

Pengaruh Penggunaan Antibiotika Terhadap Lama Hari Sakit dan Lama Kehilangan Hari Kerja pada Pasien Infeksi Pernapasan Akut Bagian Atas pada Pelayanan Kesehatan Primer

Gunawan,¹ Suhendro Suwanto,² Cleopas Martin Rumende,³ Kuntjoro Harimurti⁴

¹ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³ Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

⁴ Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan. Prevalensi infeksi saluran pernapasan bagian atas akut (ISPA) di komunitas masih tinggi dan menyebabkan morbiditas dan penurunan kualitas hidup masyarakat secara luas. Etiologi tersering dari infeksi pernapasan akut di luar negeri adalah virus, selain itu terdapat etiologi bakteri yang memerlukan terapi antibiotika yang spesifik. Penggunaan antibiotika untuk infeksi pernapasan akut berlebihan, dan hal ini menyebabkan peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotika. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola etiologi infeksi pernapasan akut, kesesuaian pemberian antibiotika dan perbedaan rerata lama sakit dan lama kehilangan hari kerja.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pengambilan data secara potong lintang dan kohort prospektif dengan sampel yang diambil secara berurutan dari pasien ISPA yang berobat ke Puskesmas Kecamatan Pulogadung, Jakarta Timur dan KDK "Kayu Putih" serta "Kiara" pada bulan Agustus hingga Desember 2011. Pada 100 pasien ISPA yang berobat dilakukan pemeriksaan kultur resistensi bakteri dan uji antigen influenza melalui swab tenggorok dan nasofaring, dan pemeriksaan darah perifer rutin. Perbedaan lama hari sakit dan lama kehilangan hari kerja dianalisa menggunakan uji beda dua median Mann Whitney karena data berdistribusi bukan normal.

Hasil. Hasil kultur bakteri positif pada 34% pasien ISPA, hasil uji antigen influenza positif untuk influenza A pada 3% pasien, dan 63 % pasien belum diketahui penyebabnya. Hasil kultur bakteri terbanyak berturut-turut adalah *Klebsiella pneumonia* (47,1%), *Streptococcus pyogenes* (14,7%) dan *Staphylococcus aureus* (14,7%). Jenis antibiotika terbanyak yang mengalami resistensi adalah ampicillin (20 isolat), tetracycline (8 isolat), benzylpenicillin (4 isolat), amoxicillin/clavulanic acid (3 isolat). Kesesuaian pemberian antibiotika dengan hasil kultur bakteri ditemukan pada 56 pasien ISPA (56%). Median lama hari sakit pada kelompok pasien ISPA yang mendapatkan pengobatan antibiotika tidak berbeda dibandingkan dengan tanpa pengobatan antibiotika (4 hari dengan 3,5 hari; $p=0,054$). Median lama kehilangan hari kerja pada kelompok pasien ISPA yang mendapatkan pengobatan antibiotika tidak berbeda dibandingkan dengan tanpa pengobatan antibiotika (1 hari dengan 1 hari; $p=0,629$).

Simpulan. Penyebab infeksi saluran pernapasan akut bagian atas pada penelitian ini adalah bakteri sebanyak 34% dengan bakteri Gram negatif terbanyak adalah *Klebsiella pneumonia* dengan antibiotika yang sensitif dengan antibiotika golongan Penicillin beta laktamase dan golongan aminoglikosida serta makrolid, virus influenza A sebanyak 3% dan etiologi yang belum diketahui sebanyak 63%. Proporsi kesesuaian penggunaan antibiotika di Puskesmas Kecamatan Pulogadung dan Klinik Kedokteran Keluarga Kayu Putih serta Kiara sebesar 56%. Pemberian antibiotika tidak memberikan perbedaan lama hari sakit dan lama kehilangan hari kerja.

Kata Kunci. Infeksi saluran pernapasan bagian atas akut (ISPA), antibiotika, lama hari sakit, lama kehilangan hari kerja

PENDAHULUAN

Infeksi saluran pernapasan bagian atas akut (yang selanjutnya akan dinyatakan sebagai infeksi pernapasan akut atau ISPA) merupakan salah satu penyakit infeksi

yang banyak ditemukan di Indonesia. Penyakit saluran pernapasan merupakan penyakit terbanyak yang menyebabkan seseorang dirawat di rumah sakit dengan *admission rate* sebesar 1,86% dengan angka kematian di

rumah sakit mencapai 3,99% pada tahun 2008.¹

Penyakit menyerupai influenza (*influenza-like illnesses*-ILI) merupakan salah satu istilah yang menyatakan penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang dapat disebabkan oleh berbagai macam etiologi. Etiologi tersering antara lain adalah virus influenza, *parainfluenzavirus*, *respiratory syncytial virus*, *adenovirus*, *enterovirus*, *coronavirus*, *rhinovirus*, dan *metapneumovirus*.² Penyebab lain infeksi pernapasan akut adalah bakteri. Infeksi bakteri primer dan atau superinfeksi bakteri setelah infeksi virus dapat terjadi selama infeksi pernapasan akut. Etiologi bakteri ini akhir-akhir ini ditemukan dengan tingkat resistensi yang semakin meningkat seiring dengan penggunaan antibiotika yang berlebihan.³ Penelitian mengenai etiologi infeksi pernapasan akut sendiri lebih banyak dilakukan pada anak-anak.

Salah satu faktor yang menyebabkan tidak sesuainya pemberian antibiotik untuk infeksi pernapasan akut adalah sulitnya membuat diagnosis etiologi penyakit. Membedakan antara infeksi virus dan bakteri pada infeksi saluran pernapasan berdasarkan gejala klinis saja sangat sulit. Sistem penilaian untuk gejala sakit tenggorokan telah diuji dan divalidasi,⁴ tetapi belum terbukti mudah digunakan dalam praktek sehari-hari.⁵ Dengan demikian, untuk menghindari penggunaan tidak perlu dari antibiotik dibutuhkan uji spesifik untuk mengidentifikasi patogen yang menginfeksi. Keterbatasan sumberdaya manusia dan alat di negara berkembang, menjadikan uji etiologi seperti ini sangat jarang dilakukan.

Jumlah mikroorganisme yang resisten antibiotika telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir sebagai hasil dari peningkatan penggunaan antibiotik yang berlebihan pada anak-anak dan orang dewasa. Mayoritas antibiotika diresepkan untuk orang dewasa pada praktek rawat jalan untuk infeksi saluran pernafasan akut.⁶ Tingkat pemberian antibiotika pada pasien dengan infeksi virus masih menjadi masalah yang serius dikarenakan persebaran yang di luar proporsi bila dibandingkan dengan jumlah infeksi bakteri yang sebenarnya terjadi.

Sebuah survei besar di Amerika Serikat pada kelompok pasien pelayanan primer yang menerima antibiotik untuk infeksi saluran pernapasan melaporkan tidak ada perbaikan bermakna dari gejala yang dialami pasien maupun lama hari sakit.⁷ Temuan serupa dilaporkan untuk pasien dengan ILI selama epidemi influenza tahun 1999-2000 di Perancis,⁸ mereka yang mendapat terapi antibiotik tidak mengalami perbaikan gejala lama sakit, lama kehilangan hari kerja dan kunjungan ulang ke pelayanan primer.

Hingga saat ini, efek penggunaan antibiotika terhadap lama sakit dan lama kehilangan hari kerja pada pasien infeksi pernapasan akut di Indonesia belum pernah diteliti. Dengan melihat posisi Indonesia sebagai salah satu negara tropis dengan risiko kejadian penyakit infeksi yang tinggi, diperlukan penelitian untuk membantu petugas pelayanan kesehatan, terutama lini primer, untuk membantu penilaian pemberian antibiotika pada infeksi pernapasan akut terhadap hari sakit dan lama kehilangan hari kerja.

METODE

Penelitian ini dirancang atas 2 bagian yaitu (1) studi potong lintang, untuk mendapatkan gambaran penggunaan antibiotika di pelayanan kesehatan primer pada infeksi pernapasan akut, serta pola resistensi antibiotika di pelayanan kesehatan primer pada infeksi pernapasan akut yang disebabkan oleh bakterial, kemudian (2) studi kohort untuk membandingkan lama hari sakit dan lama kehilangan hari kerja antara kelompok yang mendapatkan terapi antibiotika, dengan kelompok yang tidak mendapatkan antibiotika, pada pasien dengan ISPA.

