

POLA DAN KEPEKAAN KUMAN BIAKAN SPUTUM SERTA KARAKTERISTIK PASIEN PNEUMONIA DI RSUP. DR. HASAN SADIKIN BANDUNG

Menik Herdwiyan¹, Bacht Alisjahbana², Prayudi Santoso³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati, ²Divisi Infeksi dan Penyakit Tropik Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Universitas Padjadjaran Bandung, ³Divisi Pulmonologi dan Penyakit Kritis Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Universitas Padjadjaran
Email: Menik.herdwiyan@gmail.com

ABSTRAK

LATAR BELAKANG, Pneumonia merupakan penyebab kematian dan angka perawatan yang tinggi, baik di dunia maupun di Indonesia. Pemeriksaan gram dan biakan sputum merupakan pemeriksaan yang sederhana, mudah dan tidak invasif pada diagnosis pneumonia. Pada pedoman IDSA/ATS ditemukan kuman yang berbeda dengan penelitian EPIC II di Asia pada tahun 2007. Efikasi antibiotik dipengaruhi oleh tingkat resistensi kuman yang semakin meningkat dan perubahan pola kuman multiresisten. Pola kuman dan kepekaan serta karakteristik pasien pneumonia di institusi lokal perlu diketahui agar dapat memberikan rekomendasi terapi empiris yang lebih sesuai dengan kuman penyebab. **METODE**, penelitian deskriptif terhadap pasien pneumonia berusia lebih dari 14 tahun, tanpa intubasi dan/atau penggunaan ventilator, yang telah dikonsultasikan ke divisi Respirologi dan penyakit kritis, dan dirawat di SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung sejak 1 April 2016 sampai dengan 30 Juni 2016. **HASIL**, 87 pasien dengan pneumonia memberikan hasil biakan sputum dengan pola kuman yang cukup berbeda dengan pedoman IDSA/ATS, terutama pola kuman penyebab CAP. Kuman penyebab CAP terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae* (28,9%), Penyebab HCAP terbanyak adalah *Acinetobacter baumannii* (19%) dan penyebab HAP terbanyak adalah *Pseudomonas aeruginosa* (23,8%). Bakteri *K.pneumoniae* pada pasien HCAP resisten terhadap antibiotik golongan sefalosporin, *A.baumannii* pada CAP dan HAP memiliki resistensi hingga 50% terhadap Sefalosporin generasi ke-3, dan *P.aeruginosa* banyak ditemukan resisten hingga 40% terhadap sefepim, namun masih sensitif terhadap meropenem. **SIMPULAN**, Pola kuman yang ditemukan pada penelitian ini berbeda dengan pola yang dipaparkan oleh IDSA/ATS. Pemberian antibiotik definitif disesuaikan dengan hasil biakan sputum dan kepekaannya, namun pemberian antibiotik empiris harus disesuaikan dengan pola kuman dan kepekaan di institusi lokal

Kata Kunci: Pneumonia, Sputum, Pola Kuman, Resistensi.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pneumonia causes high mortality and morbidity around the world including Indonesia. Sputum stain and culture is simple, easy and uninvasive way to determine causal pathogen. Guidelines such as IDSA/ATS guideline suggest different patterns of microorganism compare to EPIC II Study in Asia. Antibiotic efficacy were affected by increasing pathogen resistance level and changes in multi-resistance pathogens. The needs of localized pathogen pattern and resistance level, as well pneumonia patients characteristics were to have a proper antibiotics recommendation. **METHODS**. Descriptive study on over 14 years old pneumonia Patients with no use of intubation or ventilator. Patients were consulted to critical illness and respirology division and admitted to Internal Medicine Ward RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Study conducted since 2016, 1st April to 2016, 30th of June. **RESULTS**. Eighty-Seven patients were positive sputum-culture pneumonia. Patterns of microorganism differ from guidelines, especially CAP Pathogens. Most pathogen for CAP is *Klebsiella pneumoniae* (28,9%), HCAP caused mostly by *Acinetobacter baumannii* (19%) and casual for HAP were *Pseudomonas aeruginosa* (23,8%). HCAP *K.pneumoniae* resistant to cephalosporin, CAP and HAP *A.baumannii* had 50% resistancy to 3rd generation cephalosporin and *P.aeruginosa* resistant to Cefepime up to 40% but sensitive to meropenem. **CONCLUSION**. Pathogen pattern discovered in this study were differ compared to those in IDSA/ATS Guidelines. Definitive antibiotic therapy must be correspond to pathogen culture and sensitivity results, but Empirical antibiotic must be adjusted to local pathogen and resistance.

