

EVALUASI PENGGUNAAN TERAPI ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS RAWAT INAP

Sukriya¹, Marianti A. Manggau², Irawaty Djaharuddin³

¹ Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

² Departemen Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

³ Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Pneumonia komunitas merupakan penyakit infeksi pada parenkim paru-paru yang mengancam jiwa sehingga dapat diberikan terapi antibiotik empiris. Penelitian ini bertujuan mengetahui nilai DDD dan kualitas penggunaan terapi antibiotik empiris menggunakan metode Gyssens pada pasien pneumonia komunitas rawat inap serta hubungannya terhadap luaran klinis pasien di RSUD Kota Makassar. Penelitian ini bersifat observasional dengan pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medis pasien usia >19 tahun yang memenuhi kriteria inklusi periode Januari 2018-Desember 2019. Dikumpulkan data karakteristik pasien, pengobatan dan luaran klinis pasien setelah pemberian antibiotik. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan dilanjutkan uji Chi square untuk menganalisis hubungan penggunaan antibiotik dengan luaran klinis pasien. Karakteristik pasien yang beresiko yaitu usia, jenis kelamin, jumlah obat dan komorbid turut dianalisis. Hasil evaluasi kuantitatif antibiotik bahwa seftriakson memiliki DDD tertinggi yaitu 44,9 DDD/100 patient-days, pada evaluasi kualitatif dari 74 sampel sebanyak 14 pasien (18,9%) memenuhi kategori ketepatan pemberian antibiotik (kategori 0) dan ketidaktepatan pemberian antibiotik pada kategori IVa sebanyak 50 pasien (67,6%), kategori IVb sebanyak 9 pasien (12,2%) dan kategori IIa sebanyak 1 pasien (1,4%). Uji chi-square menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara jumlah dan ketepatan penggunaan terapi antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien pneumonia komunitas pada periode Januari 2018-Desember 2019. Pasien yang memiliki komorbid baik yang berkategori infeksi maupun kategori infeksi dan non infeksi merupakan faktor resiko yang memiliki hubungan yang bermakna dengan luaran klinis pasien pada periode tersebut.

Kata Kunci :

Antibiotik empiris, pneumonia komunitas, ATC/DDD, metode Gyssens.

PENDAHULUAN

Pneumonia komunitas merupakan suatu penyakit infeksi yang terjadi peradangan akut pada parenkim paru-paru. Mikroorganisme penyebabnya berbagai macam yaitu bakteri, virus, jamur dan protozoa (1). Pneumonia komunitas didapatkan di masyarakat yang menyebabkan tingginya angka kesakitan, kematian dan biaya yang tinggi (2). Di Amerika serikat diperkirakan kasus yang cukup besar lebih dari 1,5 juta orang dewasa dirawat di rumah sakit setiap tahunnya. Terjadi 100.000 kematian pada rawat inap, sekitar 1 dari 3 pasien meninggal dalam 1 tahun (3). Pneumonia komunitas menjadi penyebab komplikasi yang parah dari syok septik, acute respiratory distress syndrome (ARDS) dan gagal ginjal akut (4). Jumlah kasus pneumonia komunitas meningkat dengan bertambahnya usia (5).

Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi penderita pneumonia di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 2%, naik dari Riskesdas tahun 2013 sebesar 1,6%. Tercatat prevalensi pneumonia yang tinggi terjadi pada kelompok usia 1-4 tahun, kemudian mulai meningkat pada usia 45-54 tahun, 54-64 tahun dan terus meningkat pada kelompok usia berikutnya (6). Sebagian besar faktor resiko kejadian pneumonia komunitas adalah kondisi berkurangnya kemampuan normal mekanisme pertahanan paru khususnya usia diatas 65 tahun (7). Pneumonia termasuk dalam

10 besar penyakit rawat inap rumah sakit di Indonesia. Crude fatality rate pneumonia paling tinggi bila dibandingkan penyakit lainnya yaitu 7,6% dengan resiko kematian lebih meningkat pada pasien umur >65 tahun, laki-laki dan terdapat komorbiditas (1).

Bakteri merupakan mikroorganisme tersering ditemukan dan menjadi penyebab utama pneumonia komunitas (8), untuk itu pemberian antibiotik merupakan terapi farmakologis utama. Pemberian antibiotik pada penderita pneumonia sebaiknya berdasarkan data mikroorganisme dan hasil uji kepekaannya, namun mengingat pneumonia komunitas merupakan penyakit berat yang dapat mengancam jiwa, penderitanya bisa diberikan terapi antibiotik secara empiris (1) yaitu pemberian antibiotik yang belum diketahui penyebabnya (9). Pemberian ini harus dievaluasi dalam 72 jam pertama untuk mengidentifikasi respon pasien pada antibiotik yang diberikan, dimana sebagian besar pasien yang dirawat di rumah sakit mencapai stabilitas klinis dalam 48 sampai 72 jam pertama (10). Terapi antibiotik empiris dapat dilanjutkan jika didapatkan perbaikan klinis dan jika terjadi perburukan maka harus diganti sesuai dengan hasil kultur atau pedoman empiris (1).

Meningkatnya konsumsi antibiotik dan penggunaannya yang tidak rasional mendorong tekanan selektif evolusi bakteri yang

Masuk 25-11-2021

Revisi 24-12-2021

Diterima 02-02-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i1.18888

Korespondensi

Sukriya

Sukriyaa798@Yahoo.com

Copyright

© 2022 Majalah Farmasi Farmakologi Fakultas Farmasi - Makassar

Diterbitkan tanggal

30 April 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



mempercepat terjadinya resistensi (11). Pasien-pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang resisten umumnya beresiko memiliki luaran klinis yang buruk juga kematian, perawatan yang lebih lama dan meningkatnya biaya pengobatan (12).