Penelitian dilakukan di Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas) Kecamatan Pulogadung, Jakarta Timur dan Klinik Kedokteran Keluarga "Kayu Putih" serta "Kiara" dengan subjek pasien dewasa dengan keluhan infeksi saluran pernapasan akut selama periode bulan Agustus sampai Desember 2011. Pengumpulan sampel dilakukan secara konsekutif. Kriteria inklusi subjek adalah usia ≥ 17 tahun dan terdiagnosa mengalami infeksi pernapasan akut dengan gejala demam $\geq 37,2$ °C atau merasa demam (*feverishness*) yang muncul dalam 120 jam pertama disertai 2 atau lebih gejala sebagai berikut, batuk, pilek, hidung tersumbat, nyeri tenggorokan, nyeri kepala, atau nyeri otot. Kriteria eksklusi adalah apabila subjek tidak bersedia untuk ikut serta dalam penelitian, tidak bekerja, ada riwayat penggunaan antibiotika atau riwayat perawatan di rumah sakit dalam 3 bulan terakhir, atau pasien imunokompromais. Pada subjek yang memenuhi kriteria inklusi akan dilakukan *informed consent* mengenai tujuan penelitian dan tata cara penelitian.

Setelah subjek diinklusi, dilakukan pemeriksaan swab pada nasofaring dan orofaring. Terhadap sampel swab nasofaring akan dilakukan pemeriksaan terhadap virus influenza dengan menggunakan *rapid antigen test* influenza. Pengumpulan sampel swab orofaring dilakukan menggunakan lidi kapas steril yang digosokkan ke mukosa

orofaring dan kemudian akan disimpan dalam medium transpor dan disimpan ke dalam kotak pendingin bersuhu 2-8 °C. Sampel tersebut akan dikultur pada media agar darah (*blood agar*) dan dilakukan uji kepekaan terhadap antibiotika standar. Positifnya bakteri patogen akan ditentukan berdasarkan jenis bakteri, jumlah leukosit pada sediaan pewarnaan Gram lebih dari 10^5 sel/LPB, dan status klinis pasien. Bakteri *Streptokokus non-hemolitik* and *alfa-hemolitik*, *Neisseria sp*, *Moraxella catarrhalis*, *Stafilokokus koagulase negatif*, and *difteroid* dianggap sebagai flora normal. Penentuan bakteri patogen akan dikonfirmasi oleh ahli mikrobiologi di laboratorium Prodia dan dikonfirmasi di bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Pada subjek akan diambil darah vena dari antekubiti kanan atau kiri sebanyak 5 cc yang kemudian akan dimasukkan dalam tabung berisi pengawet EDTA untuk dilakukan pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, leukosit dan hitung jenis leukosit. Pada hari pertama, ketiga, ketujuh dan lima belas dari awitan gejala pasien akan dilakukan pendataan keluhan yang masih dialami subjek beserta jumlah hari kehilangan waktu kerja saat pasien melakukan kunjungan ulang ke tempat pertama kali berobat. Pada spesimen darah dan swab nasofaringeal serta orofaringeal diberikan kode berupa inisial nama, nomor urut penelitian, tanggal dan tahun pengambilan sampel yang hanya diketahui oleh peneliti dan tim yang membantu proses pemeriksaan sampel.

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 17.0 for Windows. Perbedaan rerata jumlah hari sakit dan jumlah kehilangan hari kerja akan dianalisa menggunakan uji beda dua rerata student t-test bila data berdistribusi normal, dan uji Mann Whitney bila data berdistribusi tidak normal. Pada penelitian ini, pemberian antibiotika dianggap tidak memperbaiki lama sakit dan lama kehilangan hari kerja bila beda rerata kedua kelompok disekitar angka 0 dan batas bawah interval kepercayaan 95% lebih dari -1 hari.

HASIL

Karakteristik Subjek

Dari 104 pasien ISPA yang tercatat, 4 pasien tidak melanjutkan mengikuti penelitian ini karena tidak dapat dihubungi. Dari 100 pasien tersebut ditemukan pasien laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan. Rentang usia pasien ISPA adalah 18-76 tahun, dengan rerata 36,95 tahun (SB 14,32). Dari 100 pasien ISPA tersebut, 52 pasien

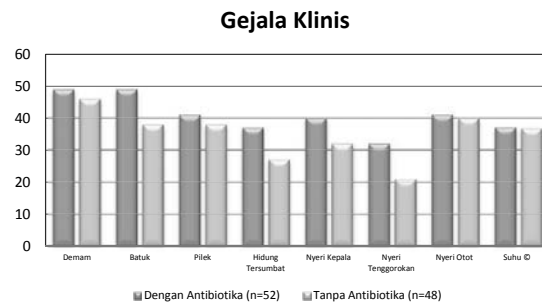
(52%) mendapatkan pengobatan antibiotika dan 48 pasien (48%) tidak mendapatkan antibiotika. Pada kelompok yang diberikan terapi antibiotika rentang usia pasien adalah 18-65 tahun dengan rerata 35,73 tahun (SB 13,42), sedangkan kelompok yang tidak diberikan terapi antibiotika berusia 19-76 tahun dengan rerata 38,27 tahun (SB 15,26). Kedua kelompok mempunyai median hari munculnya gejala 2,5 hari (1-5 hari), sebelum berobat ke pusat pelayanan kesehatan primer. Kelompok yang mendapatkan terapi antibiotika memiliki rerata hari munculnya gejala 1,22 hari (SB 0,17) sedangkan kelompok non-antibiotika 1,06 hari (SB 0,15). Tidak ada satupun pasien ISPA yang termasuk dalam penelitian ini mendapatkan vaksinasi influenza maupun pneumokokus.

Pasien ISPA yang termasuk pada penelitian ini sebagian besar sudah berkeluarga, dengan pendidikan terakhir terbanyak adalah Sekolah Menengah Umum (SMU), pendapatan menengah kebawah, dan pekerjaan sebagai karyawan swasta. Pada pemeriksaan riwayat kesehatan subjek penelitian diketahui terdapat delapan pasien dengan riwayat tuberkulosis paru, empat pasien asma, dan tiga pasien hipertensi serta tiga pasien diabetes. Dari antara 18 subjek dengan penyakit penyerta tersebut, 50% diberikan antibiotika (amoksisilin pada tujuh pasien dan cefadroksil pada dua pasien), lima pasien hasil kultur bakterinya positif, dan semuanya memiliki hasil pemeriksaan antigen virus influenza yang negatif.

Dari gambaran klinis pasien dengan ISPA pada penelitian ini gejala tersering yang ditemukan berturut-turut adalah demam (95%), batuk (87%), nyeri otot (81%), pilek (79%), nyeri kepala (72%), dan nyeri tenggorokan (53%). Pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotika mempunyai gejala batuk, hidung tersumbat, nyeri kepala, dan nyeri tenggorokan yang lebih sering, serta suhu tubuh yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok non-antibiotika. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan rerata kadar leukosit $9.876/\text{mm}^3$ (SB 3.717,42). Bila dikelompokkan berdasarkan pemberian antibiotika, kelompok antibiotika mempunyai rerata kadar leukosit dan netrofil lebih tinggi dan rerata limfosit yang lebih rendah bila dibandingkan kelompok non-antibiotika.

Apabila pasien ISPA dikelompokkan berdasarkan hasil kultur bakteri, pada kelompok yang mendapatkan pengobatan antibiotika, terdapat 21 pasien dengan hasil kultur bakteri positif dan 31 pasien dengan hasil kultur bakteri negatif. Sedangkan pada kelompok yang tidak mendapat pengobatan antibiotika, terdapat 13 pasien dengan hasil kultur bakteri positif dan 66 pasien dengan kultur negatif. Pasien dengan kultur bakteri yang positif (34

pasien), memiliki gejala klinis demam yang lebih dominan (97,1%), disertai batuk (76,5%), nyeri otot (79,4%) dan pilek (79,4%) bila dibandingkan gejala lainnya. Rerata suhu tubuh adalah 36,92 °C (SB 0,73), rerata kadar leukosit 9.911,76 /mm³ (SB 4.007,09), neutrofil 62,82% (SB 10,95), dan limfosit 25% (SB 9,05).



Gambar 1. Gambaran klinis pasien yang tidak dan mendapatkan antibiotika

Pasien ISPA dengan hasil *rapid tes antigen* influenza positif (3 pasien) mempunyai keluhan demam, batuk, nyeri kepala, dan nyeri otot yang dominan, suhu tubuh diatas 37 °C (tertinggi 38,2 °C), kadar leukosit rerata 9.033,33/ mm³ (SB 2.829,02), neutrofil 63,03% (SB 8,45), dan limfosit 18,37% (SB 4,1), ketiganya mendapatkan pengobatan antibiotika, jenis virusnya adalah virus influenza A. Terdapat 1 pasien influenza dengan ko-infeksi bakteri, yaitu *Staphylococcus aureus* dan resisten terhadap 2 jenis antibiotika (Benzilpenicillin dan Tetracycline).