Kata Kunci: Pneumonia, Sputum, Pola Kuman, Resistensi. Keywords: Three, Upto, Five, Words

Latar Belakang

Pneumonia merupakan penyebab kematian dan angka perawatan yang tinggi baik di dunia maupun di Indonesia.¹ Pemeriksaan gram dan biakan sputum merupakan pemeriksaan yang sederhana, mudah dan tidak invasif pada diagnosis pneumonia, dengan sensitifitas dan spesifisitas lebih dari 90% dalam menentukan kuman penyebab pneumonia. Pola kuman yang telah dipaparkan IDSA/ATS pada tahun 2005 maupun 2007 diantaranya adalah *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* dan *H.influenzae.*, berbeda dengan pola kuman yang didapatkan pada penelitian *Extended Prevalence of Infection in ICU* (EPIC) II yang menyatakan penyebab infeksi tertinggi di Asia adalah bakteri gram negatif.^{2,3} Berbeda pula dengan kuman terbanyak pada pasien pneumonia di RSHS tahun 2013-2014 berupa *K.pneumonia*, *A. baumannii*, *P.aeruginosa* dan *E.coli*.^{4,5} Efikasi antibiotik dipengaruhi oleh tingkat resistensi kuman yang semakin meningkat dan perubahan pola kuman multiresisten. Pola kuman dan kepekaan serta karakteristik pasien pneumonia di institusi lokal perlu diketahui agar dapat memberikan rekomendasi terapi empiris yang lebih sesuai dengan kuman penyebab. Pemberian antibiotik empiris yang lebih sesuai diharapkan dapat menurunkan lama perawatan dan angka kematian akibat pneumonia.

TINJAUAN PUSTAKA

Pneumonia merupakan infeksi yang terjadi pada parenkim paru.^{1,2,6} Insidensi pneumonia meningkat pada usia yang sangat muda dan sangat tua, dengan tingkat kematian 50% pada pasien kondisi kritis.¹ Prevalensi pneumonia di Indonesia sebesar 2,2% pada tahun 2013. Pneumonia dibedakan atas pneumonia komunitas dan pneumonia nosokomial. Pneumonia komunitas atau *community-acquired pneumonia* (CAP) merupakan Pneumonia yang didapat dilingkungan masyarakat tanpa adanya riwayat pengobatan atau perawatan sebelumnya. Pneumonia nosokomial terdiri atas *health care-associated pneumonia* (HCAP), *hospital-acquired pneumonia* (HAP), dan *ventilator-associated pneumonia* (VAP). *Health care-associated pneumonia* (HCAP) merupakan pneumonia dengan riwayat pengobatan di rumah sakit selama 2 hari atau lebih dalam 90 hari terakhir atau tinggal di panti atau fasilitas perawatan subakut, mendapatkan obat melalui intravena baik berupa antibiotik, kemoterapi ataupun perawatan luka dalam 30 hari atau pasien hemodialisa. *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) merupakan pneumonia yang terjadi 48 jam atau lebih dalam perawatan dan dapat ditangani baik di ruang perawatan biasa ataupun ruang rawat intensif (ICU). *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) merupakan Pneumonia yang terjadi setelah 48- 72

jam pemasangan intubasi atau *Endotracheal Tube* (ETT).²

Pneumonia terjadi akibat perubahan berbagai faktor, diantaranya faktor inang (struktur anatomi, fungsi sistem pernapasan serta imunitas inang), faktor mikroba (kemampuan adhesi, pengeluaran enzim invasif, motilitas dan sifat invasif mikroba) dan faktor lingkungan (kebersihan, penatalayanan antibiotik, fasilitas, intervensi dan sosioekonomi pasien). Mikroba yang dapat menyebabkan pneumonia adalah virus, bakteri, jamur maupun parasit, yang masuk melalui saluran napas dan menginvasi sel-sel saluran pernapasan sehingga terjadi proses inflamasi di paru paru. Proses inflamasi merangsang respon imun dan memulai proses konsolidasi paru yang akan menyebabkan terjadinya manifestasi klinis.