Upaya yang dapat dilakukan dalam mengatasi masalah resistensi yaitu mengendalikan penggunaan antibiotik, salah satunya dengan mengevaluasi penggunaannya (13). Evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif dilakukan untuk mendapatkan informasi konsumsi antibiotik, dengan menggunakan metode ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose). WHO menganjurkan klasifikasi penggunaan antibiotik menurut ATC/DDD untuk memperoleh data baku dan dapat diperbandingkan dengan data di tempat lain(14). Evaluasi kualitatif dilakukan untuk menilai kualitas atau ketepatan terapi antibiotik empiris dengan menggunakan metode Gyssens (15), metode ini dapat mengevaluasi secara sistematis aspek persepan antibiotik.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional dengan pendekatan kuantitatif dan kualitatif yang berlokasi di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Makassar. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medik pasien pneumonia periode Januari 2018 - Desember 2019.

Populasi dan sampel

Populasi adalah seluruh data rekam medis pasien rawat inap pneumonia komunitas usia >19 tahun yang menggunakan terapi antibiotik empiris di RSUD Kota Makassar selama Januari 2018-Desember 2019. Teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu purposive sampling dimana sampel yang dipilih memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi adalah semua pasien rawat inap yang terdiagnosis penyakit pneumonia komunitas dan menggunakan terapi antibiotik empiris selama ≥ 2 hari, usia >19 tahun, dan memiliki catatan rekam medik yang dapat dibaca dan lengkap. Antibiotik empiris adalah terapi antibiotik yang diberikan pada pasien setelah terdiagnosis pneumonia komunitas tanpa melalui hasil kultur dan tes sensitivitas.

Kriteria eksklusi adalah pasien rawat inap terdiagnosis pneumonia komunitas yang menggunakan antibiotik empiris selama <2 hari, lama rawat <2 hari dan rekam medik yang tidak lengkap atau tidak terbaca.

Pengumpulan data

Instrument penelitian yang digunakan berupa lembar pencatatan untuk mengumpulkan data-data yang diperlukan yaitu nomor rekam medik, nama pasien, umur, jenis kelamin, pembiayaan, tanggal masuk dan keluar rumah sakit, keluhan, diagnosis utama dan penyerta, riwayat penyakit dan pengobatan, regimen antibiotik, pengobatan selain antibiotik, keadaan dan data klinis, hasil laboratorium dan pemeriksaan foto thorax.

Selama perawatan, diobservasi tanda klinis pasien khususnya pada hari ke 2 atau ke 3 setelah pemberian terapi antibiotik empiris. Luaran pasien dicatat dengan kategori membaik atau belum membaik. Membaik merupakan salah satu hal keadaan pasien yang terjadi dalam waktu tersebut yaitu pasien dipulangkan dalam keadaan sembuh atau membaik atas persetujuan dokter, pasien mendapatkan kestabilan klinis (suhu $\leq 37,80C$, frekuensi nadi $\leq 100x$ /menit, frekuensi napas $\leq 24x$ /menit, tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg, tidak memerlukan suplemen O₂ dan dapat minum obat oral), dan peralihan antibiotik dari intravena ke oral. Sedangkan belum membaik merupakan salah satu hal keadaan pasien terjadi

lebih dari 3 hari setelah pemberian antibiotik, yaitu pasien meninggal, pasien tidak mendapatkan stabilitas klinis dan perubahan regimen antibiotik.

Analisis data

Kuantitas penggunaan antibiotik dievaluasi dengan metode ATC/DDD menggunakan perhitungan DDD/100 patient-days: $DDD/100 \text{ patient-days} = (\text{jumlah gram antibiotik yang digunakan oleh pasien/standar DDD WHO dalam gram}) \times (100/\text{total Length of Stay})$

Kualitas atau ketepatan antibiotik dievaluasi sesuai diagram alir Gyssens dengan parameter berikut yaitu: ada antibiotik yang lebih efektif (IVa), kurang toksik (IVb), lebih murah (IVc), berspektrum sempit (kategori IVd), durasi pemakaian terlalu panjang (IIIa), durasi pemakaian terlalu pendek (IIIb), dosis tidak tepat (IIa), interval (IIb), rute (IIc) dan waktu pemberian yang tidak tepat (I). Penggunaan antibiotik yang tidak masuk dalam kategori I-IV merupakan antibiotik dengan penggunaan tepat (kategori 0). Analisis dilanjutkan secara deskriptif. Guideline yang digunakan dalam mengevaluasi ketepatan antibiotik adalah Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Pneumonia Komunitas di Indonesia oleh Persatuan Dokter Paru Indonesia tahun 2014 (PDPI) dan didukung dengan jurnal-jurnal terkait. Analisis hubungan penggunaan antibiotik dengan luaran klinis menggunakan uji Chi-square dengan interval kepercayaan (CI) 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien pneumonia komunitas yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari 2018-Desember 2019 sebanyak 74 pasien dengan karakteristik yang ditampilkan pada tabel 1. Pneumonia paling banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan (52,7%) daripada laki-laki (47,3%). Rata-rata usia pasien adalah $52,57 \pm 15,141$ tahun dan sebagian besar pasien memiliki komorbid (67,56%) sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 2 dengan kardiovaskular merupakan komorbid yang paling banyak ditemukan (20,27%). BPJS merupakan pembiayaan yang terbanyak digunakan (82,4%). Mayoritas pasien dirawat diruang perawatan non-intensive care unit (non-ICU) (97,3%) dengan rata-rata LOS $6,55 \pm 2,159$ hari. Rata-rata pasien mendapat stabilitas klinis (Time to Clinical Stability) pada $3,31 \pm 1,370$ hari. Antibiotik tunggal tersering digunakan (83,8%) dengan parenteral merupakan rute pemberian terbanyak (89,2%). Rata-rata pasien menerima obat sebanyak $8,41 \pm 2,257$ dalam perawatannya.