Pola Resistensi Antibiotika pada Infeksi Bakteri

Dari kelompok yang mendapatkan antibiotika, jenis antibiotika yang tersering diberikan berturut-turut adalah: amoksisilin (80,3%), cefadroksil (13,5%), eritromisin (1,9%), kotrimoksazol (1,9%), dan ciprofloxacin (1,9%). Jenis mikroorganisme tersering yang ditemukan adalah *Klebsiella pneumonia* (47,1%).

Dari hasil kultur bakteri yang positif (34 isolat), ditemukan 32 isolat (94,1%) menunjukkan resistensi terhadap antibiotika. Jenis antibiotika yang mengalami resistensi adalah ampicillin (20 isolat), tetracycline (8 isolat), benzylpenicillin (4 isolat), amoxicillin/clavulanic acid (3 isolat), dan jenis antibiotika lain. Beberapa isolat menunjukkan resistensi pada lebih dari 1 antibiotika, yaitu sembilan isolat (26,5%) resisten terhadap dua antibiotika, dua isolat (5,9%) resisten terhadap tiga antibiotika dan satu isolat (2,9%) resisten terhadap empat jenis antibiotika. Golongan antibiotika penicillin (ampicillin, benzylpenicillin) merupakan antibiotika dengan tingkat resistensi tertinggi.

Kesesuaian Pemberian Antibiotika Terhadap Diagnosis Dokter

Dari 100 subjek pasien ISPA pada penelitian ini, didapatkan gambaran etiologi sebagai berikut: 34 penyebab bakteri, tiga penyebab virus influenza A, dan 63 (63%) pasien ISPA yang lain tidak diketahui etiologinya.

Kesesuaian pemberian antibiotika dengan hasil kultur bakteri ditemukan pada 56 pasien ISPA (56%), terdiri dari 35 orang (35%) pasien dengan hasil kultur bakteri negatif yang tidak diberikan antibiotika dan 21 orang (21%) dengan hasil kultur bakteri positif dan mendapatkan pengobatan antibiotika. Pasien ISPA dengan hasil rapid tes antigen influenza positif (3 pasien) semuanya mendapatkan terapi antibiotika, namun hanya satu orang dengan kultur bakteri yang positif.

Perbandingan Lama Hari Sakit dan Lama Kehilangan Hari Kerja Antar kelompok

Hasil pengamatan selama 14 hari pada pasien ISPA, memperlihatkan hasil yang tidak signifikan berbeda bermakna dalam hal median lama hari sakit dan lama hari kehilangan waktu kerja antara kelompok yang mendapat antibiotik dengan yang tidak.

Pada analisa sub grup didapatkan rerata lama hari sakit dan kehilangan hari kerja pada kelompok yang tidak mendapatkan pengobatan antibiotika dan hasil kultur bakteri positif (4,62 SB 1,89 dan 1,08 SB 0,95) tidak berbeda dengan kelompok yang tidak mendapatkan pengobatan dan hasil kultur bakteri negatif (3,89 SB 1,66 dan 1,11 SB 1,11) maupun kelompok dengan hasil kultur bakteri positif yang diberikan pengobatan antibiotika (4,62 SB 2,15 dan 1,33 SB 1,39).

DISKUSI

Subjek dikumpulkan terbanyak pada bulan Oktober sampai Desember, dimana curah hujan mulai meningkat berdasarkan laporan Badan Meteorologi dan Geofisika (BMKG) dari 21-50 mm hingga 201-300 mm.⁹ Pada penelitian yang diadakan di negara 4 musim, kejadian infeksi saluran pernapasan akut bagian atas banyak ditemukan saat musim gugur dan musim dingin, yaitu akhir bulan Agustus atau awal bulan September sampai dengan bulan April atau Maret.¹⁰ Pada penelitian mengenai *Influenza Like Illness* oleh Susilo yang dilakukan pada bulan Maret sampai Juni, kejadiannya meningkat pada bulan Mei dan Juni (48,9% dan 27,8%).¹¹ Namun pada saat bulan tersebut, curah hujan cukup rendah, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa kejadian ISPA

di negara dua musim seperti Indonesia tidak mengalami puncak pada musim tertentu. Hal ini juga dibuktikan pada penelitian oleh Yuwono dkk. yang mengumpulkan sampel pasien di Jakarta dengan kriteria *Influenza Like Illness* CDC, dimana kejadian ISPA ditemukan di sepanjang tahun secara merata.¹²

Selama periode Agustus sampai Desember 2011 di Puskesmas Kecamatan Pulogadung dan Klinik Kedokteran Keluarga Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dikumpulkan 100 pasien ISPA dengan subjek berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan wanita. Berbeda dengan beberapa penelitian, seperti penelitian oleh Linder JA. dkk. tahun 2009 di Boston Amerika Serikat, Zambon dkk. tahun 2001, serta laporan dari Matthews dkk tahun 2007, kejadian penyakit ini lebih banyak pada wanita.¹²⁻¹⁴ Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Teng CL. dkk. tahun 2004 di Malaysia dan Lee WY tahun 2001 di Singapura, proporsi penyakit ISPA lebih sering ditemukan pada laki-laki seperti yang ditemukan pada penelitian ini.^{15,16} Penelitian di Indonesia sebelumnya oleh Susilo A tahun 2011 memiliki proporsi jenis kelamin yang berimbang.¹⁷ Tidak didapatkan peranan jenis kelamin terhadap kejadian infeksi pernapasan akut bagian atas. Rentang usia subjek penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Teng CL. dkk. tahun 2004 di Malaysia dan Lee WY. tahun 2001 di Singapura, yaitu usia produktif.¹⁷ Demikian pula dengan survei yang dilakukan *National Center for Health Statistics* tahun 2008, dimana rentang usia yang dapat terkena infeksi saluran pernapasan mulai dari bayi usia 1 tahun, sampai dengan usia lanjut usia 75 tahun.¹⁰ Infeksi pernapasan akut tidak mengenai populasi tertentu, namun luaran masing-masing kelompok usia tertentu akan berbeda.

Penyakit penyerta—yang juga berperan sebagai faktor risiko – pada penelitian ini meliputi riwayat tuberkulosis paru, asma, hipertensi dan diabetes. Ditemukan hasil kultur bakteri yang positif hanya pada lima subjek (27,7%) dengan penyakit penyerta tersebut. Median lama hari sakit dan lama kehilangan hari kerja yang dialami subjek dengan penyakit penyerta seperti disebut di atas lebih lama, masing-masing 5 hari (3-7 hari) dan 0 hari (0-7 hari) (data tidak ditampilkan). Dari beberapa penelitian sebelumnya telah diketahui peranan penyakit degeneratif kronik sebagai salah satu faktor risiko untuk kejadian ISPA, atau kejadian ISPA sendiri dapat memperburuk kondisi pasien dengan penyakit degeneratif tersebut. Pasien diabetes memiliki risiko mengalami bakteremia lebih besar dibandingkan bukan pasien diabetes bila mengalami penyakit infeksi saluran pernapasan.¹⁸ Infeksi tertentu,

seperti yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dan organisme Gram negatif, lebih sering ditemukan pada pasien diabetes. Menurut sebuah penelitian, 30% dari pasien diabetes adalah pembawa (*carrier*) *Staphylococcus aureus* di nasal, dibandingkan dengan 11% pada individu sehat. Berdasarkan hal tersebut, pasien diabetes diperkirakan lebih berisiko untuk mengalami pneumonia akibat *Staphylococcus aureus*. Organisme yang lebih umum, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*, dan *Hemophilus influenzae* juga dihubungkan dengan kejadian peningkatan morbiditas dan mortalitas.^{19,20} Pada pasien asma, kejadian infeksi saluran pernapasan dapat mencetuskan serangan, dan sebaliknya pasien yang mengalami serangan asma rentan mengalami infeksi saluran pernapasan yang lebih berat. Risiko asma meningkat pada mereka yang telah didiagnosis dengan infeksi saluran pernapasan bawah pada periode 12 bulan sebelum diagnosis asma (OR7,18, IK 95%5,16-9,99) berdasarkan penelitian oleh Rantala dkk.²¹

Tingkat pendidikan dan status sosial ekonomi juga merupakan faktor risiko untuk infeksi saluran pernapasan akut bagian atas. Penelitian dari negara-negara berkembang, menunjukkan hubungan antara kejadian ISPA dengan jumlah penduduk yang padat, tingkat nutrisi dan perokok.²² Pengaruh ini lebih jelas terlihat pada penelitian dengan populasi anak-anak. Penelitian yang secara langsung mencari hubungan faktor-faktor tersebut dengan kejadian ISPA pada populasi dewasa belum ditemukan.

