjadi pada usia 40 tahun ke atas.

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2019) gejala eksaserbasi meliputi sesak bertambah, produksi sputum meningkat, dan adanya perubahan pada warna sputum. Karakteristik pasien PPOK eksaserbasi akut dibagi menjadi 3 yaitu kelompok I (pasien mengalami 3 gejala eksaserbasi), kelompok II (pasien mengalami 2 gejala eksaserbasi), dan kelompok III (pasien mengalami 1 gejala eksaserbasi). Karakteristik selanjutnya adalah pasien dengan diagnosis PPOK eksaserbasi akut berdasarkan tingkat keparahannya.

Pada hasil yang didapatkan yaitu sebanyak 23,91% pasien mengalami 3 gejala eksaserbasi yaitu sesak nafas yang bertambah, jumlah sputum yang meningkat, dan sputum mengental atau purulent. Sedangkan sebanyak 65,22% pasien mengalami 2 dari 3 gejala eksaserbasi. Selanjutnya sebesar 10,87% hanya mengalami 1 dari 3 gejala eksaserbasi. Sedangkan pada hasil penelitian dari Intani and Karuniawati (2018) mengenai evaluasi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2016-2017, pasien paling banyak hanya mengalami 1 gejala eksaserbasi dengan persentase 43,3%. PPOK eksaserbasi akut ditandai dengan gejala yang lebih buruk dibandingkan dengan kondisi sebelumnya. Hal tersebut dapat disebabkan karena infeksi, polusi udara, kelelahan, atau komplikasi pada pasien (PNPK, 2019).

Penelitian dari Safitri (2022) mengenai evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di RSUD Sultan Sulaiman Serdang Bedagai, penyakit penyerta paling banyak yaitu diabetes mellitus (21,21%). Sedangkan hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit penyerta pada pasien PPOK eksaserbasi akut yaitu hipertensi dengan persentase sebesar 15,22%. Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit komorbid yang sering diderita pasien PPOK (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2023). Pada hasil penelitian didapatkan hasil yang sebanding dengan hasil penelitian yaitu hipertensi menjadi penyakit komplikasi yang paling banyak diderita oleh pasien PPOK eksaserbasi akut.

Karakteristik pengobatan

Faktor pencetus eksaserbasi pada PPOK yaitu virus atau bakteri. Antibiotik diberikan pada pasien PPOK jika mengalami eksaserbasi. Pada pasien dengan eksaserbasi pemberian antibiotik empiris diutamakan. Antibiotik empiris akan dihentikan dan diganti dengan antibiotik definitif jika bakteri penyebab sudah diketahui melalui kultur bakteri (PNPK, 2019). Distribusi pengobatan antibiotik pada pasien PPOK di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022 ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi golongan antibiotik yang digunakan pada pasien PPOK eksaserbasi akut di instalasi rawat inap rumah sakit Dr. Moewardi tahun 2022

Golongan antibiotik	Nama obat	Jumlah kasus	Persentase (%) N=46
Golongan Antibiotik Penisilin	Ampisilin Sulbactam	25	54,35
	Piperacillin Tazobactam	1	2,17
Quinolon	Levofloksasin	23	50
	Ciprofloksasin	8	17,39
Makrolida	Azitromisin	8	17,39
Aminoglikosida	Gentamisin	2	4,35
Karbapenem	Meropenem	7	15,22

Golongan antibiotik	Nama obat	Jumlah kasus	Persentase (%) N=46	
Sefalosporin	Seftriakson	3	6,52	
	Ceftazidime	1	2,17	
	Tetrasiklin	Doksisiklin	1	2,17
Pola pemberian	Antibiotik tunggal	Ampisilin sulbactam	15	34,78
		Levofloksasin	18	39,13
		Azitromisin	1	2,17
	Antibiotik kombinasi	Meropenem	5	10,87
		Ciprofloksasin	6	13,04
		Seftriakson	3	6,52
		Gentamisin	1	2,17
		Ampisilin sulbactam + Azitromisin	3	6,52
		Ampisilin sulbactam + Levofloksasin	5	10,87
		Ampisilin sulbactam + Meropenem	1	2,17
		Azitromisin + Meropenem	1	2,17
		Azitromisin + Piperacilin tazobactam	1	2,17
		Azitromisin + Ciprofloksasin	1	2,17
		Azitromisin + Doksisiklin	1	2,17
		Ciprofloksasin + Ceftazidime	1	2,17
		Ampisilin sulbactam + Gentamisin + Azitromisin	1	2,17