Tabel 1. Profil Pasien

Karakteristik	Jumlah (n=74)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	35	47,3
Perempuan	39	52,7
Usia		
20 – 34 tahun	7	9,5
35 – 49 tahun	23	31,1
50 – 64 tahun	26	35,1
65 – 79 tahun	17	23,0
≥ 80 tahun	1	1,4
Mean (\pm SD)	$52,57 \pm 15,141$	
Pembayaran		
Umum	1	1,4
BPJS	61	82,4
Jamkesda	10	13,5
IOM	2	2,7
Ruang perawatan		
Non-ICU	72	97,3
ICU	2	2,7
Komorbid infeksi		
Ada	11	14,9
Tidak ada	63	85,1
Komorbid non-infeksi		
Ada		
Tidak ada	48	64,9

	26	35,1
<i>Length of stay</i>		
3 - 5 hari	26	35,1
6 - 9 hari	40	54,1
10 - 13 hari	8	10,8
Mean (±SD)	6,55±2,159	
<i>Rute penggunaan</i>		
Parenteral	68	91,9
Oral	4	5,4
Oral dan Parenteral	2	2,7
<i>Jumlah obat selama perawatan</i>		
1 - 5 obat	5	6,8
6 - 9 obat	47	63,5
10 - 14 obat	22	29,7
Mean (±SD)	8,41±2,257	
<i>Hari Time to clinical stability</i>		
Mean (±SD)	3,31±1,370	

Tabel 2. Gambaran komorbid pasien

Komorbid	Jumlah	Persentase (%)
Infeksi		
ISK	1	1,35
Demam tifoid	3	4,05
<i>Vulnus infectiosa</i>	1	1,35
<i>Ulcus decubitus</i>	1	1,35
Abses perianal	1	1,35
<i>Osteomyelitis</i>	1	1,35
<i>Pelvic Inflammatory Disease</i>	1	1,35
<i>Tuberculosis paru</i>	2	2,70
Non infeksi*		
Anemia	7	9,45
Trombositopenia	2	2,70
Kardiovaskular	15	20,27
Diabetes mellitus	8	10,81
Gastroenteritis	1	1,35
Dispepsia	6	8,10
<i>Chronic Kidney Disease</i>	2	2,70
Hipokalemia	11	14,86
Hiponatremia	3	4,05
<i>General weakness</i>	1	1,35

Tabel 3. Nilai DDD penggunaan terapi antibiotik empiris

NO	Kode ATC	Antibiotik	Rute	DDD/100 patient days
1	J01DD04	Seftriakson	P	44,9
2	J01DD08	Sefiksim	O	0,4
3	J01MA12	Levofloksasin	O	0,8
	J01MA12	Levofloksasin	P	18,5
4	J01DD01	Sefotaksim	P	0,8
5	J01DB05	Sefadroksil	O	1,1
6	J01FA10	Azitromisin	O	1,7
7	J01DH02	Meropenem	P	1,2
8	J01XD01	Metronidasol	P	1,4
		Total		71

Evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik merupakan salah satu indikator mutu program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit, untuk itu sangat penting menentukan parameter dalam mengkuantifikasi. Parameter kuantitas penggunaan antibiotik pada penelitian ini adalah Defined Daily Doses (DDD)/100 patient-days. Metode ini memberikan data baku yang dapat digunakan dalam pelaporan konsumsi antibiotik dan diperbandingkan dengan data ditempat lain (12). Berdasarkan nilai DDD/100 patient-days yang diperoleh sebagaimana yang ditunjukkan pada tabel 3, antibiotik empiris pasien pneumonia komunitas rawat inap RSUD Kota Makassar dengan kuantitas penggunaan tertinggi periode Januari 2018-Desember 2019 adalah seftriakson 44,9 DDD/100 patient-days diikuti levofloksasin IV 18,5 DDD/100 patient-days. Hasil penelitian Ambami, S. di RSUD Jombang, juga melaporkan bahwa kuantitas penggunaan tertinggi adalah seftriakson (41,78 DDD/100 patient-days) diikuti levofloksasin IV (37,56 DDD/100 patient-days) (16). Total penggunaan antibiotik Ambami sebesar 83,25 DDD/100 patient-days lebih tinggi dari hasil penelitian ini yaitu 71 DDD/100 patient-days.

Berbeda dengan hasil penelitian Ilmi, T., et al di rumah sakit Dr. Iskak Tulungagung bahwa penggunaan antibiotik tertinggi pada pasien pneumonia adalah levofloksasin IV (40.14 DDD/100 patient-days) diikuti seftriakson (8.71 DDD /100 patient-days) dengan total penggunaan antibiotik sebesar 51,28 DDD/100 patient-days (17).

Perbedaan konsumsi antibiotik antar rumah sakit dapat dikarenakan populasi pasien, tipe rumah sakit, minimnya informasi, ketersediaan obat, dan kepatuhan pada pedoman dan protokol klinis (18). Semakin besar nilai DDD/100 patient-days menunjukkan tingkat pemakaian antibiotik yang besar pula. Penggunaan antibiotik yang besar dapat disebabkan karena adanya persepan yang tidak perlu dan pengobatan jangka waktu lama (19). Penelitian di 77 rumah sakit di Perancis dalam Keita, M. et al. melaporkan bahwa lama rawat merupakan salah satu prediktor perubahan dalam konsumsi antibiotik (20).

Tingginya penggunaan seftriakson dapat disebabkan karena seftriakson merupakan antibiotik β -laktam dengan spektrum luas dengan aktivitas terhadap bakteri gram positif dan negatif, dan stabil terhadap hidrolisis oleh berbagai β -laktamase termasuk penisilinase, sefalosporinase, dan extended spectrum β -laktamase (21) juga direkomendasikan sebagai terapi empiris dalam regimen kombinasi tertentu pada pneumonia komunitas pada pengobatan rawat inap dan monoterapi pada pengobatan rawat jalan (22). Seftriakson dibandingkan sefalosporin generasi ketiga lainnya memiliki waktu paruh panjang, yang memungkinkan untuk dua kali, atau bahkan dosis sekali-sehari dalam banyak situasi (23) dengan begitu dapat memberikan manfaat biaya dan kenyamanan yang sangat penting (24).

Konsumsi antibiotik selalu dikaitkan dengan resiko berkembangnya resistensi, penelitian-penelitian telah mengkonfirmasi adanya hubungan tersebut (25,26,27). Salah satu cara dalam mengendalikan penggunaan antibiotik adalah perubahan pengobatan antibiotik terjadwal (cycling) (28). Wiesch, P.A. et al. pada meta analisisnya menunjukkan bahwa cycling bermanfaat dalam mengurangi kejadian infeksi yang didapatkan dari rumah sakit juga kasus infeksi resisten (29).