Pola Infeksi Bakteri dan Kepekaan Antibiotika pada Infeksi Pernapasan Akut Bagian Atas

Pada infeksi pernapasan akut akibat bakteri, terdapat 4 jenis bakteri yang sering ditemukan sebagai penyebab, yakni *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*. Pada penelitian di negara maju seperti Amerika Serikat dan negara-negara di Eropa, bakteri tersering yang masih ditemukan adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, dan *Streptococcus pyogenes*.²³ Pada sebuah survei resistensi antibiotika yang dilakukan Schito dkk. di tiga negara besar Eropa, Italia, Spanyol, dan Austria, jenis bakteri terbanyak yang ditemukan adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, dan *Klebsiella pneumoniae*.²⁴ Survei lain di Cina yang dilakukan oleh Wang dkk. pada tahun 2009 yaitu *Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance* (CARTIPS) serta penelitian oleh Hirakata dkk. di Nagasaki, Jepang memberikan pola

bakteri yang tidak jauh berbeda, yaitu *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, dan *Klebsiella pneumoniae*.²⁴⁻²⁶

Klebsiella pneumoniae adalah bakteri Gram negatif yang merupakan salah satu flora normal di mulut dan intestinal. Prevalensi *K. pneumoniae* sebagai penyebab infeksi saluran pernapasan bervariasi. Prevalensi ditemukannya *K. pneumoniae* berkisar 5 sampai 38 persen di sediaan tinja dan 1 sampai 6 persen pada apusan nasofaring.²⁷ Kejadian infeksi *K. pneumoniae* dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor pejamu, virulensi bakteri, dan faktor geografis. Kejadian infeksi *K. pneumoniae* ditemukan meningkat pada pasien dengan penurunan daya tahan tubuh seperti pada pasien diabetes, keganasan, alkoholisme, penyakit paru obstruksi kronik, penyakit hepatobilier, penyakit ginjal dan penggunaan kortikosteroid jangka lama.²⁸⁻³² Dari pasien-pasien dengan hasil kultur positif terhadap *K. pneumoniae* pada penelitian ini, hanya didapatkan 1 pasien dengan penyakit penyerta yaitu riwayat tuberkulosis paru. Infeksi *K. pneumoniae* jarang ditemukan di komunitas, lebih sering ditemukan di rumah sakit dan fasilitas perawatan jangka panjang seperti panti jompo.^{20,33-36} Infeksi nosokomial *K. pneumoniae* terjadi hampir di seluruh dunia, sedangkan kejadian infeksi di komunitas dilaporkan paling banyak ditemukan di Taiwan dan Afrika Selatan dengan manifestasi klinis mulai dari infeksi saluran pernapasan, abses hati, endoftalmitis sampai meningitis. Hal ini disebabkan perbedaan virulensi bakteri yang ditentukan oleh serotipe K-1, K-2 dan K-25 kapsular.³⁵ Laporan mengenai infeksi *Klebsiella pneumoniae* pada populasi di komunitas di Indonesia menemukan prevalensi infeksi bakteri ini cukup tinggi. Kejadian pneumonia akibat bakteri ini berkisar antara 33% sampai dengan 45,18%.³⁶ Hubungan antara kejadian infeksi *Klebsiella pneumoniae* pada saluran pernapasan atas dengan kejadian pneumonia belum diteliti. Beberapa penelitian lain meneliti adanya hubungan antara kolonisasi bakteri patogen di nasofaring dengan kejadian infeksi saluran pernapasan, namun kebanyakan populasi penelitian-penelitian ini adalah anak-anak.³⁷⁻⁴⁰ Pada penelitian ini jumlah koloni bakteri yang ditemukan pada swab tenggorokan lebih dari 10⁵ CFU (*colony forming unit*), disertai dengan gejala klinis infeksi, sehingga dapat disimpulkan bakteri yang ditemukan pada penelitian ini merupakan penyebab infeksi saluran pernapasan atas dan bukan hanya sekedar kolonisasi.

Penggunaan antibiotika yang tidak rasional akan menimbulkan resistensi pada bakteri *K. pneumoniae*.^{30,41,42}

Kejadian bakteri yang resisten terhadap beberapa jenis antibiotika *beta-lactamase* termasuk penicillin, cephalosporin, dan monobactam aztreonam, menimbulkan bakteri yang resisten terhadap *extended-spectrum beta-lactamase* (bakteri ESBL).³⁰ Pada penelitian ini tidak ditemukan bakteri ESBL, semua isolat *K. pneumoniae* hanya menunjukkan resistensi terhadap ampicillin dan satu isolat resisten terhadap amoxicilline/clavulanic acid. Peranan kolonisasi bakteri potensial patogen terhadap kejadian penyakit saluran napas sudah pernah diteliti sebelumnya, namun penelitian-penelitian tersebut banyak dilakukan di populasi anak-anak. Diperlukan studi lebih lanjut, terutama mengenai virulensi dan faktor-faktor penyebab banyaknya infeksi *K. pneumoniae* pada komunitas di Indonesia.

Streptococcus pyogenes merupakan bakteri kedua terbanyak yang ditemukan pada apusan tenggorok di penelitian ini. *Streptococcus pyogenes* termasuk dalam kelompok *Streptococcus grup A*.⁴³ Bakteri ini sering ditemukan sebagai penyebab infeksi saluran pernapasan bagian atas. Insiden bakteremia dan pneumonia lebih sering ditemukan pada pasien dengan faktor risiko (diabetes, penyakit jantung, keganasan, luka bakar dan lain-lain).⁴³⁻⁴⁵ Komplikasi pneumonia bakterial pada infeksi influenza lebih sering disebabkan oleh bakteri ini.⁴⁶ Resistensi terhadap antibiotika jarang terjadi.⁴⁷ Demikian pula pada penelitian ini, hanya ditemukan resistensi terhadap antibiotika tetracycline dan chloramphenicol.

Jenis bakteri lain yang berhasil diisolasi pada penelitian ini adalah *Enterobacter sp.*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, dan *Proteus mirabilis* yang merupakan bakteri batang Gram negatif yang juga jarang ditemukan sebagai bakteri penyebab ISPA di komunitas. Bakteri *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Serratia marcescens* sering ditemukan sebagai patogen penyebab infeksi nosokomial yang didapat di rumah sakit. Prevalensi infeksi di komunitas pada ketiga jenis bakteri ini sangat kecil, *Serratia sp.* misalnya, pada survei yang dilakukan di Australia, didapatkan infeksi nosokomial sebesar 32,5% sedangkan infeksi di komunitas hanya 29%.⁴⁸ Infeksi *Enterobacter sp.* dan *Pseudomonas aeruginosa* sudah diketahui banyak didapatkan di rumah sakit. Pada survei lima tahunan yang dilakukan oleh *National Nosocomial Infection Surveillance System* selama tahun 1997 sampai 2004, kedua bakteri ini merupakan penyebab pneumonia di unit rawat intensif (*intensive care unit – ICU*) nomor dua dan tiga terbanyak setelah *Staphylococcus aureus*.⁴⁹⁻⁵¹ Demikian halnya dengan bakteri *Proteus mirabilis* dan

Streptococcus dysgalactiae (yang termasuk dalam *Streptococcus* grup C), prevalensinya lebih banyak ditemukan di rumah sakit.^{52,53}

Data pola dan kepekaan bakteri setempat merupakan faktor yang berpengaruh dalam pengambilan keputusan untuk pemberian jenis antibiotika dan prediksi kemungkinan infeksi bakteri pada ISPA dewasa. Pola bakteri tersering yang ditemukan pada berbagai penelitian-penelitian sebelumnya berbeda dengan temuan pada penelitian ini. *Klebsiella pneumonia* yang merupakan agen tersering penyebab pneumonia komunitas justru lebih sering ditemukan pada penelitian kali ini. Sampai saat ini belum ada publikasi data mengenai pola bakteri penyebab infeksi pernapasan akut bagian atas di Indonesia. Adanya data pola kuman dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai jenis bakteri penyebab ISPA.