Ampisilin sulbactam mempunyai aktivitas terhadap bakteri seperti *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, dan *Enterobacter* (DIH, 2009). Mikroorganisme yang sering menjadi agen infeksi pada pasien PPOK eksaserbasi di saluran nafas bawah adalah *H. influenzae* dan *S. pneumonia* (PNPK, 2019). Pada hasil yang didapatkan, ampisilin sulbactam telah diresepkan sebanyak 34,78% sebagai terapi antibiotik tunggal. Sedangkan pada terapi antibiotik kombinasi, ampisilin sulbactam diresepkan bersamaan dengan azitromisin (6,52%), levofloksasin (10,87%), meropenem (2,17%), dan gentamisin dengan azitromisin (2,17%). Piperacilin tazobactam diresepkan untuk terapi kombinasi bersama dengan azitromisin sebanyak 2,17%. Pada hasil penelitian dari Ghoutsyah (2019) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK di RSUD Bangil tahun 2018, ampisilin sulbactam telah digunakan pada pasien PPOK dengan persentase sebesar 5%.

Pada hasil yang didapatkan dari rekam medik, antibiotik levofloksasin digunakan sebagai terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut sebesar 50%. Sedangkan ciprofloksasin sebesar 17,39%. Antibiotik levofloksasin diresepkan sebagai terapi antibiotik tunggal sebesar 39,13%. Sedangkan pada antibiotik kombinasi, levofloksasin digunakan bersama dengan ampisilin sulbactam sebesar 10,87%. Ciprofloksasin digunakan sebagai terapi antibiotik tunggal sebesar 13,04%. Ciprofloksasin sebagai terapi kombinasi bersama azitromisin sebesar 2,17% dan bersama ceftazidim sebesar 2,17%. Antibiotik empiris yang dapat digunakan untuk pasien PPOK eksaserbasi akut yaitu antibiotik golongan aminopenicillin dengan atau tanpa asam klavulanat, makrolid, tetrasiklin atau kuinolon (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2023). Pada hasil penelitian dari Lestari (2020) mengenai studi penggunaan antibiotika dan evaluasi secara kualitatif pada pasien penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), antibiotik

levofloksasin diresepkan secara kombinasi bersama seftriakson dengan persentase sebesar 6%. Antibiotik azitromisin digunakan pada pasien PPOK eksaserbasi akut yang disebabkan oleh bakteri (DIH, 2009). Pada hasil didapatkan antibiotik azitromisin diresepkan sebagai terapi tunggal antibiotik sebesar 2,17%. Sedangkan pada terapi kombinasi, azitromisin digunakan bersama meropenem (2,17%), piperacillin (2,17%), ciprofloksasin (2,17%), doksisisiklin (2,17%), dan ampicilin sulbactam dengan gentamisin (2,17%). Pada hasil penelitian dari Alamin (2021) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK di RSUD Universitas Muhammadiyah Malang, antibiotik azitromisin diresepkan secara tunggal sebesar 21%.

Antibiotik gentamisin digunakan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif seperti *Pseudomonas* dan *Staphylococcus* (DIH, 2009). Menurut KPRA (2019) salah satu bakteri penyebab PPOK yaitu *Pseudomonas aeruginosa*. Data yang telah didapatkan yaitu antibiotik gentamisin digunakan sebagai terapi tunggal antibiotik sebesar 2,17%. Sedangkan pada terapi kombinasi, gentamisin digunakan bersama ampicilin sulbactam dan azitromisin sebesar 2,17%. Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Intani and Karuniawati (2018) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017, antibiotik gentamisin dikombinasikan bersama seftazidime dengan persentase sebesar 3,3%. Antibiotik meropenem telah digunakan sebagai terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di instalasi rawat inap rumah sakit Dr. Moewardi sebesar 15,22%. Meropenem telah diresepkan sebagai antibiotik tunggal sebesar 10,87%. Sedangkan untuk terapi kombinasi, meropenem digunakan bersama dengan ampicilin sulbactam (2,17%) dan azitromisin (2,17%). Antibiotik meropenem diindikasikan untuk pasien PPOK dengan eksaserbasi (BNF, 2021). Pada hasil penelitian dari Ghoutsyah (2019) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK di RSUD Bangil tahun 2018, antibiotik meropenem telah digunakan sebagai terapi pada pasien PPOK dengan persentase sebesar 2,5%.