Tabel 4. Evaluasi ketepatan antibiotik berdasarkan kategori Gyssens

Kategori ketepatan pemberian antibiotik	Rejimen antibiotik n=74 (%)
Tepat	
Kategori 0	14 (18,9)
Tidak tepat	
Kategori VI (data tidak lengkap)	0
Kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotik)	0
Kategori IVa (ada alternatif yang lebih efektif)	50 (67,6)
Kategori IVb (ada alternatif kurang toksik)	9 (12,2)
Kategori IVc (ada alternatif yang lebih murah)	0
Kategori IVd (ada alternatif lain spektrum lebih sempit)	0
Kategori IIIa (pemberian antibiotik terlalu lama)	0
Kategori IIIb (pemberian antibiotik terlalu singkat)	0
Kategori IIa (dosis tidak sesuai)	1 (1,4)
Kategori IIb (interval tidak sesuai)	0
Kategori IIc (rute tidak sesuai)	0
Kategori I (waktu pemberian tidak tepat)	0

Evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dikaji dengan menggunakan diagram alir Gyssens yang terbagi dalam 0-VI kategori dengan hasil evaluasi yang ditampilkan di tabel 4 yaitu kategori 0 sebesar 18,9%, kategori IVa yaitu 67,6%, kategori IVb yaitu 12,2%, dan kategori IIa yaitu 1,4%.

Distribusi penggunaan antibiotik pada kategori Gyssens dapat dilihat pada tabel 5 dengan golongan β -laktam monoterapi menjadi pilihan terapi terbanyak khususnya seftriakson. PDPI tahun 2014 pada pengobatan rawat inap merekomendasikan β -laktam kombinasi makrolid atau fluorokuinolon respirasi (levofloksasin, moksifloksasin) (1). Rejimen tersebut memiliki cakupan pada bakteri atipikal tetapi tidak dengan β -laktam monoterapi. Meta analisis Eljaaly, K., et al. melaporkan bahwa rejimen yang memiliki cakupan bakteri atipik

mengurangi tingkat kegagalan klinis sekitar 15% orang dewasa yang dirawat daripada β -laktam monoterapi dan pada penggunaan fluorokuinolon respirasi tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dari segi adverse event dan diare. Studi tersebut tidak menganalisis adverse event dari kombinasi makrolida dan β -laktam (30). Selain itu, terapi awal kombinasi empiris sefalosporin dan makrolida pada pasien pneumonia komunitas yang memerlukan rawat inap dikaitkan dengan penurunan kematian dan lama rawat yang lebih pendek daripada pengobatan dengan sefalosporin saja (31).

Tabel 5. Distribusi penggunaan antibiotik terhadap kategori Gyssens

Antibiotik	Kategori Gyssens				Jumlah n=74 (%)
	0	IVa	IVb	IIa	
Seftriakson+Levofloksasin	3	0	6	0	9 (12,2)
Sefotaksim	0	3	0	0	3 (4,1)
Seftriakson	0	42	0	0	42 (56,8)
Levofloksasin	11	0	0	1	12 (16,2)
Azitromisin	0	1	0	0	1 (1,4)
Meropenem	0	1	0	0	1 (1,4)
Sefadrosil	0	2	0	0	2 (2,70)
Seftriakson+Levofloksasin+Metronidasol	0	0	2	0	2 (2,70)
Sefadrosil+Levofloksasin	0	0	1	0	1 (1,4)
Sefiksिम	0	1	0	0	1 (1,4)
Total	14	50	9	1	74 (100)

Untuk memenuhi tujuan terapi, beberapa faktor farmakokinetik dan faktor inang harus dievaluasi (32), salah satunya adalah penetrasi antibiotik pada jaringan (33). Perbedaan anatomi dan fisiologi pada lokasi infeksi sering menghasilkan tingkat penetrasi antibiotik yang berbeda-beda (34). Epithelial lining fluid (ELF) merupakan cairan yang mengisi ruang alveolus dan merupakan target site pada pengobatan pneumonia karena invasi bakteri ke dalam paru-paru akan sampai pada alveolus. Untuk mencapai ELF, antibiotik harus mampu menembus barrier antara darah dan alveolus, dimana kemampuan ini bergantung pada karakteristik fisikokimia antibiotik diantaranya lipofilisitas. Penetrasi yang baik pada paru-paru ditunjukkan oleh antibiotik lipofilik seperti fluorokuinolon, makrolida dan oksazolidinon. Dilaporkan penetrasi fluorokuinolon memiliki kemampuan lebih dari 100% ketika digunakan oral atau intravena. Sebaliknya, banyak penelitian yang melaporkan antibiotik hidrofilik memiliki penetrasi yang rendah yaitu aminoglikosida dan glikopeptida termasuk antibiotik β -laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem dan monobaktam) dengan penetrasi yang bervariasi pada paru-paru. Penetrasi penisilin sekitar 40-50%, sefalosporin dari 30% sampai 100% dan karbapenem sekitar 30-40% (33) (35).

Penggunaan kombinasi diperbolehkan pada terapi empiris yang penyebabnya tidak diketahui dan pengobatan infeksi polimikroba (32). Terapi kombinasi β -laktam dan makrolida memiliki keunggulan dibandingkan β -laktam monoterapi yaitu memiliki cakupan mikroorganisme atipikal yang lebih baik pada pneumonia komunitas polimikroba, yaitu Chlamydia pneumonia dan Mycoplasma pneumonia, bakteremia Streptococcus pneumoniae pernah dilaporkan terjadi bersamaan infeksi Mycoplasma pneumoniae atau kadang-kadang Legionella sp. Antibiotik kombinasi juga bekerja di dua tempat berbeda pada bakteri yaitu dinding sel oleh β -laktam dan penghambatan sintesis protein oleh makrolida, selain itu makrolida memiliki efek imunomodulator yang menguntungkan (31) (36). Resistensi antibiotik pada isolate S. pneumoniae telah lazim terjadi diseluruh dunia, termasuk resistensi β -laktam, makrolida, kuinolon dan beberapa kelas antibiotik dalam organisme sama. Ada laporan terjadinya kegagalan klinis antara pasien dengan pneumonia komunitas dengan mikroorganisme resisten. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik kombinasi akan memaksimalkan kemungkinan cakupan yang sesuai dengan individual pasien (36).