Jenis antibiotika yang paling banyak diberikan pada penelitian ini adalah golongan beta laktam. Amoxycillin adalah jenis antibiotik terbanyak yang diberikan, dipikirkan karena adanya pengetahuan dokter terhadap bakteri penyebab ISPA merupakan bakteri Gram positif. Selain itu jenis antibiotika ini terdapat di seluruh puskesmas sebagai salah satu obat standar selain obat lain seperti golongan tetrasiklin dan makrolid. Selain itu biaya untuk antibiotika ini relatif lebih murah bila dibandingkan dengan jenis antibiotika yang lain.⁵⁴

Kesesuaian Pemberian Antibiotika Terhadap Prediksi Dokter untuk Diagnosis Infeksi Pernapasan Akut Akibat Infeksi Bakteri

Resistensi terhadap antibiotik merupakan masalah kesehatan masyarakat yang semakin sering didapatkan.⁵⁵⁻⁵⁷ Adanyamikroorganismeresistenantibiotikbaikdirumahsakit maupun di masyarakat sering menyebabkan keterlambatan dalam pemberian terapi yang efektif, dan menimbulkan peningkatan biaya yang dibutuhkan, morbiditas atau bahkan kematian yang lebih tinggi.^{58,59} Banyak pemberian antibiotik untuk ISPA yang tidak tepat, misalnya pemberian antibiotik pada ISPA dengan etiologi virus atau pemberian antibiotik spektrum luas ketika antibiotik spektrum sempit sebenarnya cukup.⁶⁰⁻⁶³

Pemberian antibiotika yang tidak tepat pada penelitian ini adalah sebesar 44%. Pada berbagai penelitian yang melibatkan subjek dengan ISPA, angka pemberian antibiotika yang tidak tepat berkisar 40,5% sampai 80%.^{64,65} Penelitian retrospektif dari Thailand oleh Suttajit dkk. yang dilakukan melalui penelusuran catatan medis, melaporkan pemberian antibiotika yang tidak tepat

sebanyak 60,3%.⁶⁶ Penelitian tersebut merupakan studi retrospektif sehingga estimasi prevalensi virus sebagai penyebab ISPA dan kesalahan pemberian antibiotikanya mungkin terlalu tinggi. Laporan dari CDC memperkirakan lebih dari 100 juta antibiotika diresepkan pada unit rawat jalan tiap tahun, dan kurang lebih satu setengahnya tidak diperlukan karena penyebab ISPA tersebut adalah virus dan infeksi bakteri yang dapat sembuh secara spontan.⁶⁷ Penelitian lain juga mendukung data ini, sebanyak 50% pada pasien dengan *common cold* dan infeksi pernapasan akut serta 80% pada bronkitis akut diberikan pengobatan antibiotika.⁶⁸ Pola pemberian antibiotika yang tidak tepat ini terus berlanjut walaupun sudah banyak penelitian yang membuktikan tidak adanya manfaat pemberian antibiotika pada penyakit yang disebabkan oleh virus. Data dari berbagai studi juga menunjukkan bahwa pemberian antibiotika tidak mengurangi lamanya gejala penyakit pada bronkitis akut.⁶⁷ Dokter cenderung untuk memberikan antibiotika walaupun sudah mengetahui adanya hubungan antara penggunaan antibiotika yang tidak tepat dengan kemungkinan resistensi. Pada sebuah survei, 97% dokter setuju bahwa pemberian antibiotika yang berlebihan adalah faktor utama dalam munculnya resistensi bakteri. Namun evaluasi lebih lanjut pada populasi dokter yang sama, menunjukkan pemberian antibiotika pada ISPA yang disebabkan oleh virus.⁶⁹ Bahaya potensial dari hal ini adalah komplikasi yang mungkin timbul seperti reaksi hipersensitivitas, efek samping dan interaksi antar obat.⁶⁹

Selama pengamatan subjek dengan penyakit ISPA di tempat penelitian, didapatkan gejala dan tanda yang berbeda antara kelompok yang mendapatkan pengobatan antibiotika dengan yang tidak mendapatkan pengobatan. Pada kelompok yang mendapatkan pengobatan, keluhan dan tanda klinis lebih banyak dan suhu badan yang lebih tinggi. Banyak faktor mempengaruhi persepsi antibiotika pada pasien ISPA, diantaranya adalah pengetahuan, spesialisasi dan pengalaman kerja dari dokter, persepsi dan keinginan pasien, gejala yang timbul pada pasien, sosial ekonomi pasien, kondisi geografis lingkungan sekitar pasien, adanya pedoman yang jelas mengenai penggunaan antibiotika dan kebijakan pemerintah setempat mengenai penggunaan antibiotika.⁶⁹⁻⁷⁴ Jika dilihat dari gejala klinis pasien dengan ISPA pada penelitian ini, kelompok yang mendapatkan pengobatan antibiotika cenderung lebih banyak mengalami gejala batuk, hidung tersumbat, nyeri kepala, nyeri tenggorokan dan suhu badan yang lebih tinggi. Sayangnya pada penelitian ini tidak mencari deskripsi lebih lanjut dari gejala dan tanda yang timbul

seperti adanya dahak yang purulen, nyeri pada sinus, ataupun warna dari cairan hidung (*nasal discharge*), peradangan pada tenggorokan, nyeri tekan pada kelenjar getah bening leher, peradangan pada tonsil, dan lain-lain.^{61,71,74} Peranan dokter, pasien dan lingkungan geografis serta kebijakan penggunaan antibiotika juga tidak diteliti pada penelitian kali ini.

Penggunaan laboratorium sederhana seperti pemeriksaan darah perifer lengkap dan hitung jenis mempunyai peranan dalam memprediksi etiologi ISPA. Pada ISPA yang disebabkan oleh virus, kejadian leukopenia, limfopenia dan neutropenia sering ditemukan. Pada penelitian Mohan dkk, Cao dkk, dan Lewis dkk yang membandingkan data klinis dan laboratorium secara retrospektif pada pasien dengan gejala *Influenza Like Illness*, ditemukan kejadian leukopenia bervariasi dari rendah sampai normal dan limfopenia lebih banyak ditemukan pada subjek yang mengalami infeksi influenza.⁷⁵⁻⁷⁶ Pada penelitian yang dilakukan pada atlet sehat, leukositosis dan neutofilia merupakan salah satu indikator infeksi bakteri pada saluran pernapasan atas.⁷⁷ Pada penelitian ini terdapat perbedaan kadar leukosit pada kelompok yang mendapatkan antibiotika dan non-antibiotika. Namun bila dilihat dari hasil kultur bakteri yang positif atau negatif, tidak terdapat perbedaan rerata kadar leukosit, masing-masing 9.911,7 /mL dan 9857,5 /mL (data tidak ditampilkan). Hasil laboratorium pada penelitian ini didapatkan setelah pasien diberikan pengobatan, sehingga pengobatan dari tenaga medis dokter di puskesmas dan klinik kedokteran keluarga tidak dipengaruhi oleh hasil laboratorium tersebut.

Perbandingan Lama Hari Sakit dan Lama Kehilangan Hari Kerja Antara Kelompok yang Mendapatkan Terapi Antibiotika, dengan Kelompok yang Tidak Mendapatkan Antibiotika pada Pasien dengan Infeksi Pernapasan Akut Bagian Atas

Penelitian ini mengkonfirmasi pengetahuan yang telah ada sebelumnya. Pemberian antibiotika pada infeksi pernapasan akut bagian atas tidak memperbaiki gejala maupun lama sakit. Pada penelitian kohort prospektif yang dilakukan di Belanda oleh Carrat dkk. tidak ditemukan perbedaan lama sakit dan lama hilangnya waktu kerja pada pasien dengan karakteristik ILI yang diberikan antibiotika dan non-antibiotika. Kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan randomisasi dan *blinding* pasien.⁷⁸ Demikian pula pada beberapa penelitian yang memberikan terapi antibiotik pada pasien dengan infeksi virus influenza, tidak memperbaiki luaran pasien secara bermakna.^{79,80} Pada

penelitian besar yang melibatkan kurang lebih tiga ribu lima ratus subjek di tigabelas negara di Eropa, tidak didapatkan manfaat pemberian antibiotika pada pasien ISPA terhadap lama sakit dan hilangnya gejala. Antibiotika diberikan pada pasien dengan median lama sakit tujuh hari sebelumnya dan dengan median lama hari sakit 11 hari, lebih lama dibandingkan penelitian ini.⁸¹ Hal ini disebabkan karena pasien pada penelitian tersebut rerata usianya lebih tua dan lebih banyak ditemukan komorbid penyakit kronik lain pada subjek. Kelebihan penelitian tersebut adalah dilakukan di banyak negara dengan berbagai karakteristik pasien, jumlah sampel yang besar, namun pada penelitian tersebut petugas medis merupakan bagian dari penelitian ini, dan mereka mengetahui program penilaian pemberian antibiotika, sehingga ditakutkan terjadi perubahan kebiasaan pemberian antibiotika pada saat dilakukan penelitian tersebut.⁸¹ Di Asia sendiri penggunaan antibiotika sudah semakin meresahkan. Pemberian antibiotika pada pasien dengan infeksi pernapasan akut bagian atas mencapai 63,4% pada penelitian di Cina oleh Cao B dkk.⁸² Pada penelitian tersebut, bila dibandingkan antara pasien yang tidak mendapatkan antibiotika, pasien yang diberikan antibiotika tidak mempunyai waktu lama sakit yang berbeda, sama halnya dengan penelitian ini.