Gambaran klinis pasien pneumonia ditandai dengan demam atau menggigil dengan suhu tubuh yang meningkat, disertai batuk berdahak yang mukoid atau purulen yang dapat disertai darah, sesak napas dan nyeri dada.^{2,6,7} Pemeriksaan fisik tidak spesifik dengan sensitivitas 58%. Penemuan radiologis menjadi dasar diagnosis dan menentukan tingkat keparahan.

Pemeriksaan mikrobiologi merupakan standar baku pada pneumonia. Rekomendasi IDSA menganjurkan pewarnaan gram dan biakan sputum untuk mengoptimalkan terapi dan pemantauan resisten kuman, namun pemeriksaan ini memerlukan waktu yang lama.

Departemen Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung telah membuat peta bakteri dan kepekaannya terhadap berbagai antibiotika sebagai upaya monitoring resistensi antibiotika di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.⁸ Hasil pemetaan menunjukkan bakteri terbanyak di ruang rawat inap adalah *Klebsiella pneumoniae* (18,16%), *Sterptococcus viridans* (14,63%) dan *Acinetobacter baumannii* (12,96%).

Terapi awal diberikan secara empiris dengan mempertimbangkan rekomendasi terapi IDSA/ATS serta faktor risiko dari setiap pasien sampai dapat diberikan secara definitif. Pentingnya penggunaan antibiotik dan meningkatnya angka kejadian resistensi menjadi alasan perlunya dilakukan penatalayanan antibiotik yang menyeluruh berdasar bukti klinis. Antibiotik yang dipilih tergantung dari ketersediaan obat antibiotik yang digunakan dan masalah resistensi serta ketersediaan sumber daya di institusi atau klinik lokal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif terhadap pasien pneumonia berusia lebih dari 14 tahun, tanpa intubasi dan/atau penggunaan ventilator, yang telah dikonsultasikan ke divisi Respirologi dan penyakit kritis, dan dirawat di SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Hasan Sadikin

Bandung sejak 1 April 2016 sampai dengan 30 Juni 2016.

HASIL PENELITIAN

Pasien pneumonia yang dirawat di RSUP Hasan Sadikin Bandung selama periode penelitian adalah 165 pasien, 87 (52,7%) pasien diantaranya memberikan hasil biakan sputum positif. Pneumonia biakan sputum positif sebanyak 52% terjadi pada wanita (45 pasien) dengan median usia 51 tahun dan rentang usia 18 hingga 83 tahun. (tabel 1)

Karakteristik	CAP (n=45)	HCAP (n=21)	HAP (n=21)
Wanita (n; %)	25 (56)	11 (52)	9 (43)
Usia (Median, rentang dalam tahun)	53 (18-83)	52 (22-68)	48 (21-71)
Penyakit penyerta (n; %)			
Penyakit jantung	5 (11,11)	2 (9,52)	1 (4,76)
Penyakit paru kronis	15 (33,33)	8 (38,10)	4 (19,05)
Penyakit ginjal kronis	0 (0)	4 (19,05)	2 (9,52)
Penyakit hati kronis	1 (2,22)	1 (4,76)	0 (0)
Penyakit autoimun	5 (11,11)	1 (4,76)	2 (9,52)
Diabetes Melitus	5 (11,11)	1 (4,76)	0 (0)
Keganasan	4 (8,89)	3 (14,29)	9 (42,86)
Lainnya	10 (22,22)	1 (4,76)	3 (14,29)

Tabel 1. Karakteristik Pasien Pneumonia

Berdasarkan klasifikasi IDSA/ATS sebanyak 45 pasien mengalami CAP, 21 Pasien mengalami HCAP dan 21 Pasien mengalami HAP. Kelompok CAP banyak terjadi pada wanita (56%), dengan median usia 53 tahun (18-83 tahun) dan banyak disertai penyakit paru kronis (33,33%), penyakit jantung kronis (11,11%), diabetes melitus (11,11%) dan autoimun (11,11%).