Doksisisiklin digunakan untuk terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut (BNF, 2021). Doksisisiklin telah diresepkan untuk terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di instalasi rawat inap rumah sakit Dr. Moewardi sebesar 2,17%. Doksisisiklin digunakan sebagai terapi kombinasi antibiotik bersama azitromisin sebanyak 2,17%. Pada hasil data yang didapatkan, seftriakson telah diresepkan sebanyak 6,52% sebagai terapi antibiotik tunggal. Sedangkan ceftazidim telah diresepkan sebagai terapi antibiotik kombinasi dengan ciprofloksasin sebanyak 2,17%. Pada pasien PPOK eksaserbasi berat sering ditemukan adanya infeksi yang disebabkan *Pseudomonas aeruginosa* (PNPK, 2019). Antibiotik golongan sefalosporin generasi ke-3 seperti seftriakson dan seftazidim lebih aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Menurut penelitian dari Annisa (2019) mengenai Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Di Instalasi Rawat Inap RSI Siti Khadijah Palembang Tahun 2018 ceftriaxone diresepkan secara tunggal sebesar 30,96% dan kombinasi bersama azithromycin sebesar 19,05%.

Ketepatan penggunaan antibiotik

Tepat indikasi

Tepat indikasi merupakan ketepatan penggunaan antibiotik yang sesuai dengan kondisi klinis berdasarkan diagnosis dokter. Menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023)

antibiotik diberikan pada pasien PPOK eksaserbasi jika pasien mengalami 2 atau lebih gejala eksaserbasi. Gejala eksaserbasi meliputi bertambahnya sesak nafas, meningkatnya jumlah sputum, dan sputum menjadi purulent (perubahan warna). Ketepatan indikasi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Ketepatan indikasi terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022

Ketepatan indikasi	Alasan	Jumlah kasus	Persentase (%) N=46
Tepat indikasi	≥ 2 gejala eksaserbasi (PDPI, 2023)	24	91,30
	≥ 2 gejala eksaserbasi dan positif kultur (PDPI, 2023)	18	
Tidak tepat indikasi	< 2 gejala eksaserbasi atau negatif kultur bakteri (PDPI, 2023)	4	8,70

Pada tabel 2 didapatkan data sebanyak 42 kasus yang tepat indikasi yaitu dengan 2 atau lebih gejala dan positif kultur bakteri. Menurut penelitian dari Parinduri (2019) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Instalasi Rawat Inap RSI Siti Khadijah Palembang Tahun 2018, ketepatan indikasi didapatkan sebesar 97,62% tepat indikasi. Sedangkan persentase ketepatan indikasi pada antibiotik yang digunakan pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022 yaitu sebesar 91,30% tepat indikasi. Hal ini menunjukkan bahwa persentase ketepatan indikasi pada penelitian ini mengalami penurunan dibandingkan penelitian sebelumnya. Pasien yang mengalami 1 gejala eksaserbasi dan tidak ada bakteri yang teridentifikasi saat pemeriksaan kultur masuk dalam kategori tidak tepat indikasi. Pasien PPOK eksaserbasi ringan (1 gejala eksaserbasi) dapat diterapi dengan cara meningkatkan bronkodilator (PNPK, 2019). Pasien PPOK eksaserbasi ringan seharusnya tidak memerlukan antibiotik sebagai terapi. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional secara berulang dapat meningkatkan penyebaran bakteri resisten (Kemenkes, 2021)

Tepat pasien

Tepat pasien merupakan ketepatan pemberian antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut yang sesuai dengan kondisi patofisiologi, kondisi klinis, dan tidak kontraindikasi dengan pasien. Acuan yang digunakan untuk menganalisis dan mengevaluasi kriteria ketepatan pasien yaitu menggunakan *Drug Information Handbook 17th edition* dan *British National Formulary* tahun 2021. Ketepatan pasien disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Kategori tepat pasien terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022

Ketepatan pasien	Antibiotik	Jumlah kasus	Alasan	Persentase (%) N=42
Tepat pasien	Ampisilin sulbactam	13		96,44
	Levofloksasin	16		
	Azitromisin	1		
	Meropenem	3		