Pasien dengan penyakit penyerta sebaiknya menerima pengobatan berspektrum luas untuk memastikan cakupan yang memadai. Alasannya karena pasien demikian lebih rentan memiliki luaran yang buruk jika terapi antibiotik empirik tidak adekuat dan banyak pasien tersebut memiliki faktor resiko resistensi antibiotik dikarenakan pernah kontak dengan sistem pelayanan kesehatan dan atau paparan antibiotik sebelumnya (10).

Pemberian sediaan oral diperkenankan digunakan jika tidak ada faktor risiko pneumonia berat namun sebaiknya antibiotik yang digunakan memiliki bioavailabilitas yang tinggi seperti fluorokuinolon (22). Pemberian antibiotik intravena pada awal terapi bagi pasien pneumonia komunitas yang dirawat karena terkait tingginya kematian dan ketidakpastian absorpsi antibiotik oral yang adekuat pada pasien yang sakit parah (37).

Namun penggunaan kombinasi juga antibiotik perlu dipertimbangkan penggunaannya. Kombinasi seftriakson dan levofloksasin direkomendasikan pada pasien perawatan ICU yang mana untuk perawatan non-ICU direkomendasikan fluorokuinolon respirasi monoterapi (1). Penelitian penggunaan fluorokuinolon respirasi monoterapi pada pasien dengan ventilasi mekanik sudah menghasilkan kecenderungan luaran yang lebih baik dimana selain syok septik, ventilasi mekanik merupakan alasan masuk ICU (22). Oleh karena itu penggunaan kombinasi tersebut perlu dipertimbangkan dengan penggunaan fluorokuinolon respirasi monoterapi untuk dapat meminimalkan efek samping dari kombinasi antibiotik tersebut namun tetap efektif. Kombinasi antibiotik dapat merugikan berkaitan dengan resiko toksisitas dari dua atau lebih obat, seleksi mikroorganisme yang resisten-multiobat serta peningkatan biaya pengobatan. Fluorokuinolon bisa dipertimbangkan sebagai rejimen terapi untuk pneumonia komunitas karena efektivitasnya sebagai antibiotik tunggal, tingkat mutasi spontan yang rendah dan hemat biaya (38).

Rejimen kombinasi alternatif lainnya adalah β -laktam kombinasi makrolida (1). Terapi kombinasi β -laktam bersama makrolida dan levofloksasin tunggal pada umumnya memiliki efikasi yang sebanding pada pneumonia komunitas (38)(37). Namun banyak penelitian yang menyarankan rejimen kombinasi β -laktam bersama makrolida karena menunjukkan hasil klinis yang lebih baik pada pasien pneumonia komunitas berat, yang kemungkinan karena adanya efek imunomodulator. Selain itu dari segi tingkat keparahan efek samping (termasuk resiko infeksi C. difficile) dan resiko resistensi pada organisme kolonisasi umumnya terjadi lebih besar pada fluorokuinolon dibandingkan rejimen terapi kombinasi (37). Zhang, Q.Y. et al. melaporkan meskipun efikasi seftriakson kombinasi hampir sama namun memiliki efek samping yg lebih sedikit yaitu diare, muntah dan beberapa keluhan saluran pencernaan daripada fluorokuinolon respirasi monoterapi. Oleh karena itu, jika tanpa resiko pseudomonas atau MRSA direkomendasikan rejimen kombinasi makrolida dibangsal perawatan, kecuali jika ada alasan yang spesifik untuk menghindari makrolida, seperti pasien alergi atau intoleransi (37).

Penelitian prospektif Patil, S.V. dan Mane R.R. menemukan bahwa kombinasi levofloksasin dan metronidasol memiliki efikasi dan keamanan yang hampir sama dengan seftriakson pada pengobatan luka kaki diabetes, namun kombinasi ini dari segi kenyamanan dan biaya lebih baik (39). Levofloksasin memiliki sinergitas bersama metronidasol pada beberapa isolat bakteri anaerob (40). Menurut penulis apabila dengan menggunakan dua kombinasi tujuan terapi dapat tercapai maka penggunaan tiga kombinasi berlebihan. Pemakaian dan perkembangan senyawa berspektrum luas dapat mengarah pada perubahan flora normal yang lebih ekstensif sehingga dapat terjadi superinfeksi yang lebih besar. Jika

memungkinkan sebaiknya dipilih antibiotik yang paling spesifik dalam mengobati infeksi yang terjadi (32).

Ketidaktepatan penggunaan antibiotik lainnya dikarenakan ada interaksi antara antibiotik yang digunakan dengan obat yang digunakan pasien selama perawatan yaitu interaksi moderat antara levofloksasin dan insulin melalui sinergisme farmakodinamik (41) (42). Penggunaan kombinasi pada pasien peningkatan Liver Function Test perlu mendapat perhatian, dimana penggunaan obat secara bersamaan merupakan faktor resiko terjadinya Induced Liver Injury, seftriakson dapat mengendap sebagai garam kalsium pada vesikel empedu dan menghasilkan lumpur empedu, juga dapat terjadi elevasi enzim transaminase hepatoseluler (43) (44). Selain itu penggunaan seftriakson yang merupakan antibiotik hidrofilik dengan pengikatan proteinnya tinggi (83-96%) pada kondisi hipoalbuminemia perlu dipertimbangkan mengingat berpotensi terjadinya peningkatan volume distribusi (Vd) dan clearance (CL) yang menyebabkan kegagalan dalam target farmakodinamik. Tingginya Vd dan CL menyebabkan rendahnya konsentrasi antibiotik yang dapat dibawah KHM (45). Kegagalan pencapaian target farmakokinetik dan farmakodinamik berpotensi pada peningkatan risiko terjadinya perburukan kondisi klinis pasien dan dapat meningkatkan risiko perkembangan patogen yang resisten (46).