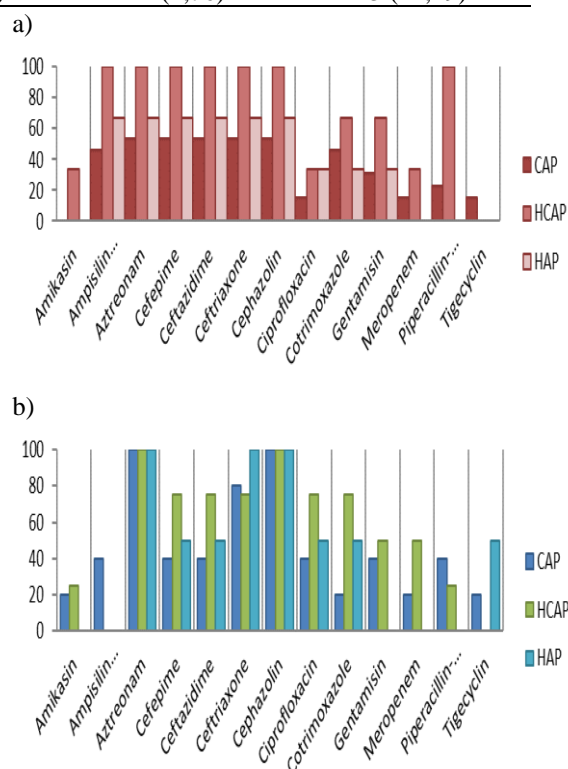
Kelompok HCAP banyak terjadi pada wanita (52%), dengan median usia 52 tahun (22-68 tahun) dan banyak disertai penyakit paru kronis (38,10%), penyakit ginjal kronis (19,05%), dan keganasan (14,29%). Berbeda dengan CAP dan HCAP, pria lebih banyak mengalami HAP (57%) dengan median usia 48 (21-71) tahun, dirawat sebagian besar karena keganasan (42,86%), penyakit paru kronis (19,05%), penyakit ginjal kronis dan autoimun masing masing 9,52% (tabel 1).

Pada penelitian ini didapatkan CAP banyak disebabkan oleh *K. pneumoniae* (28,9%), *S. viridans* (20%), *A. baumannii* (11,1%) dan *P. aeruginosa* (8,9%). Kelompok HCAP banyak disebabkan *A. baumannii* (19%), *K. pneumoniae*, *S. viridans* dan *S. haemolyticus* masing masing 14,3%. Kelompok HAP banyak disebabkan *P. aeruginosa* (23,8%), *K. pneumoniae* (14,3%), *A. baumannii* dan *S. haemolyticus* masing masing sebanyak 9,5%.

K. pneumoniae terjadi pada berbagai penyakit penyerta terutama penyakit paru kronis (8%), sedangkan *P. aeruginosa* dan *A. baumannii* cenderung terjadi pada penyakit paru (masing-masing 4,6%) dan keganasan (4,6% dan 2,3%). Subjek dengan

penyakit penyerta berupa kelainan autoimun memberikan hasil biakan sputum berupa *Klebsiella pneumoniae* (2,3%), *Streptococcus viridans* (4,6%) dan *Escherichia coli* (1,1%).

K. pneumoniae pada kelompok HCAP telah mengalami resistensi 100% terhadap golongan sefalosporin, berbeda dengan kelompok CAP (54%) dan HAP (67%). Golongan fluorokuinolon (Siprofloksasin) masih sensitif pada CAP (85%), HCAP (33%), dan HAP (33%). Meropenem juga memberikan sensitivitas yang tinggi terutama pada kelompok HAP. (gambar 1.a)



Gambar 1. a) Pola resistensi *K. pneumoniae*, b) pola resistensi kuman *A. baumannii*.