Ketepatan pasien	Antibiotik	Jumlah kasus	Alasan	Persentase (%) N=42
	Ciprofloksasin	6		
	Seftriakson	3		
	Gentamisin	1		
	Ampisilin sulbactam + azitromisin	3	Pasien tidak memiliki riwayat alergi antibiotik dan pasien tidak terjadi hipersensitivitas antibiotik	
	Ampisilin sulbactam + levofloksasin	4		
	Ampisilin sulbactam + meropenem	1		
	Azitromisin + meropenem	1		
	Azitromisin + piperacilin tazobactam	1		
	Azitromisin + ciprofloksasin	1		
	Azitromisin + doksisiklin	1		
	Ciprofloksasin + Ceftazidime	1		
	Ampisilin sulbactam + Gentamisin + Azitromisin	1		
Tidak tepat pasien	Levofloksasin	3		Kontraindikasi terhadap pasien hepatitis hepatitis sedangkan pasien merupakan pasien hepatitis B atau pasien mengalami hipersensitivitas (DIH, 2009)
	Meropenem	1		

Analisis tepat pasien didapatkan dari 42 kasus yang memenuhi kriteria tepat indikasi. Pada hasil penelitian dari Intani and Karuniawati (2018) mengenai evaluasi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2016-2017, ketepatan pasien didapatkan sebesar 96,0%. Sedangkan pada hasil yang telah dianalisis, terdapat 96,44% kasus yang tepat pasien, sedangkan sebanyak 3,56% tidak tepat pasien. Angka ketepatan pasien pada penelitian ini menunjukkan kenaikan dibandingkan penelitian yang dilakukan sebelumnya. Levofloksasin tidak tepat pasien karena levofloksasin dikontraindikasikan untuk pasien hepatitis, sedangkan pasien merupakan pasien hepatitis B. Meropenem mempunyai efek samping yaitu nyeri perut (BNF, 2021). Pasien mengalami nyeri perut sehingga meropenem tidak tepat untuk pasien. Selain itu, pasien mengalami hipersensitivitas terhadap antibiotik levofloksasin sehingga levofloksasin masuk pada kriteria tidak tepat pasien. Sedangkan kasus lainnya masuk dalam kategori tepat pasien karena pasien tidak memiliki riwayat alergi dan tidak mengalami hipersensitivitas antibiotik.

Tepat Obat

Tepat obat merupakan ketepatan pemilihan antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut yang sesuai dengan *drug of choice* berdasarkan Panduan Antibiotik Rumah Sakit (2019) dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023). Pemilihan antibiotik berdasarkan hasil kultur bakteri dari pasien. Pada tabel 4 merupakan hasil kultur bakteri yang dilakukan pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022. Beberapa bakteri pada pasien resisten terhadap beberapa antibiotik. Pemberian antibiotik yang berulang pada pasien PPOK dengan eksaserbasi dapat membuat resistensi antibiotik meningkat (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2023). Sehingga dari hasil kultur bakteri, pasien harus diberikan antibiotik yang sesuai sehingga dapat menurunkan resiko resistensi bakteri.

Tabel 4. Hasil kultur bakteri pada pasien PPOK eksaserbasi akut di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2022

Bakteri	Resisten	Intermediet	Sensitif	Jumlah Kasus*
<i>Citrobacter freundii</i>	Gentamicin, ciprofloxacin, kotrimoksazole	-	Ceftriaxone, amikacin	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	Ampicilin sulbactam, ceftriaxon	-	Ciprofloxacin, gentamicin, kotrimoksazole	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	Ampicilin sulbactam	-	Ciprofloxacin, ceftriaxon, gentamicin, kotrimoksazole	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ampicilin sulbactam, ceftriaxone, meropenem, amikacin, gentamicin	-	Kotrimoksazole	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	Ampicilin sulbactam, ceftriaxone, gentamicin, ciprofloxacin, kotrimoksazole	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	Ampicilin sulbactam	-	Kotrimoksazole, ceftriaxone, ciprofloxacin	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ceftriaxone	Ampicilin sulbactam	Meropenem, gentamicin, ciprofloxacin	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Ceftazidime	Gentamisin	Kotrimoksazole, ciprofloksasin	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	Ceftriaxone, kotrimoksazole, gentamicin	1