Ketidaktepatan dosis pada pasien chronic kidney disease (CKD) dapat menyebabkan toksisitas dan terapi tidak efektif (47). Eliminasi levofloksasin utamanya terjadi pada filtrate glomerulus dan sekresi aktif tubular dalam bentuk tidak berubah (48). Pasien dengan CKD dan menggunakan antibiotik yang dieliminasi pada ginjal membutuhkan penyesuaian dosis. Dosis awal yang digunakan berdasarkan pada estimasi creatinine clearance atau glomerular filtration rate (47), bila Clcr <50 mL/menit dilakukan penyesuaian dosis levofloksasin kecuali uncomplicated Urinary Tract Infections (48).

Tabel 6. Distribusi penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis

Antibiotik	Luaran klinis		Jumlah n=74 (%)
	Membaik (%)	Belum baik (%)	
Seftriakson+Levofloksasin	5 (6,8)	4 (5,4)	9 (12,2)
Sefotaksim	3 (4,1)	0	3 (4,1)
Seftriakson	21 (28,4)	21 (28,4)	42 (56,8)
Levofloksasin	8 (10,8)	4 (5,4)	12 (16,2)
Azitromisin	1 (1,4)	0	1 (1,4)
Meropenem	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Sefadrosil	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,7)
Seftriakson+Levofloksasin+Metronidasol	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,7)
Sefadrosil+Levofloksasin	1 (1,4)	0	1 (1,4)
Sefiksिम	1 (1,4)	0	1 (1,4)
Total	42 (56,8)	32 (43,2)	74 (100)

Pada tabel 6 ditampilkan distribusi penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis dimana seftriakson memiliki penggunaan tertinggi dengan proporsi yang sama antara membaik dan belum baik (28,4%). Hasil analisis kuantitatif dengan metode ATC/DDD menunjukkan seftriakson mempunyai nilai DDD tertinggi, sehingga pada penelitian ini diujikan hubungan penggunaannya dengan luaran klinis pasien sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 7. Analisis hubungan menggunakan uji Fisher Exact menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah penggunaan terapi antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia komunitas di RSUD Kota Makassar ($P=0,281 > \alpha=5\%$) periode Januari 2018-Desember 2019. Untuk itu penggunaan seftriakson selanjutnya perlu menjadi perhatian karena penggunaannya yang tinggi belum menjadi faktor yang sangat berhubungan pada luaran klinis pasien, hal ini bisa menjadi salah satu data awal dalam mengenali masalah resistensi. Resistensi terhadap antibiotik menyebabkan pasien gagal berespon terhadap pengobatannya yang berdampak pada perpanjangan penyakit, meningkatnya resiko kematian, hari rawat bertambah diikuti peningkatan biaya (49). Untuk itu

diperlukan strategi dalam mengendalikan penggunaan seftriakson kedepannya mengingat merupakan antibiotik yang sering digunakan sebagai pilihan pertama untuk berbagai jenis infeksi.

Tabel 7. Hubungan antara jumlah penggunaan antibiotik empiris dengan luaran klinis

Antibiotik	Luaran klinis		P
	Membaik (%)	Belum baik (%)	
Seftriakson	21 (28,4)	21 (28,4)	0,281 ^a
Kombinasi seftriakson	6 (8,1)	5 (6,8)	
Lainnya	15(20,3)	6(8,1)	

Distribusi ketepatan penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis ditampilkan pada tabel 8. Kategori ketepatan antibiotik (18,9%) memberikan luaran klinis terbanyak membaik 12,2% dan belum membaik 6,8%. Luaran klinis yang belum membaik dapat dikarenakan adanya faktor modifikasi dan penyakit penyerta pasien (50). Pada kategori ketidaktepatan antibiotik sebagian besar pasien membaik (67,6%) meskipun menggunakan antibiotik yang tidak tepat atau tidak sesuai rekomendasi pada pengobatan rawat inap. Oleh karenanya tingkat keparahan penyakit perlu mendapatkan perhatian baik menggunakan kriteria ATS/IDSA (2007) atau menggunakan sistem skor Pneumonia Severity Index (PSI) dan CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, umur ≥ 65 tahun) yang dapat membantu mengidentifikasi tempat perawatan pasien (1). Berdasarkan analisis hubungan menggunakan uji Chi-Square sebagaimana ditampilkan pada tabel 9 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ketepatan pemberian antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien dewasa pneumonia komunitas di RSUD Kota Makassar periode Januari 2018-Desember 2019 ($P=0,528 > \alpha=5\%$, OR 1,473).

Tabel 8. Sebaran ketepatan penggunaan antibiotik empiris pada luaran klinis

Kategori ketepatan antibiotik	Luaran klinis		Jumlah n=74 (%)
	Membaik (%)	Belum baik (%)	
Tepat			
Kategori 0	9 (12,2)	5 (6,8)	14 (18,9)
Tidak tepat			
Kategori IVa	27 (36,5)	23 (31,1)	50 (67,6)
Kategori IVb	6 (8,1)	3 (4,1)	9 (12,2)
Kategori Ila	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Total	42 (56,8)	32 (43,2)	74 (100)

Tabel 9. Hubungan antara ketepatan pemberian antibiotik dengan luaran klinis

Ketepatan antibiotik empiris	Luaran klinis		P	OR	95% CL
	Membaik (%)	Belum baik (%)			
Tepat	9 (12,2)	5 (6,8)	0,528 ^a	1,473	(0,441 – 4,918)
Tidak tepat	33 (44,6)	27 (36,5)			

Ket: ^a. nilai P berdasarkan uji Chi-Square

Selaras dengan hasil penelitian Rumende, M.C. et al. di tiga rumah sakit di Jakarta bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara ketepatan pemberian antibiotik pada pasien pneumonia komunitas yang juga dinilai berdasarkan alur Gysens dengan perbaikan klinis pasien (51). Hasil berbeda dengan penelitian Setiadi, F. et al., di RSUP Fatmawati yang memiliki hubungan yang signifikan (52).

Berdasarkan teori diketahui bahwa jenis kelamin, usia, jumlah obat dan komorbid merupakan fakto resiko pada pasien dengan pneumonia komunitas. Karakteristik tersebut dilanjutkan pada analisis bivariat untuk melihat hubungannya dengan luaran klinis pasien. Sebagaimana yang ditampilkan pada tabel 10 dari analisis hubungan menggunakan uji Fisher's Exact menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara komorbid infeksi dengan luaran klinis pasien ($P=0,048 < \alpha 5\%$). Komorbid atau penyakit penyerta merupakan salah satu faktor resiko yang dapat memprediksi buruknya perjalanan klinis pasien (53). Begitu pula pasien yang memiliki komorbid bersamaan

infeksi dan non infeksi dari analisis hubungan menggunakan uji Fisher's Exact terdapat hubungan yang signifikan dengan luaran klinis pasien ($P=0,035 < \alpha 5\%$). Pasien yang memiliki komorbid infeksi dan non-infeksi dapat memberikan efek kumulatif pembebanan yang berpotensi memperberat kondisi klinis pasien. Banyak penelitian yang telah menganalisis bahwa pasien yang memiliki komorbid berhubungan signifikan terhadap luaran pasien (53,54,55).

Tabel 10. Hubungan faktor resiko dengan luaran klinis

Variabel	Luaran klinis		OR (95% CL)	P
	Membaik n (%)	Belum baik n (%)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	18 (51,4%)	17 (48,6%)	0,662 (0,262-1,669)	0,381 ^a
Perempuan	24 (61,5%)	15 (38,5%)		
Kelompok usia				
≥65 tahun	9 (50%)	9 (50%)	0,697 (0,240-2,025)	0,506 ^a
<65 tahun	33 (58,9%)	23 (41,1%)		
Jumlah obat				
3-8 obat	25 (59,5%)	17 (40,5%)	1,298 (0,513-3,283)	0,582 ^a
9-14 obat	17 (53,1%)	15 (46,9%)		
Komorbid infeksi				
Ada	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0,231 (0,056-0,956)	0,048b*
Tidak	39 (61,9%)	24 (38,1%)		
Komorbid non-infeksi				
Ada	25 (52,1%)	23 (47,9%)	0,575 (0,215-1,543)	0,270 ^a
Tidak	17 (65,4%)	9 (34,6%)		
Komorbid infeksi dan non-infeksi				
Ada	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,179 (0,034-0,929)	0,035b*
Tidak	40 (61,5%)	25 (38,5%)		

pa: nilai p uji Chi-square; pb: nilai p uji Fisher's Exact; p*: signifikan pada $\alpha \leq 5\%$

Menurut PDPI bahwa ketidaktepatan pemilihan antibiotik bukan merupakan penyebab tersering kegagalan pengobatan, bisa dari faktor pasien itu sendiri seperti parahnya penyakit dan keganasan, juga berbagai keadaan yang spesifik yang mungkin menyebabkan pasien tidak berespon terhadap pengobatannya (1).

Keterbatasan penelitian ini adalah karena rancangan retrospektif sehingga tidak dapat mengkonfirmasi mengenai pertimbangan pemilihan terapi dan tidak melihat secara pasti pemberian obat. Penelitian ini juga hanya menganalisis luaran klinis pasien selama perawatan tidak menganalisis lebih lanjut luaran lainnya seperti readmission dan mortalitas.

Saran penelitian selanjutnya adalah melibatkan sampel penelitian yang lebih banyak sehingga dapat menganalisis semua faktor resiko luaran klinis pasien pneumonia komunitas rawat inap dan menganalisisnya secara bersamaan sehingga dapat dilihat faktor dominan yang mempengaruhi luaran pasien, selain itu pada evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik dilanjutkan dengan uji sensitivitas terhadap antibiotik yang tingkat penggunaannya tinggi.

KESIMPULAN

Hasil evaluasi kuantitatif antibiotik bahwa seftriakson memiliki DDD tertinggi yaitu 44,9 DDD/100 patient-days, pada evaluasi kualitatif sebesar 18,9% memenuhi kategori ketepatan pemberian antibiotik. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah penggunaan dan ketepatan penggunaan terapi antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien dewasa pneumonia komunitas rawat inap RSUD Kota Makassar periode Januari 2018-Desember 2019.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada RSUD Kota Makassar yang telah memberikan kesempatan pengambilan data, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin serta semua pihak yang terlibat selama proses penelitian sampai pada penulisan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia Komunitas : Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia. 2014. 5–52 p.
2. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. Lancet [Internet]. 2015;386(9998):1097–108. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60733-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60733-4)
3. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized with Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1806–12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>
4. Wunderink RG. Community-acquired pneumonia [Internet]. Fourth Ed. Vol. 1; 2017. 251-257.e1 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00028-99>
5. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, Jose AS, Torres A. Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. Int J Mol Sci. 2016;17(12).
6. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Riset Kesehatan Dasar 2018 [Internet]. 2018;53(9):154–65. Available from: <http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM.pdf>
7. Brown JS. Community-acquired pneumonia. Clin Med J R Coll Physicians London. 2012;12(6):538–43. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-6-538>
8. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. Adv Ther. 2020;37(4):1302–18. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7>
9. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 28 tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik. Jdih.Kemkes.Go.Id. 2021;1–97.
10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):E45–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
11. Zaman S Bin, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. Cureus. 2017;9(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>
12. World Health Organization. WHO Methodology for Point Prevalence Survey on Antibiotic Use in Hospitals. World Heal Organ [Internet]. 2018;1–102. Available from: https://www.who.int/medicines/access/antimicrobial_resistance/WHO-EMP-IAU-2018_01/en/
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotika Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011;
14. WHO. WHO methodology for a global programme on surveillance of antimicrobial consumption. World Heal Organ https://http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/WHO_AMCsurveillance_1_0.pdf. 2016;1–44.
15. Gyssens IC. Audits for monitoring the quality of antimicrobial prescriptions. Antibiot Policies Theory Pract. 2005;(Table 1):197–226. https://doi.org/10.1007/0-387-22852-7_12
16. Ambami S. Evaluasi Penggunaan Antibiotik dengan Metode ATC/DDD Pada Pasien Pneumonia di RSUD Jombang Periode Januari-Desember 2019. UIN Maulana Malik Ibrahim. 2020;(1):1–91.
17. Ilmi T, Restyana A, Kadir MBA, Yuniarto PF. Profile of Antibiotic Use and Germ Map in Pneumonia Patients in Pulmonary Space (Case Study at RSUD dr. Iskak. Tulungagung). J Phys Conf Ser. 2020;1569(3). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1569/3/032064>
18. Dorj G, Salvesen Blix H, Sunderland B, Gankhulug B, Tegshee O, Purevkhuu M, et al. Antibiotic Utilization Trends in Two State Hospitals of Mongolia from 2013 to 2017. Biomed Res Int. 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9160296>
19. Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Devenci O, Dayan S, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. J Infect Public Health. 2014;7(2):161–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.007>
20. Keita M, Traore F, Camara M, Camara A, Sandouno S, Hees T. The use of antibiotics in the university hospitals of Conakry: evaluation of the consumption and the analysis of determinants. Int J Community Med Public Health. 2016;(January):1547–53.
21. Rawls SM. Antibiotics, β -Lactam. Encycl Neurol Sci. 2014;1:207–9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00250-5>
22. 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). <https://doi.org/10.1086/511159>
23. Scholar E. Ceftriaxone. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference . 2007. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61412-6>
24. Shirin M, Shahidul Islam M. Ceftriaxone, an Empirical Goldmine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Mathews J Pharm Sci. 2020;4(1):1–5. <https://doi.org/10.30654/mjps.10001>
25. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YC, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. J Antimicrob Chemother. 2011;66(6):1374–82. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr103>

26. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009;15(SUPPL. 3):12-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02725.x>
27. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(2):DC08-DC12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11029.5537>
28. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 PART 1):1040-8. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.156.4.9701046>
29. Abel zur Wiesch P, Kouyos R, Abel S, Viechtbauer W, Bonhoeffer S. Cycling Empirical Antibiotic Therapy in Hospitals: Meta-Analysis and Models. *PLoS Pathog*. 2014;10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004225>
30. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, Abraham I, Al Mohajer M, Kalil AC, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2495-5>
31. Caballero J, Rello J. Combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-48>
32. Gilman GA. *Dasar Farmakologi Terapi*, Edisi 10, Volume 3. Terjemahan Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. 2012. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
33. Sandeep Nayar1, Ashfaq Hasan2, Pradyut Waghay3, Srinivasan Ramanathan4 JA, Jain5 R. Management of community-acquired bacterial pneumonia in adults: Limitations of current antibiotics and future therapies. *Lung India*. 2019;36(6):525-33. https://doi.org/DOI:10.4103/lungindia.lungindia_38_19
34. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(9):1930-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.015>
35. Jamal JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Defining antibiotic dosing in lung infections. *Clin Pulm Med*. 2013;20(3):121-8. <https://doi.org/10.1097/CPM.0b013e31828fc646>
36. Martinez FJ. Monotherapy versus dual therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1086/382689>
37. File TM. No Title [Internet]. Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?source=related_link
38. Zhang YQ, Zou SL, Zhao H, Zhang MM, Han CL. Ceftriaxone combination therapy versus respiratory fluoroquinolone monotherapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(10):1759-65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.079>
39. Patil S, Mane R. Comparison of efficacy of levofloxacin-metronidazole combination versus ceftriaxone in cases of moderate diabetic foot infection. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(5):1775-9. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20163145>
40. Stein GE, Goldstein EJC. Fluoroquinolones and anaerobes. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1598-607. <https://doi.org/10.1086/503907>
41. Lexicomp. Levofloxacin (Systemic). Diakses 16/10/2020 jam 23.48 WITA
42. Noel GJ. A Review of Levofloxacin for the Treatment of Bacterial Infections. *Clin Med Ther*. 2009;1:CMT.S28. <https://doi.org/10.4137/cmt.s28>
43. Rivkin AM. Hepatocellular enzyme elevations in a patient receiving ceftriaxone. *Am J Heal Pharm*. 2005;62(19):2006-10. <https://doi.org/10.2146/ajhp040452>
44. Robles M, Toscano E, Cotta J, Isabel Lucena M, J. Andrade R. Antibiotic-Induced Liver Toxicity: Mechanisms, Clinical Features and Causality Assessment. *Curr Drug Saf*. 2010;5(3):212-22. <https://doi.org/10.2174/157488610791698307>
45. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110. <https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>
46. Setiawan E, Widyati, Marpaung FR, Sukandar E, Susaniwati, Lukas DL, et al. Narrative Study on Pharmacokinetics of Antibiotics among Critically Ill Patients: the Implication on the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Target Attainment. *Pharm Sci Res*. 2019;6(1):1-12. <https://doi.org/10.7454/psr.v6i1.4274>
47. Munar MY, Singh H. Drug Dosing Adjustment in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Family Physician*. 2007;75(10):1488-1496.
48. AHFS. *LevoFLOXacin (Systemic) Monograph for Professionals - Drugs.com*
49. Humaida R. Strategy to Handle Resistance of Antibiotics. *Strateg To Handle Resist Antibiot J Major* [Internet]. 2014;3(7):113-20. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/487%0Ahttp://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/487/488>
50. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia komunitas 1973 - 2003. Pneumonia Komunitas (Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan)*. 2003;6.
51. Rumende CM, Chen LK, Karuniawati A, Bratanata J, Falasiva R, Sitorus TP, et al. Hubungan Antara Ketepatan Pemberian Antibiotik Berdasarkan Alur Gyssens dengan Perbaikan Klinis Pasien pada Pneumonia Komunitas. *J Penyakit Dalam Indones*. 2019;6(2):71. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v6i2.335>
52. Setiadi F. Analisis Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Outcome Terapi Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta. 2019;5(3):18-28.
53. Peyrani P, Arnold FW, Bordon J, Furmanek S, Luna CM, Cavallazzi R, et al. Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest* [Internet]. 2020;157(1):34-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.022>
54. Tokgoz Akyil F, Yalcinsoy M, Hazar A, Cilli A, Celenk B, Kilic O, et al. Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Rev Port Pneumol (English Ed)* [Internet]. 2018;24(3):164-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.07.010>
55. Nguyen MTN, Saito N, Wagatsuma Y. The effect of comorbidities for the prognosis of community-acquired pneumonia: An epidemiologic study using a hospital surveillance in Japan. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4848-1>