A. baumannii mengalami resistensi dengan rentang 20% hingga 100% terhadap seluruh antibiotik yang diujikan. *A. baumannii* resisten 100% terhadap Aztreonam dan Sefazolin, serta 80% terhadap Seftriakson. Meropenem pada HAP masih sensitif

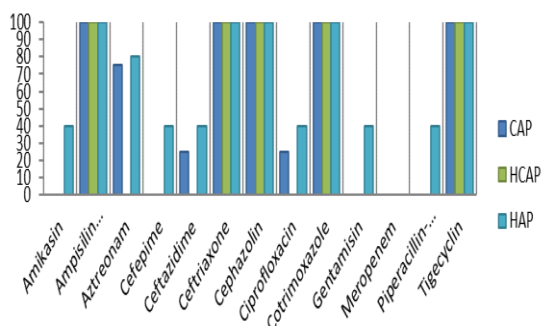
(100%), namun telah mengalami resistensi hingga 50% pada kelompok CAP dan HCAP (gambar 1.b).

Sebanyak 22 (28,20%) pasien memberikan biakan sputum *Candida spp.* dan 8 (10,25%) pasien dengan biakan negatif, hal ini dapat disebabkan pemberian

Biakan Kuman	CAP		HCAP		HAP	
	n=45	(%)	n=21	(%)	n=21	(%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	(28,9)	3	(14,3)	3	(14,3)
<i>Streptococcus viridans</i>	9	(20)	3	(14,3)	1	(4,8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	(11,1)	4	(19)	2	(9,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	(8,9)	1	(4,8)	5	(23,8)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	(4,4)	3	(14,3)	2	(9,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	(4,4)	1	(4,8)	0	(0)
<i>Escherichia coli</i>	1	(2,2)	3	(14,3)	1	(4,8)
<i>Micrococcus</i>	1	(2,2)	0	(0)	2	(9,5)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	(2,2)	0	(0)	1	(4,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	(2,2)	0	(0)	1	(4,8)
Lainnya	6	(13,3)	3	(14,3)	3	(14,3)

Tabel 2. Pola Kuman berdasarkan Klasifikasi Pneumonia

Kuman *P.aeruginosa* resisten terhadap ampicilin sulbaktam, Seftriakson, Sefazolin, Kotrimoksazol dan Tigesiklin (100%) baik pada kelompok CAP, HCAP maupun HAP. Antibiotik antipseudomonal berupa Sefepim, Sef tazidim dan Meropenem masih sensitif untuk digunakan pada kelompok CAP, HCAP maupun HAP, meskipun terdapat resistensi seftazidim dan sefepim hingga 40% pada kelompok HAP (gambar 2).



Gambar 2. Pola resistensi kuman P. aeruginosa

De-eskalasi antibiotik dilakukan berdasarkan pertimbangan hasil biakan sputum dan klinis subjek, didapatkan sebanyak 12 (26,6%) pasien CAP, 5 (23,8%) pasien HCAP dan 5 (23,8%) pasien HAP mendapatkan de-eskalasi antibiotik, yang umumnya dilakukan pada hari ke-4 hingga ke-7 perawatan. Sebagian besar subjek pulang dengan perbaikan yaitu 80% pada kelompok CAP, 66,7% pada HCAP dan 71,4% pada HAP. Kematian terjadi pada 8 (17,8%) pasien CAP, 6 (28,6%) pasien HCAP, dan 3 (14,3%) pasien HAP.