Bakteri	Resisten	Intermediet	Sensitif	Jumlah Kasus*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime	Cefepime	Meropenem, ciprofloksasin	1
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	Ceftazidime, ciprofloxacin, ampicilin sulbactam, piperacilin tazobactam, cefepime, meropenem	-	Gentamisin, kotrimoksazole	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Levofloxacin, ampicilin sulbactam, ceftriaxone	-	Vancomycin	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	Gentamicin, ciprofloxacin, kotrimoksazole, ceftriaxone, ampicilin/sulbactam	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	Cefepime, gentamicin, ciprofloxacin, ceftazidime	1
<i>Pseudomonas putida</i>	-	-	Cefepime, gentamicin, ciprofloxacin, ceftazidime	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ciprofloxacin, meropenem, ceftazidime	Piperacillin tazobactam	Gentamicin	1

*kasus pasien yang menjalani kultur bakteri

Pada hasil penelitian dari Alamin (2021) menunjukkan persentase ketepatan obat yang didapatkan yaitu sebesar 66,7% tepat obat dan 33,3% tidak tepat obat. Pada hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 23,4% kasus yang tidak tepat obat. Menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023) antibiotik empiris awal yang dapat diberikan meliputi aminopenicillin dengan atau tanpa asam klavulanat, makrolid, tetrasiklin ataupun golongan kuinolon. Pasien yang diterapi menggunakan antibiotik kombinasi untuk terapi empiris dapat dikategorikan tidak tepat obat.

Menurut Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Terapi RSUD DR. Moewardi (2019), antibiotik yang tidak disarankan untuk digunakan sebagai terapi empiris yaitu antibiotik golongan sefalosporin generasi III seperti sefotaksim dan seftriakson. Sehingga pasien yang mendapat terapi empiris antibiotik tersebut dapat dikatakan tidak tepat obat. Terapi definitif yaitu pemberian antibiotik yang digunakan jika sudah diketahui pemeriksaan mikrobiologinya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Antibiotik yang diberikan tidak sesuai dengan data kultur bakteri dapat dikatakan tidak tepat obat. Penggunaan antibiotik yang berulang pada pasien PPOK dapat meningkatkan resistensi antibiotik (PNPK, 2019). Lini pertama antibiotik empirik menurut Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Terapi RSUD DR. Moewardi (2019) yaitu amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbactam, cotrimoksazol, dan sefoperazone/ sulbactam, sedangkan lini kedua meliputi ciprofloksasin, levofloksasin, dan moksifloksasin. Sedangkan lini ketiga meliputi vankomisin, meropenem, dan imipenem. Dasar

pemilihan antibiotik mempertimbangkan kondisi klinis pasien, ketersediaan antibiotik pada rumah sakit, dan kemampuan antibiotik untuk menembus ke jaringan yang terinfeksi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Pada penelitian ini persentase ketepatan obat lebih baik dibandingkan persentase ketepatan obat pada penelitian sebelumnya.

Tepat dosis

Tepat dosis adalah ketepatan pemberian antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut meliputi besaran dosis, frekuensi pemberian, dan durasi. Acuan yang digunakan yaitu DIH (2009), BNF (2021), Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Terapi RSUD DR. Moewardi (2019), dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023). Analisis ketepatan dosis diperoleh dari 36 kasus yang memenuhi kriteria tepat obat. Persentase ketepatan dosis disajikan pada tabel 5.

Analisis ketepatan dosis didapatkan dari 36 kasus yang tepat obat. Antibiotik yang tidak sesuai dosis, frekuensi, dan durasinya dengan acuan maka dikategorikan ke dalam tidak tepat dosis. Penyesuaian dosis juga diperlukan untuk pasien yang nilai klirens kreatininnya kurang dari 50ml/menit. Pada hasil penelitian dari Ghoutsyah (2019) mengenai evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK di RSUD Bangil tahun 2018, persentase ketepatan dosis yaitu sebesar 51,43% tepat dosis. Sedangkan pada hasil penelitian ini didapatkan sebanyak 32,9% tepat dosis dan 67,1% yang tidak tepat dosis. Menurut KPRA (2019) lama penggunaan antibiotik adalah 3x24 jam. Sedangkan menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2023) lama penggunaan antibiotik yaitu 5-7 hari dan disarankan untuk tidak menggunakan antibiotik lebih dari 7 hari. Dosis antibiotik juga harus disesuaikan menurut berat badan dari pasien. Jika perhitungan dosis tidak sesuai dengan berat badan pasien dikategorikan tidak tepat dosis. Selain itu, penyesuaian dosis juga dilakukan bagi pasien yang memiliki nilai klirens kreatinin <50 ml/menit. Sehingga antibiotik yang tidak dilakukan penyesuaian dosis pada pasien tersebut dikategorikan tidak tepat dosis. Pada hasil penelitian didapatkan persentase ketepatan dosis yang cukup rendah dibandingkan penelitian sebelumnya.