Pemberian obat simptomatik juga membantu dalam memperbaiki masa lama sakit pada pasien ISPA. Penelitian yang dilakukan LaForce dan Skoner yang menambahkan terapi simptomatik (berupa sediaan *guaifenesin* dan *pseudoephedrine hydrochloride*) pada pasien ISPA yang sebelumnya mendapatkan terapi antibiotika, menunjukkan perbaikan gejala ISPA yang lebih cepat namun terdapat beberapa efek samping yang perlu diperhatikan (insomnia, nausea dan sakit kepala).⁸³ Selain penggunaan antibiotika dan obat simptomatik, antiviral juga diberikan pada pasien ISPA, terutama pada pasien dengan gejala kurang dari dua hari.⁸⁴ Namun pada penelitian ini, tidak ada satupun pasien yang mendapatkan terapi antiviral, walaupun beberapa pasien datang saat gejala masih berlangsung selama 1 hari. Pemberian antiviral seperti *oseltamivir* pada 24 jam pertama munculnya gejala dapat memperpendek lama sakit terutama pada pasien dengan infeksi influenza.^{84,85}

Analisa multivariat lebih lanjut pada data penelitian ini dengan variabel-variabel yang diduga sebagai perancu (*confounder*) terhadap pengaruh pemberian antibiotika pada lama hari sakit telah dilakukan (data tidak ditampilkan). Dengan menghubungkan antara lama hari sakit dengan usia, jenis kelamin, gejala-gejala yang berbeda, dan pemeriksaan laboratorium, dari analisa multivariat

tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna. Lebih lanjut pada analisa subgrup, pada kelompok pasien yang mendapatkan terapi antibiotika dengan hasil kultur bakteri positif tidak didapatkan adanya perbedaan lama hari dan lama kehilangan hari kerja dengan kelompok pasien yang tidak mendapatkan pengobatan antibiotika walaupun hasil kultur bakteri positif (rerata lama hari sakit 4,62 dibandingkan 4,62 hari; rerata lama kehilangan hari kerja 1,11 dibandingkan 1,08 hari).

Pengaruh penyakit ISPA pada produktivitas dan kemampuan kerja telah diteliti sebelumnya. Pada penelitian ini rata-rata pasien kehilangan hari kerja selama 1,21 hari. Penelitian pada tahun 1998 di Inggris oleh Keech dkk. menunjukkan pengaruh besar penyakit ISPA pada populasi pekerja saat itu. Para pekerja yang mengalami ISPA kehilangan 2,8 hari waktu kerja dengan aktivitas terbatas di tempat tidur selama 2,4 hari. Rerata lama sakit 6 hari, dan selama 3,5 hari setelah masuk kerja produktivitas pekerjaan belum maksimal. Hal ini menyebabkan tingginya biaya yang harus dikeluarkan dan turunnya produktivitas.⁸⁵ Penelitian-penelitian lain sebelumnya yang melibatkan populasi orang dewasa yang bekerja memiliki hasil yang tidak jauh berbeda. Dalam studi tersebut, biaya tidak langsung yang harus dikeluarkan oleh perusahaan terkait dengan penyakit saluran pernapasan sangat menguatirkan. Studi-studi ini telah secara konsisten menemukan bahwa infeksi saluran pernafasan atas, termasuk influenza dan *common cold*, berhubungan dengan tingkat kerugian yang besar.⁸⁶⁻⁹⁴ ISPA juga dapat mengurangi efektivitas seseorang di tempat kerja, termasuk kewaspadaan subjektif dan fungsi psikomotor,^{95,96} dan infeksi virus influenza dapat merusak kemampuan untuk melakukan tugas yang berhubungan dengan reaksi cepat pada tingkat yang sama dengan pekerja yang bekerja di malam hari atau mengonsumsi alkohol.⁹⁷ Dalam 1 studi, 88% dari pekerja dengan pilek melaporkan penurunan rata-rata 21,2% pada efektivitas kerja.⁸⁷ Dalam studi lain karyawan dengan *Influenza like illness*, subjek melaporkan tingkat efektivitas kerja sebesar 4,6 pada skala 1 (efektivitas rendah) sampai 10 (efektivitas normal).⁹⁸ Hilangnya hari kerja yang diamati pada penelitian ini lebih sedikit bila dibandingkan penelitian-penelitian serupa sebelumnya. Karyawan swasta dan wiraswasta paling banyak tidak masuk bekerja bila dibandingkan dengan jenis pekerjaan yang lainnya. Kemungkinan hal ini disebabkan karena pemahaman yang lebih baik terhadap ISPA karena tingkat pendidikan yang lebih tinggi (rata-rata tingkat SLTA), tingkat pendapatan yang sedikit lebih banyak (rata-rata 1,5-5 juta tiap bulan) dan sudah menikah.

Pada penelitian ini peranan vaksinasi dalam mengurangi atau mencegah kejadian ISPA tidak dapat dinilai karena semua subjek dalam penelitian ini tidak pernah mendapatkan vaksinasi. Saat ini terdapat beberapa vaksin yang tersedia untuk pencegahan dan mengurangi gejala ISPA yang disebabkan oleh bakteri atau virus yang menyerang saluran pernapasan. Vaksin influenza dan pneumokok adalah dua dari banyak vaksin yang dianjurkan terutama pada populasi tertentu seperti mereka dengan penyakit komorbid penyakit paru, diabetes, jantung dan lain sebagainya. Vaksin influenza dilakukan tiap tahun bagi orang dewasa dengan usia lebih dari sama dengan 50 tahun, penghuni rumah jompo dan fasilitas-fasilitas lain dalam waktu lama (seperti biara atau asrama dsb), disfungsi ginjal, hemoglobinopati atau immunosupresi, perawat dan petugas kesehatan. Di Amerika Serikat dan Australia imunisasi influenza telah dijadikan program sehingga angka cakupannya tinggi.⁹⁹ Sedangkan vaksin polisakarida pneumokok dianjurkan untuk orang dewasa usia lebih sama dengan 65 tahun atau kurang dari usia tersebut dengan penyakit komorbid (penyakit paru kronik, diabetes, penyakit kardiovaskular, sirosis hati alkoholik dan sebagainya).⁹⁹ Pada penelitian ini selain usia rerata subjek kurang dari 60 tahun, penyakit komorbid sedikit ditemukan, dipikirkan masih rendahnya pengetahuan mereka terhadap vaksinasi dan kurangnya informasi dari petugas kesehatan sehingga keseluruhan subjek pada penelitian ini belum mendapatkan vaksinasi.

Beberapa penelitian uji klinis tersamar ganda pada pasien dengan gejala ISPA pada dewasa juga tidak menemukan adanya perbedaan antara lama sakit dan lama kehilangan hari kerja pada pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotika dan non-antibiotika.⁹⁹⁻¹⁰¹

Pada penelitian ini antibiotika yang diberikan masih relevan, pada hasil kultur antibiotika tidak ditemukan resistensi terhadap beberapa antibiotika yang diberikan. Hal ini mungkin mempengaruhi lama hari sakit pada pasien dengan kultur bakteri yang positif, sehingga lama sakit pasien dengan hasil kultur bakteri positif yang diberikan antibiotika lebih sedikit bila dibandingkan mereka yang tidak mendapatkan antibiotika namun hasil kultur bakterinya positif. Namun pada analisa subgrup selanjutnya pada pasien dengan kultur bakteri yang positif (n=34), tidak didapatkan perbedaan lama hari sakit dan lama kehilangan hari kerja antara pasien dengan antibiotika dan non-antibiotika. Demikian pula tidak ditemukan perbedaan karakteristik gejala klinis dan laboratorium antara pasien yang diberikan antibiotika maupun tidak.

Penelitian ini melakukan penilaian terhadap pemberian antibiotika pada infeksi saluran pernapasan akut bagian atas. Satu hal yang pasti bahwa pemberian antibiotika yang tidak rasional akan memicu timbulnya resistensi yang akan menimbulkan permasalahan dalam tatalaksana infeksi di kemudian hari. Banyak laporan yang telah menyebutkan peningkatan kejadian resistensi antibiotika di rumah sakit. Sedikit laporan dari Indonesia dengan dasar populasi komunitas untuk proporsi pemberian antibiotika dan resistensinya. Penelitian ini memberikan gambaran mengenai masalah tersebut. Pada penelitian ini dilakukan *blinding* kepada semua dokter di pelayanan primer yang bertugas memberikan antibiotika, sehingga pemberian antibiotika tidak dipengaruhi oleh adanya penelitian ini. Pengambilan sampel dilakukan dengan prosedur khusus dan media transport serta uji cepat influenza yang diawasi dengan ketat, interpretasi oleh ahli mikrobiologi di dua tempat, sehingga kejadian kontaminasi dan salah interpretasi dapat dikurangi. Pengaruh pemberian antibiotika dan riwayat perawatan rumah sakit sebelumnya dieksklusi untuk mengurangi bias terhadap hasil akhir penelitian ini.

Keterbatasan utama pada penelitian ini adalah tidakadanya biaya dan fasilitas untuk mengetahui jenis virus selain influenza sebagai etiologi ISPA pada pasien yang menjadi sampel. Terdapat 63 sampel yang tidak diketahui penyebab ISPA tersebut. Mungkin dapat disebabkan oleh agen virus *respiratory* lainnya. Keterbatasan lain penelitian ini, tidak dilakukan analisa lebih lanjut terhadap hasil kultur bakteri yang negatif dengan menggunakan media khusus. Adanya kuman atipik yang membutuhkan media tertentu untuk proses kultur tidak diperiksa lebih lanjut pada penelitian ini. Selain itu proses pengambilan sampel dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*) sehingga tidak dapat merepresentasikan proporsi pemberian antibiotika secara langsung di pelayanan primer.

Penulis menyadari kelemahan dan keterbatasan penelitian ini sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut yang dapat memperbaiki generalisasi hasil penelitian pada populasi umum.

Sebagai kesimpulan, penyebab infeksi saluran pernapasan akut bagian atas pada penelitian ini adalah bakteri sebanyak 34% dengan bakteri Gram negatif terbanyak adalah *Klebsiella pneumonia* dengan antibiotika yang sensitif dengan antibiotika golongan Penicillin beta laktamase dan golongan aminoglikosida serta makrolid, virus influenza A sebanyak 3% dan etiologi yang belum diketahui sebanyak 63%. Proporsi kesesuaian penggunaan antibiotika di Puskesmas Kecamatan Pulogadung dan

Klinik Kedokteran Keluarga Kayu Putih serta Kiara sebesar 56%. Pemberian antibiotika tidak memberikan perbedaan lama hari sakit dan lama kehilangan hari kerja.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusat Komunikasi Publik, Ditjen Yanmedik. Kebijakan Pencegahan Resistensi Antibiotika. Diunduh dari: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1439-gunakan-antibiotik-secara-tepat-untuk-mencegah-kekebalan-kuman.html>. Tanggal akses: 27 Maret 2011
2. Cherry DK, Hing E, Woodwell DA, Rechsteiner EA. National ambulatory medical care survey: 2006 summary. National Health Statistics Reports number 3, Aug 6, 2008.
3. File TM. Overview of community acquired respiratory tract infection. Dalam: Ambrose PG, File TM, Nightingale Jr CH, ed. Community acquired respiratory infection: antimicrobial management. New York: Marcel Dekker Inc. 2003: 1-30.
4. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. Can Med Assoc J2000;163:811-5.
5. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. Effect on antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score: lessons from a failed community intervention study. J Fam Pract2002;51:339-44.
6. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. Ann Intern Med 2001;134:487-9.
7. Hamm RM, Hicks RJ, Bemben DA. Antibiotics and respiratory infection: do antibiotics prescriptions improves outcomes? J OklaState Med Assoc 1996;89:267-74.
8. Carrat F, Schwarzwinger M, Housser B, Valeron AJ. Antibiotics treatment for influenza does not affect resolution of illness, secondary visits or lost workdays. Eur J Epidemiol 2004;19:703-5.
9. Badan Meteorologi dan Geofisika. Informasi Hujan Bulanan Jakarta dan sekitarnya, diunduh dari http://www.bmkg.go.id/BMKG_Pusat/Klimatologi/Informasi_Hujan_Bulanan.bmkg. tanggal 4 Januari 2012
10. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Common Cold. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Diunduh dari <http://www.niaid.nih.gov/topics/commoncold/Pages/default.aspx>. Tanggal 4 Januari 2012
11. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. Can Med Assoc J2000;163:811-5.
12. Yuwono D, Putranto RH, Sehatman, Subangkit, Susilowati, Kline dk. Epidemiological study of influenza in Jakarta and surrounding areas. Bul Penel Kes. 2008;36(2):71-82
13. Jeffrey A. Linder; Jeffrey L. Schnipper; Ruslana TsISPakova; Lynn A. Volk; Blackford Middleton. Self-reported Familiarity with Acute Respiratory Infection Guidelines and Antibiotic Prescribing in Primary Care. International Journal for Quality in Health Care.2010;22(6):469-475.
14. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of Influenza in the Community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic or molecular detection of influenza. Arch Intern Med. 2001;161:2116-22
15. Falagas ME, Mourtoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. Respiratory Medicine. 2007; 101(9):1845-1863
16. Susilo A. Peranan Gejala Klinis dan pemeriksaan darah tepi dalam diagnosis dini influenza pada pasien dengan gejala influenza like illness. Thesis. 2011. FKUI
17. WY Lee. Antibiotic prescribing for patients with upper respiratory tract infections by emergency physicians in a Singapore tertiary hospital. Hong Kong j.emerg.med. 2005;12:70-76
18. Bouter KP, Diepersloot RJ, van Romunde LK, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in the Netherlands. Diabetes Res Clin Pract 1991;12:61-68

19. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health*. 1999;89:1715-1721.
20. Ljubic S, Balachandran A, Pavlić I, Renar I. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica*. 2005;4:115-124.
21. Rantala A, Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Respiratory Infections Precede Adult-Onset Asthma. *PLoS ONE* 6(12): e27912. doi:10.1371/journal.pone.0027912
22. Hedlund U, Eriksson K, Ronmark E. The socio-economic status is related to the incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *Eur Respir J* 2006; 28:303-410.
23. Antibiotic resistance in outpatient population. *Clinical Updates in infectious disease*. 2001
24. Schito GC, Georgopoulos A, Prieto J. Antibacterial activity of oral antibiotic against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 50, topic T1,7-11 DOI: 10.1093/jac/dfk802
25. Wang H, Chen M, Xu Y, Sun H, Yang Q, Hu Y, Cao B, Chu Y, Liu Y, Zhang R, Yu Y, Sun Z, Zhuo C, Ni Y, Hu B, Tan TY, Hsueh PR, Wang JH, Ko WC, Chen YH, Wahjono H. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in Asia: report from the Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance (CARTIPS) study, 2009-2010. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Nov;38(5):376-83.
26. Hirakata Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Tomono K, Kobayashi I, Kohno S. Antimicrobial susceptibilities of potential bacterial pathogens in adults with acute respiratory tract infections: Prospective Epidemiological Network Investigating Community-acquired Infection Surveillance in Nagasaki (PENICILLIN) Study. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 2005; 51 (4):271-80
27. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:58
28. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology* 2007; 12:81.
29. Yi ZM, Yang H, Xiang XD. Characteristics of bacteriology and drug sensitivity in patients with COPD combined with pneumonia. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2003; 28:272.
30. Kang CI, Kim SH, Bang JW, et al. Community-acquired versus nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance. *J Korean Med Sci* 2006; 21:816
31. Tsay RW, Siu LK, Fung CP, Chang FY. Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection. *Arch Intern Med* 2002; 162:102
32. Ko WC, Paterson DL, Sagnimeni AJ, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:160
33. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:55.
34. Yang PY, Huang CC, Leu HS, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: community-acquired vs. nosocomial infections. *Chang Gung Med J* 2001; 24:688.
35. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21.
36. *Pneumonia Komuniti: Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. 2003
37. Gunnarsson, R. K., Holm, S. E. & Soderstrom, M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 1998;16: 13-7.
38. Soewignjo, S., Gessner, B. D., Sutanto, A., Steinhoff, M., Prijanto, M., Nelson, C. et al. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage prevalence, serotype distribution, and resistance patterns among children on Lombok Island, Indonesia. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32: 1039-43.
39. Borer, A., Meirson, H., Peled, N., Porat, N., Dagan, R., Fraser, D. et al. Antibiotic-resistant pneumococci carried by young children do not appear to disseminate to adult members of a closed community. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33:436-44.
40. Givon-Lavi, N., Dagan, R., Fraser, D., Yagupsky, P. & Porat, N. Marked differences in pneumococcal carriage and resistance patterns between day care centers located within a small area. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29:1274-80.
41. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-35.
42. Cartelle M, del Mar Tomas M, Pertega S, et al. Risk factors for colonization and infection in a hospital outbreak caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4242-6.
43. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997; 176:99-102.
44. Factor SH, Levine OS, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal disease: risk factors for adults. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:6970
45. Ben-Abraham R, Keller N, Vered R, et al. Invasive group A streptococcal infections in a large tertiary center: epidemiology, characteristics and outcome. *Infection* 2002; 30:81-8.
46. Muller MP, Low DE, Green KA, et al. Clinical and epidemiologic features of group A streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. *Arch Intern Med* 2003; 163:467-75.
47. Stevens DL, Bryant AE, Yan S. Invasive group A streptococcal infection: New concepts in antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4:297-304.
48. Engel HJ, Collignon PJ, Whiting PT, Kennedy KJ. *Serratia* sp. bacteremia in Canberra, Australia: a population-based study over 10 years. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Jul 2009;28(7):821-4
49. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control*. Dec 1997;25(6):477-87.
50. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control*. Dec 1999;27(6):520-32.
51. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. Dec 2004;32(8):470-85.
52. Adler J, Burke JP, Martin DF, Findland M. Proteus Infections in a General Hospital. II. Some Clinical and Epidemiological Characteristics With an Analysis of 71 Cases of Proteus Bacteremia. *Annals of Internal Medicine*. 1971; 75(4):531-6
53. Chetty KG, Vovan A, Mahutte CK. Respiratory Infections Due to Group C Streptococci. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2001;8 (2):66-9
54. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Daftar Obat Esensial Nasional 2008. Diunduh dari : http://www.ino.searo.who.int/LinkFiles/Home_DOEN_2008.pdf. Tanggal 5 Januari 2012
55. European Commission. Staff working paper of the services of the Commission on antimicrobial resistance. Brussels. 2009. Diunduh dari : http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial_resistance.pdf. Pada tanggal 4 Januari 2012
56. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 1997;337:441-446. doi: 10.1056/NEJM199708143370701.
57. World Health Organization. Overcoming antimicrobial resistance. 2000. Diunduh dari : <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/>. Tanggal 5 Januari 2012
58. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-1437. doi: 10.1086/375081.

59. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*. 2003;36(Suppl 1):11–23.
60. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, et al. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991–1999. *Ann Intern Med* 2003;138:525–33.
61. Wigton RS, Darr CA, Corbett KK, et al. How do community practitioners decide whether to prescribe antibiotics for acute respiratory tract infections? *J Gen Intern Med* 2008;23:1615–20.
62. Steinman MA, Landefeld CS, Gonzales R. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *JAMA* 2003;289:719–25.
63. Linder JA, Bates DW, Lee GM, et al. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005;294:2315–22.
64. Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989–1999. *JAMA* 2001;286:1181–6.
65. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. *J Infect*. 2000 Jul;41(1):73–83.
66. Suttajit S, Wagner AK, Tantipidoke R, Degnan DR, Siththamorn C. Pattern, appropriateness, and predictors of antimicrobial prescribing for adults with upper respiratory infection in urban slum communities of Bangkok. *South East Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36 (2): 489–97
67. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ*. 1998;316:906–10.
68. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*. 1995;273:214–9.
69. Gonzalez R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med*. 2001;134:479–86.
70. Kim NS, Jang SN, Jang SM. Factors influencing antibiotics prescribing of primary health physicians in acute upper respiratory infections. *J Prev Med Public Health*. 2005 Feb;38(1):1–8.
71. Rutschmann OT, Domino M. Antibiotics for Upper Respiratory Tract Infections in Ambulatory Practice in the United States, 1997–1999: Does Physician Specialty Matter? *J Am Board Fam Med*. 2004;17(3):196–200. doi: 10.3122/jabfm.17.3.196
72. Murray S, Del Mar C, O'Rourke P. Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respiratory tract infections: a pilot. *Family Practice* 2000; 17: 386–8
73. Huang N, Chou Y-J, Chang H-J, Ho M and Morlock L. Antibiotic prescribing by ambulatory care physicians for adults with nasopharyngitis, ISPA, and acute bronchitis in Taiwan: a multi-level modeling approach. *Family Practice* 2005; 22: 160–167.
74. Steinman M, Landefeld CS, Gonzales R. Predictors of Broad-Spectrum Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections in Adult Primary Care. *JAMA*. 2003;289(6):719–725. doi: 10.1001/jama.289.6.719
75. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998;158:75–83
76. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009;361:2507–17
77. Mohan SS, McDermot BP, Cunha BA. The diagnostic and prognostic significance of relative lymphopenia in adult patients with influenza A. Letters respond. *Am J Med*. 2005;118 (11):1307–9
78. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775.
79. Chidiac, et al. Using antibiotics in case of influenza. *Medecine et Maladies Infectieuses*. April 2006; 181 – 189
80. Jones, A. Antibiotic therapy, clinical features, and outcome of 36 adults presenting to hospital with proven influenza: do we follow guidelines? *Post graduate medical journal* 1991. Nov; 988 – 990
81. Butler CC. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: Prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009 Jun 23; 338:b2242.
82. Cao B, Li R, Liu YM, Cao ZX, Geng XQ, Lau LT, Lu J, Wu L, Cui SF, Bai RT, Yu CH, Wang C. The impact of antibiotic treatment in patients with influenza-like illness. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008 Jul;31(7):483–7.
83. C LaForce, D Skoner. Resolution of Symptoms in Patients with Acute Respiratory Infections (ARI) Receiving Antibiotic Therapy and Mucinex® D. diunduh dari : http://www.mucinex.com/professional/docs/pdfs/3.12_ACAAI%20Poster%20Abstract.pdf. Tanggal : 5 Januari 2012
84. Linder JA, Nieva HR, Blumentals WA. Antiviral and Antibiotic Prescribing for Influenza in Primary Care. *J Gen Intern Med* 24(4):504–10 DOI: 10.1007/s11606-009-0933-9
85. Keech M, Scott AJ, Ryan PJJ. The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup. Med.* Vol. 48, 85–90, 1998
86. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:487–94.
87. Bramley TJ, Lerner D, Sarnes M. Productivity losses related to the common cold. *J Occup Environ Med* 2002;44:822–9.
88. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889–93.
89. Bridges CB, Thompson WW, Metzler MI, et al. Effectiveness and cost benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655–63.
90. Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003;21:2207–17.
91. Nichol KL. Cost benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749–59.
92. Muenning PA, Khan K. Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:1879–85.
93. Lee PY, Matchar DB, Clements DA, et al. Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults. *Ann Intern Med* 2002;137:225–31.
94. Aoki FY, Fleming DM, Griffin AD, et al. Impact of zanamivir treatment on productivity, health status and healthcare resource use in patients with influenza. *Pharmacoeconomics* 2000;17:187–95.
95. Smith A, Thomas M, Kent J, Nicholson K. Effects of the common cold on mood and performance. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:733–9.
96. Smith AP, Brice C, Leach A, et al. Effects of upper respiratory tract illnesses in a working population. *Ergonomics* 2004;47:363–9.
97. Smith AP, Thomas M, Brockman P, et al. Effect of influenza B virus infection on human performance. *BMJ* 1993;306:760–1.
98. Keech M, Scott AJ, Ryan PJJ. The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup Med* (Lond) 1998;48:85–90.
99. PAPDI. Konsensus Imunisasi Dewasa. 2010
100. Howie JG, Clark GA. Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice. *Lancet*. 1970;2:1099–102. [PMID: 0004097904]
101. Kaiser L, Lew D, Hirschel B, Auckenthaler R, Morabia A, Heald A, et al. Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet*. 1996;347:1507–10. [PMID:0008684101]