DISKUSI

antibiotik sebelum dilakukan pemeriksaan biakan sputum dan kualitas sputum yang tidak adekuat.^{9,10} Keterlambatan mengumpulkan dan memproses sampel sputum dapat menyebabkan tumbuhnya mikroorganisme komensal.⁹

Pasien CAP dan HCAP pada penelitian ini lebih banyak terjadi pada wanita, berbeda dengan penelitian Park dkk (pria 74,2% pada HCAP dan 57,7% pada CAP).¹¹ Kelompok CAP memiliki median usia yang serupa dengan penelitian Almirall dkk.¹² (55±21 tahun) dan Jain dkk.¹³ (57 tahun;46-71 tahun). Median usia kelompok HCAP serupa dengan penelitian Micek dkk. (59,8±18,5 tahun) dan Park dkk. (65 tahun;57-71 tahun).^{14,11}

Kelompok HAP didapatkan lebih banyak pada pria (57%), sesuai penelitian Rotstein dkk.¹⁵ dengan median usia lebih muda dibandingkan yang sama (63±17 tahun) maupun dibandingkan penelitian Russel dkk. (79,5 tahun;69 - 87 tahun).^{15,16} Perbedaan karakteristik tersebut terjadi karena perbedaan eksklusi penyakit penyerta, diantaranya penyakit autoimun yang umum terjadi pada wanita usia muda. Penyakit penyerta terbanyak pada kelompok CAP adalah penyakit paru kronis dan penyakit kardiovaskular, sesuai penelitian Almirall dkk.¹² Penyakit paru kronis juga banyak terjadi pada pasien HCAP sesuai penelitian Park dkk. (24,2%) dan Carrabba (13,7%), meskipun penyakit ginjal kronis (19,05%) lebih banyak dan keganasan (14,29%) lebih sedikit dibandingkan penelitian Park dkk. dan Carrabba.^{11,17} Kelompok HAP lebih banyak terkait dengan keganasan (42,86%), berbeda dengan Nguyen dkk..¹⁸ Perbedaan ini disebabkan perbedaan definisi penyakit penyerta yang digunakan.

Hasil penelitian berbeda dengan pola kuman dari IDSA/ATS, sebagaimana penelitian sebelumnya di Asia dan Indonesia yaitu banyak ditemukan bakteri gram negatif.^{2,7,4,5} Perbedaan mungkin disebabkan pergeseran pola kuman akibat perbedaan respon imun, faktor genetik, tingkat pendidikan dan pelayanan kesehatan serta pemakaian antibiotik.

Bakteri *K.pneumoniae* pada pasien HCAP resisten terhadap antibiotik golongan sefalosporin yang

menunjukkan bakteri ini bersifat *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL), meskipun pada kelompok CAP maupun HAP resistensi terhadap Sefalosporin masih kurang dari 70%.

Acinetobacter baumannii merupakan bakteri gram negatif yang banyak ditemukan di lingkungan rumah sakit, namun pada penelitian ini ditemukan pada CAP dan HAP dengan resistensi hingga 50% terhadap Sefalosporin generasi ke-3 dan mencapai 80% pada HCAP. Menurut Towner dkk., tingginya resistensi *A.baumannii* berhubungan dengan mekanisme yang diperantai beta-laktamase terutama *Cephalosporinase*. Pada penelitian ini didapatkan resistensi terhadap meropenem sebesar 20% pada CAP dan 50% pada HCAP. Pemberian meropenem pada kasus tersebut dapat dipertimbangkan.

Antibiotik pilihan untuk *P.aeruginosa* adalah Seftazidim, Sefepim, golongan karbapenem dan kuinolon. Pada penelitian ini, *P.aeruginosa* banyak ditemukan pada CAP dan HAP, yang resisten 25-40% terhadap seftazidim, 40% terhadap sefepim, namun masih sensitif terhadap meropenem.

Angka kematian pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Charles dkk. (4,6% pada CAP), Park¹¹ (19,2% pada HCAP dan 7,4% pada CAP) dan Napolitano (18,8% pada HAP). Dengan lama perawatan tidak jauh berbeda dengan penelitian lain.^{11,17,18}

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif, sehingga penelitian dengan metode analisis perlu dilakukan untuk mengetahui faktor risiko kuman multiresisten. Selain itu, penelitian ini tidak

menganalisis lebih lanjut keberhasilan terapi dan tidak dilakukan pemeriksaan kuman anaero, atipikal maupun pemeriksaan virus terkait ketersediaan media biakan.

SIMPULAN

Karakteristik pasien pneumonia di RSHS lebih banyak terjadi pada wanita dengan median usia 50 tahun, berbeda dengan penelitian lain terkait perbedaan kriteria eksklusi penelitian. Penyakit penyerta terbanyak adalah penyakit paru pada CAP dan HCAP, serta keganasan pada HAP.

Pola kuman yang ditemukan berbeda dengan pola yang dipaparkan oleh IDSA/ATS. Pada penelitian ini, CAP banyak disebabkan *K.pneumoniae* yang resisten terhadap sefalosporin hingga 54%, maka pemberian sefalosporin generasi 3-4 atau florokuinolon perlu dipertimbangkan. Kelompok HCAP banyak disebabkan oleh *A.baumannii* dan *K.pneumoniae* ESBL, maka pemberian sefalosporin tidak disarankan dan perlu dipertimbangkan pemberian florokuinolon atau karbapenem. Kelompok HAP banyak disebabkan *P.aeruginosa* yang masih sensitif terhadap sefalosporin antipseudomonal, florokuinolon dan karbapenem.

Pemberian antibiotik definitif disesuaikan dengan hasil biakan sputum dan kepekaannya, namun pemberian antibiotik empiris harus disesuaikan dengan pola kuman dan kepekaan di institusi lokal agar angka kematian dan lama perawatan pasien pneumonia dapat diturunkan.

Daftar Pustaka

1. Richard J. Blinkhorn J. Chapter 24:Community Acquired Pneumonia. Dalam: Baum GL, editor. Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. Edisi ke-7th: Lippincott Williams & Wilkins Publishers;2003.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin infect dis. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. The Extended Prevalence of Infection in the ICU Study: EPIC II. 2007.
4. Rakhima F, Soeroto AY, Santoso P. Gambaran Pola dan Resistensi Kuman Pada Pasien Pneumonia Di Ruang Perawatan Penyakit Dalam RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2014. Makalah Bebas KOPAPDI-XVI. 2015.
5. Tarmidi IK, Suryadinata H, Turbawaty DK, Santoso P. Gambaran Pola Kuman dan Sensitivitas Antibiotik pada Penderita Pneumonia di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Makalah Bebas KOPAPDI-XV.2016.
6. Dahlan Z. Pneumonia. Dalam: Aru W. Sudoyo BS, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K, Siti Setiati editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi ke-edisi 5. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2010:2196-206.
7. IDSA/ATS. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med; 2005:388-416.
8. Departemen Patologi Klinik RSHS. Peta Bakteri dan Kepekaannya terhadap Berbagai Antibiotika di Rumah Sakit Umum Pusat DR. Hasan Sadikin Bandung Semester II-Tahun 2013. Bandung:2013.
9. Ewig S, Schlochtermeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. Chest. 2002;121(5):1486-92.

10. Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Obase Y, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int Med J Exper Clin.* 2008;14(4):CR171-6.
11. Park HK, Song JU, Um SW, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Clinical characteristics of health care-associated pneumonia in a Korean teaching hospital. *Respir Med.* 2010;104(11):1729-35.
12. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15(4):757-63.
13. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Eng J Med.* 2015;373(5):415-27.
14. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob chem.* 2007;51(10):3568-73.
15. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J infect Dis Med Microb.* 2008;19:19-53.
16. Russell CD, Koch O, Laurenson IF, O'Shea DT, Sutherland R, Mackintosh CL. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect.* 2016;92(3):273-9.
17. Carrabba M, Zarantonello M, Bonara P, Hu C, Minonzio F, Cortinovis I, et al. Severity Assessment of Healthcare-Associated Pneumonia and Pneumonia in Immunosuppression. *Eur Respir J.* 2011;40(5):1201-12010.
18. Nguyen M, Nguyen TD. Investigation on hospital-acquired pneumonia and the association between hospital-acquired pneumonia and chronic comorbidity at the Department of General Internal Medicine, University Medical Center Hochiminh City. *Mahidol Univ J Pharm Sci.* 2015;42(4):195-202.