Tabel 5. Kategori tepat dosis terapi antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022

Antibiotik	Dosis dan frekuensi	Rute	Durasi	Dosis dan frekuensi standar	Ketepatan	Jumlah kasus	% N=36
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	3-7 hari	750 mg/24 jam (KPRA, 2019)	Tepat	1	2,78
Ciprofloksasin	400 mg/12 jam	iv	3-7 hari	400 mg/12 jam (DIH, 2009)	Tepat		
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/6 jam	iv	3-7 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tepat	2	5,56
Ciprofloksasin	400 mg/12 jam	iv	>7 hari	400 mg/12 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat durasi	1	2,78
Ampisilin sulbactam	3 gram/6 jam	iv	3-7 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tepat		
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/8 jam	iv	< 3 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat durasi dan frekuensi	2	5,56
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	3-7 hari	750 mg/48 jam pada Clcr 20-49 (DIH, 2009)	Tidak tepat frekuensi	3	8,34

Antibiotik	Dosis dan frekuensi	Rute	Durasi	Dosis dan frekuensi standar	Ketepatan	Jumlah kasus	% N=36
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	>7 hari	750 mg/24 jam (KPRA, 2019)	Tidak tepat durasi	2	5,56
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/6 jam	iv	< 3 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat durasi		
Meropenem	1 gram/8 jam	iv	3-7 hari	2 gram/8 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat dosis	1	2,78
Meropenem	1 gram/8 jam	iv	3-7 hari	2 gram/8 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat dosis		
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/6 jam	iv	3-7 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tepat	1	2,78
Ampisilin sulbactam + Azitromisin	1,5 gram/6 jam + 500 mg/24 jam	iv	<3 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009) + 500 mg /24 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat durasi		
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/8 jam	iv	3-7 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat frekuensi	4	11,12
Antibiotik	Dosis dan frekuensi	Rute	Durasi	Dosis dan frekuensi standar	Ketepatan	Jumlah Kasus	% N=36
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	3-7 hari	750 mg/48 jam pada Clcr 20-49 (DIH, 2009)	Tidak tepat frekuensi	1	2,78
Ceftriakson	2 gram/24 jam	iv	< 3 hari	1-2 gram/24 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat durasi		
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/8 jam	iv	3-7 hari	1,5-3 gram/24 jam untuk Clcr 5-14 (BNF, 2021)	Tidak tepat frekuensi	1	2,78
Ciprofloksasin	500 mg/12 jam	iv	< 3 hari	200-400 mg/24 jam untuk Clcr 5-29 (DIH, 2009)	Tidak tepat dosis dan frekuensi		
Ciprofloksasin	400 mg/12 jam	iv	3-7 hari	400 mg/12 jam (DIH, 2009)	Tepat	1	2,78
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	3-7 hari	750 mg/24 jam (KPRA, 2019)	Tepat	5	13,9
Azitromisin	500 mg/24 jam	po	3-7 hari	500 mg/24 jam (DIH, 2009)	Tepat	1	2,78
Ceftriakson	1 gram/12 jam	iv	3-7 hari	1-2 gram/24 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat frekuensi	1	2,78
Meropenem + Gentamisin	1 gram/8 jam + 160 mg/24 jam	iv	3-7 hari	2 gram/8 jam (BNF, 2021) + 3-5 mg/KgBB/24 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat dosis	1	2,78
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	>7 hari	750 mg/48 jam pada Clcr 20-49 (DIH, 2009)	Tidak tepat frekuensi	1	2,78
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	3-7 hari	750 mg/24 jam (KPRA, 2019)	Tepat		

Antibiotik	Dosis dan frekuensi	Rute	Durasi	Dosis dan frekuensi standar	Ketepatan	Jumlah kasus	% N=36
Ampisilin sulbactam	1,5 gram/6 jam	iv	3-7 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tepat	1	2,78
Meropenem	1 gram/8 jam	iv	>7 hari	2 gram/8 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat dosis dan durasi	1	2,78
Levofloksasin	750 mg/24 jam	iv	< 3 hari	750 mg/24 jam (KPRA, 2019)	Tidak tepat durasi	1	2,78
Ciprofloksasin + Ceftazidime	200 mg/12 jam	iv	3-7 hari	400 mg/12 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat dosis	1	2,78
Gentamisin	160 mg/24 jam	iv	3-7 hari	500 mg-1 gram/8 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat frekuensi		
Ampisilin Sulbactam	1 gram/6 jam	iv	3-7 hari	3-5 mg/KgBB/24 jam (BNF, 2021)	Tidak tepat dosis	1	2,78
Ciprofloksasin	400 mg/12 jam	iv	< 3 hari	1,5-3 gram/6 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat dosis	1	2,78
				400 mg/12 jam (DIH, 2009)	Tidak tepat durasi	1	2,78
% Tepat dosis = 32,9%				% Tidak tepat dosis = 67,1%			

KESIMPULAN

Gambaran antibiotik yang banyak digunakan untuk pasien PPOK eksaserbasi akut di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta tahun 2022 yaitu ampisilin sulbactam (54,35%), levofloksasin (50%), ciprofloksasin (17,39%), azitromisin (17,39%), meropenem (15,22%), seftriakson (6,52%), gentamisin (4,35%), piperacilin tazobactam (2,17%), ceftazidime (2,17%), dan doksisisiklin (2,17%). Sedangkan gambaran evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien PPOK eksaserbasi akut yaitu 91,30% tepat indikasi, 96,44% tepat pasien, 76,60% tepat obat, dan 32,90% tepat dosis. Angka yang cukup rendah dari ketepatan dosis diharapkan dapat menjadi evaluasi sehingga tidak merugikan pihak pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, 2009, *Drug Information Handbook 17th Edition*, Dalam Pharmacist Association, America.
- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier C.F., 2023, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary, *Journal of European Respiratory*, 61(4), 1-26.
- Alamin A., 2021, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dengan Metode Gyssens DI RSUD Universitas Muhammadiyah Malang (UMM) Tahun 2018-2019, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang.
- Annisa, 2019, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Di Instalasi Rawat Inap RSI Siti Khadijah Palembang Tahun 2018, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Committee J.F., 2021, *British National Formulary*, 82nd ed., BMJ Group, London.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2021, *Profil Kesehatan Jawa Tengah*, 2021st ed., Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, Semarang.

- Ghoutsiyah N., 2019, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Di RSUD Bangil Tahun 2018, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang.
- Herath, S.C., Normansell, R., Maisey, S., and Poole, P., 2018, Prophylactic Antibiotic Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10 (1), 8-27.
- Intani S. and Karuniawati H., 2018, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi Akut Di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah di Surakarta Tahun 2016- 2017, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Katarnida S.S., Murniati D. and Katar Y., 2014, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif di RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso Jakarta, *Jurnal Sari Pediatri*, 15 (6), 369–376.
- Kementerian Kesehatan RI, 2016, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2016*, Kemenkes RI, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI, 2019, *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Penyakit Paru Obstruktif Kronik*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI., 2021, *Perokok Dewasa di Indonesia Meningkatkan Dalam Sepuluh Tahun Terakhir*, Kemenkes RI Terdapat di: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/perokok-dewasa-di-indonesia-meningkat-dalam-sepuluh-tahun-terakhir/> [Diakses pada December 23, 2023].
- KPRA, 2019, *Panduan Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Terapi RSUD DR. Moewardi*, 2019th ed., RSUD Dr. Moewardi, Surakarta.
- Lestari A., 2020, Studi Penggunaan Antibiotika Dan Evaluasi Secara Kualitatif Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Parinduri A., 2019, Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Instalasi Rawat Inap RSI Siti Khadijah Palembang Tahun 2018, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2023, *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Di Indonesia*, PDPI, Jakarta.
- Prastika T. and Inayati, 2014, Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Batuk Kronis Terhadap Antibiotik Amoksislav, Seftriakson, dan Siprofloksasin di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Safitri D., 2022, Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di RSUD Sultan Sulaiman Serdang Bedagai, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan.