

Efektivitas Meropenem-Levofloxacin dengan Meropenem-Amikasin terhadap LOS & Leukosit Pasien Pneumonia Komuniti Stratifikasi III RASPRO

(Effectiveness of Meropenem-Levofloxacin with Meropenem-Amikasin Towards LOS & Leukocytes to RASPRO III Stratification Community Pneumonia Patients)

HADI SUMARSONO^{1*}, DIAN RATIH LAKSMITAWATI², RONALD IRWANTO¹

¹RSPI-Puri Indah, Puri Indah Raya S-2, Kembangan, Jakarta Barat

²Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Srengseng Sawah, Jakarta Selatan

Diterima 10 Juli 2019, Disetujui 22 Oktober 2020

Abstrak: Pemberian antibiotika di rumah sakit swasta "X" menerapkan konsep bernama *Ronald Irwanto Antimicrobial Stewardship Program* (RASPRO). Saran kombinasi antibiotika empiris pada pasien pneumonia komuniti dengan stratifikasi tipe III antara lain menggunakan kombinasi meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO terhadap LOS dan penurunan leukosit. Sampel uji dihitung menggunakan rumus perbedaan dua proporsi dan dianalisa menggunakan metode Chi square. Variabel perancu diabetes mellitus, imobilisasi dan geriatri dikontrol berdasarkan uji analisa multivariat regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 1,81 kali untuk mengalami LOS < 5 hari dan 0,92 kali untuk mengalami penurunan leukosit $\geq 10\%$ dibandingkan meropenem - amikasin, namun keduanya tidak signifikan (p 0,161 dan p 0,835). Hasil kontrol variabel perancu ditemukan bahwa geriatri sebagai variabel perancu yang bermakna dalam mempengaruhi LOS dan tidak ada variabel perancu yang dianggap dapat mempengaruhi penurunan leukosit. Sebagai kesimpulan, tidak terdapat pengaruh kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS & penurunan leukosit pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO dengan menggunakan statistik setelah mengontrol variabel perancu.

Kata kunci: Pneumonia komuniti, meropenem, levofloxacin, amikasin, LOS, penurunan leukosit.

Abstract: Administration of antibiotics in the private hospital "X" adopted a concept called Ronald Irwanto Antimicrobial Stewardship Program (RASPRO). The suggestion of an empirical antibiotic combination in type III stratification community pneumonia patients was meropenem-levofloxacin or meropenem-amikacin. The aim of the study was to determine the effect of empirical antibiotic combination meropenem-levofloxacin with meropenem-amikacin to RASPRO type III stratification community pneumonia patients towards the LOS and decreased leukocytes. The test sample calculated using difference between two population proportions formula and analysed using Chi-square method. Diabetes mellitus, immobilisation and geriatrics as confounding variables were controlled by logistic regression multivariate analysis. The results showed that meropenem-levofloxacin had a tendency 1.81 times to experience LOS < 5 days and 0.92 times to experience decreased leukocytes $\geq 10\%$ compared to meropenem-amikacin, but both were not significant (p 0.161 and p 0.835). The result control of confounding variables were found that geriatrics as a meaningful confounding variable effect of LOS and no confounding variables were considered to affect the decreased leukocytes. In conclusion, there is no effect of empirical antibiotic combination meropenem-levofloxacin with meropenem-amikacin towards the LOS and decreased leukocytes to RASPRO type III stratification community pneumonia patients using statistics after controlling the confounding variables.

Keywords: Community pneumonia, meropenem, levofloxacin, amikasin, LOS, decreased leukocytes.

*Penulis korespondensi
e-mail: hadi_sumarsono89@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

SEBUAH rumah sakit swasta yang berlokasi di Jakarta (selanjutnya disebut sebagai rumah sakit "X"), memiliki angka kejadian pneumonia komunitas mencapai 253 kasus selama tahun 2017 dan mencapai 270 kasus di tahun 2018. Pemberian antibiotika di rumah sakit "X" menerapkan suatu konsep aplikasi yang bernama *Ronald Irwanto Antimicrobial Stewardship Program* (RASPRO)^(1,2). Konsep aplikasi ini menuntun dokter untuk melakukan stratifikasi pasien terlebih dahulu sebelum memberikan antibiotika⁽²⁾. Stratifikasi pasien dalam konsep RASPRO dibagi menjadi 3 tipe pasien⁽²⁾. Stratifikasi pasien tersebut akan menuntun dokter dalam pemberian antibiotika sesuai dengan yang terdapat di buku Panduan Penggunaan Antibiotika rumah sakit "X" edisi 2^(1,2).

Saran kombinasi antibiotika empiris yang dapat diberikan pada pasien pneumonia komunitas dengan stratifikasi tipe III antara lain menggunakan kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin^(1,2). Pasien dengan stratifikasi tipe III RASPRO memiliki resiko tinggi terinfeksi *MDR Microorganism* termasuk *Pseudomonas aeruginosa*^(3,4). Kombinasi meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin memiliki efek sinergis yang dapat saling meningkatkan aktivitas antibiotika terutama terhadap *Pseudomonas aeruginosa*^(3,4). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman penyebab terbanyak dari kasus pneumonia komunitas dan pneumonia di rumah sakit serta jumlah antibiotika yang resisten terhadap kuman ini semakin meningkat⁽⁵⁾.

PDPI menyatakan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu jenis kuman yang menjadi penyebab kegagalan dalam pengobatan sehingga menjadi pertimbangan khusus dalam tatalaksana terapi pneumonia komunitas^(6,7). Parameter yang dapat diukur sebagai *outcome* dari terapi pasien dengan pneumonia komunitas adalah lama tinggal di rumah sakit atau *length of stay* (LOS)⁽⁸⁻¹⁰⁾ dan penurunan leukosit⁽¹⁰⁾. Menurut Aliberti, dkk dalam publikasinya di *European Respiratory Journal*, nilai leukosit menjadi salah satu parameter yang dapat diukur untuk melihat stabilitas klinis yaitu jika ada perbaikan leukositosis (penurunan $\geq 10\%$ dari hari sebelumnya)^(10,11). Pemeriksaan leukosit pertama dilakukan awal saat pasien masuk rumah sakit dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan ulang leukosit untuk melakukan evaluasi setelah pengobatan antibiotika empiris yang diberikan untuk jangka waktu 48 – 72 jam^(8,9,20).

BAHAN DAN METODE

METODE. Desain penelitian ini merupakan penelitian observatif analitik dengan penelusuran data retrospektif. Pendekatan yang dilakukan adalah pendekatan kuantitatif menggunakan data sekunder. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO yang dirawat di ruang rawat inap lantai VI, lantai VII, dan lantai IX rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 serta terdapat pemeriksaan leukosit. Sampel uji pada penelitian ini diambil dari data rekam medik pasien melalui *Hospital Information System* (HIS) rumah sakit "X" sesuai populasi di atas yang mendapatkan terapi kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin serta memenuhi kriteria inklusi dan dihitung menggunakan rumus perbedaan dua proporsi. Sampel yang sudah diperoleh kemudian dianalisa berdasarkan uji analisa bivariat menggunakan metode *Chi square* (Kai Kuadrat) untuk mengetahui perbandingan pengaruh kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS dan penurunan leukosit. Variabel perancu dalam kriteria inklusi dikontrol berdasarkan uji analisa multivariat regresi logistik dengan model kerangka konsep etiologik. Data hasil penelitian akan diolah dengan *software SPSS Statistics*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO yang dirawat di ruang rawat inap lantai VI, lantai VII dan lantai IX rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 serta terdapat pemeriksaan leukosit yang berjumlah 125 subjek. Sampel uji pada penelitian ini diambil dari populasi yang mendapatkan terapi kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin serta memenuhi kriteria inklusi dan dihitung menggunakan rumus perbedaan dua proporsi yaitu sebanyak 98 subjek. Sisa subjek lainnya yang berjumlah 27 subjek tidak dilibatkan dalam penelitian ini karena subjek tersebut tidak mendapatkan terapi kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin. Karakteristik subjek yang terlibat dalam penelitian ini adalah seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah subjek perempuan yang menderita pneumonia komunitas menduduki posisi terbanyak yaitu mencapai

Tabel 1. Karakteristik subjek.

		n	%
Jenis kelamin	Laki – laki	47	48,0
	Perempuan	51	52,0
Kombinasi antibiotik	Meropenem - Levofloxacin	49	50,0
	Meropenem - Amikasin	49	50,0
LOS	< 5 hari	37	37,8
	> 5 hari	61	62,2
Meropenem - Levofloxacin	Lama rawat < 5 hari	22	44,9
	Lama rawat > 5 hari	27	55,1
Meropenem - Amikasin	Lama rawat < 5 hari	15	30,6
	Lama rawat > 5 hari	34	69,4
Penurunan leukosit	≥ 10%	61	62,2
	< 10%	37	37,8
Meropenem - Levofloxacin	Penurunan Leukosit ≥ 10%	30	61,2
	Penurunan Leukosit < 10%	19	38,8
Meropenem - Amikasin	Penurunan Leukosit ≥ 10%	31	63,3
	Penurunan Leukosit < 10%	18	36,7
Variabel Perancu	Geriatric	82	83,7
	Diabetes mellitus	42	42,9
	Imobilisasi	52	53,1

51 subjek (52%) sedangkan subjek laki - laki mencapai 47 subjek (48%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nina Widasari di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dari 68 subjek pneumonia komunitas didapatkan 51,5% subjek perempuan dan 48,5% subjek laki-laki⁽¹²⁾. Penelitian lain yang dilakukan oleh Micy Alvinda Sari juga menunjukkan hasil yang sama dimana subjek perempuan yang menderita pneumonia komunitas mencapai 198 subjek (54,25%) sedangkan subjek laki – laki mencapai 167 subjek (45,75%)⁽¹³⁾.

Data diatas juga menunjukkan bahwa jumlah subjek usia lanjut (*geriatric*) yang menderita pneumonia komunitas menduduki posisi terbanyak yaitu mencapai 82 subjek (83,7%). Data pada Divisi Geriatric Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI atau RSCM Jakarta juga menunjukkan pneumonia sebagai diagnosis terbanyak di ruang rawat akut geriatric dengan angka kejadian sebesar 52,2%⁽¹⁴⁾. Welte T dan *American Lung Association* juga menuliskan bahwa subjek dengan angka kejadian pneumonia komunitas tertinggi adalah subjek usia lanjut⁽¹⁵⁾. Berbagai faktor dapat meningkatkan risiko usia lanjut mengalami pneumonia, diantaranya perubahan sistem imun, multipatologi, dan penurunan status fungsional⁽¹⁶⁾.

Kemungkinan variabel perancu pada penelitian ini ditinjau berdasarkan pustaka dan mempertimbangkan karakteristik pasien yang dijumpai serta dinilai dapat mempengaruhi LOS, penurunan leukosit

dan hasil penelitian⁽¹⁷⁾. Karakteristik pasien yang dijumpai di rumah sakit “X” antara lain pasien pneumonia komunitas dengan diabetes mellitus, usia lanjut, keterbatasan aktivitas gerak yang umumnya disebabkan karena stroke, ketidakseimbangan elektrolit, parkinson, hipoalbuminemia, pembesaran kelenjar prostat.

Pada penelitian ini terdapat 3 variabel perancu atau komorbid yang banyak ditemukan pada pasien pneumonia komunitas rumah sakit “X”. Variabel perancu ini dinilai dapat mempengaruhi LOS dan penurunan leukosit pasien pneumonia komunitas yang menerima kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin dan kombinasi antibiotika meropenem - amikasin. Variabel perancu tersebut adalah pasien pneumonia komunitas dengan diabetes mellitus (DM), pasien pneumonia komunitas yang berusia lanjut (*geriatric*) dan pasien pneumonia komunitas dengan keterbatasan aktivitas gerak (imobilisasi). Antoni Torres dan ATS tahun 2019 juga menuliskan bahwa kondisi penyerta pada pasien pneumonia komunitas beberapa diantaranya sama seperti variabel perancu dalam penelitian ini^(7,18).

Perbandingan LOS. Analisa data yang telah dilakukan dengan menggunakan analisa bivariat dan pengontrolan variabel perancu dengan menggunakan analisa multivariat, didapatkan kesimpulan seperti tertera di Tabel 2. Berdasarkan tabel tersebut dijumpai bahwa sebelum dilakukannya pengontrolan terhadap

Tabel 2. Perbandingan LOS antara kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin.

		LOS		Nilai p	Unadjusted		Adjusted		
		< 5 hari	> 5 hari		OR	IK95%	Nilai p	OR	IK95%
Kombinasi antibiotik	Meropenem -	22	27	0,211	1,85	0,81 – 4,23	0,161	1,81	0,79 – 4,17
	Levofloxacin	(44,9)	(55,1)						
	Meropenem -	15	34						
	Amikasin	(30,6)	(69,4)						

Tabel 3. Perbandingan penurunan leukosit antara kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin.

		Penurunan Leukosit		Nilai p	Unadjusted		Adjusted		
		≥10%	<10%		OR	IK95%	Nilai p	OR	IK95%
Kombinasi antibiotik	Meropenem -	30 (61,2)	19	1,000	0,92	0,40 – 2,08	0,835	0,92	0,40 – 2,07
	Levofloxacin		(38,8)						
	Meropenem -	31 (63,3)	18						
	Amikasin		(36,7)						

variabel perancu, pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 1,85 kali untuk mengalami *normal stay* (LOS (< 5 hari)) di rumah sakit dibandingkan dengan pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 0,211. Setelah dilakukan pengontrolan terhadap variabel perancu dengan geriatri sebagai variabel perancu yang bermakna dalam mempengaruhi LOS, maka pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 1,81 kali untuk mengalami *normal stay* (LOS (< 5 hari)) di rumah sakit dibandingkan dengan pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 0,161 sehingga secara statistik, hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh antara kombinasi antibiotik dengan LOS setelah mengontrol variabel perancu geriatri, diabetes mellitus, dan imobilisasi.

Perbandingan Penurunan Leukosit. Analisa data yang telah dilakukan dengan menggunakan analisa bivariat dan pengontrolan variabel perancu dengan menggunakan analisa multivariat, didapatkan kesimpulan seperti pada Tabel 3. Berdasarkan tabel tersebut dijumpai bahwa sebelum dilakukannya pengontrolan terhadap variabel perancu, pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 0,92 kali untuk mengalami penurunan leukosit ≥10% dibandingkan dengan pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 1,000. Setelah dilakukan pengontrolan terhadap variabel perancu, maka pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 0,92 kali untuk mengalami penurunan leukosit ≥10% dibandingkan dengan pemberian kombinasi

antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 0,835 sehingga secara statistik, hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh antara kombinasi antibiotik dengan penurunan leukosit ≥10% setelah mengontrol variabel perancu geriatri, diabetes mellitus, dan imobilisasi. Geriatri, diabetes mellitus dan imobilisasi merupakan variabel perancu yang tidak bermakna dalam mempengaruhi penurunan leukosit ≥10%.

Pembahasan. Meropenem merupakan antibiotika golongan karbapenem yang memiliki aktifitas spektrum yang luas termasuk terhadap Gram positif anaerob dan aerob dan bakteri Gram negatif dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan dinding sel bakteri^(21,22). Levofloxacin merupakan antibiotika golongan fluorokuinolon yang aktif terhadap organisme Gram positif dan Gram negatif dengan mekanisme kerja menghambat DNA gyrase, sehingga merusak DNA bakteri^(23,24). Amikasin merupakan antibiotika golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisidal dan terutama aktif terhadap kuman bakteri gram negatif termasuk terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dengan mekanisme kerja mengikat subunit 30S ribosom dan menghambat sintesis protein bakteri^(19,25).

Kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin merupakan kombinasi antibiotika yang dapat diberikan pada pasien pneumonia^(1,2). Kombinasi tersebut memiliki tujuan untuk meningkatkan efek sinergisitas dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroba terutama terhadap *Pseudomonas aeruginosa*^(3,4). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman penyebab terbanyak dari kasus pneumonia komuniti dan pneumonia di rumah sakit serta jumlah antibiotika yang resisten terhadap kuman ini semakin meningkat⁽⁵⁾. PDPI

menyatakan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu jenis kuman yang menjadi penyebab kegagalan dalam pengobatan sehingga menjadi pertimbangan khusus dalam tatalaksana terapi pneumonia komuniti^(6,7).

Kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin tersebut memiliki mekanisme kerja obat yang berbeda namun saling mendukung. Meropenem menghambat pembentukan dinding sel bakteri Gram negatif sehingga memfasilitasi levofloxacin atau amikasin untuk masuk ke dalam periplasma⁽⁴⁾. Amikasin terdistribusi utama ke cairan ekstraseluler (sangat hidrofilik), menembus plasenta, penetrasi baik ke sawar darah otak hanya ketika ada inflamasi (melebihi konsentrasi hambat minimal umumnya)⁽¹⁹⁾. Levofloxacin memiliki penetrasi jaringan yang sangat baik ke paru-paru, selaput otak, dan tulang serta memiliki nefrotoksitas minimal dibandingkan dengan amikasin⁽⁴⁾.

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa tidak terdapat pengaruh dari pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS & penurunan leukosit pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO di rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 dengan menggunakan statistik setelah mengontrol variabel perancu. Sebuah penelitian yang dikumpulkan oleh Pranita, dkk secara in vitro dari 12 isolat klinis *P. aeruginosa* juga menunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan dalam tingkat sinergisitas antara kombinasi β -laktam - aminoglikosida dan β -laktam - fluorokuinolon, dengan persentase efek sinergis berkisar antara 58% hingga 79%⁽⁴⁾. Ditinjau dari sisi efek samping obat, pemberian amikasin yang merupakan golongan aminoglikosida memiliki efek gangguan vestibuler dan pendengaran, serta nefrotoksitas dengan angka kejadian 1-10%, sehingga pemberian pada pasien usia lanjut perlu pemantauan ketat dan perhitungan dosis yang tepat⁽¹⁹⁾.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Bliziotis, dkk menyatakan bahwa pada pasien dengan infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, pilihan antara terapi β -laktam tunggal dengan terapi kombinasi antara aminoglikosida atau fluorokuinolon tidak mempengaruhi keberhasilan terapi secara signifikan, atau jika ada perbedaan, itu tidak cukup untuk diidentifikasi menggunakan ukuran sampel pada penelitiannya⁽²⁶⁾. Di Indonesia dan di rumah sakit "X" belum ada penelitian yang spesifik dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh dari pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap penurunan leukosit pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO.

SIMPULAN

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa tidak terdapat pengaruh dari pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS & penurunan leukosit pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO di rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 dengan menggunakan statistik setelah mengontrol variabel perancu.

DAFTAR PUSTAKA

1. RS "X". Panduan Penggunaan Antibiotik. 2nd ed. Jakarta: RS "X"; 2017.
2. Irwanto R. Konsep RASPRO: Metode Tataguna Antibiotik Bijak Dalam Rangka Menjalankan Fungsi PPRA di Rumah Sakit.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 63(5):e61-111.
4. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2012. 25(3):450-70.
5. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pneumonia at a single university hospital center in Germany over a 10-year period. *Plos one*. 2015. 10(10).
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia Komuniti*. 2003. 1-24.
7. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia Komuniti edisi II*. 2014. 1-52.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File Jr TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*. 2007.44(Supplement_2):27-72.
9. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019. 200(7):e45-67.
10. Aliberti S, Blasi F, Zanaboni AM, Peyrani P, Tarsia P, Gaito S, Ramirez JA. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2010. 36(1):128-34.

11. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia, Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. 163:1730-54.
12. Widasari N. Pola Derajat Keparahan Pneumonia dan Terapi Antibiotik Empirik pada Pasien Community-acquired Pneumonia (CAP) yang Dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2014.
13. Sari MA, Raveinal R, Noverial N. Derajat Keparahan Pneumonia Komunitas pada Geriatri Berdasarkan Skor CURB-65 di Bangsal Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang Tahun 2016. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018. 7(1):102-7.
14. Center for Research Integrated Development of Tropical Health and Infectious Diseases [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 12]. Available from: http://tropicinfection.ui.ac.id/data/index.php?uPage=dashboard.grafik_det_g&smod=dashboard&sp=public&idpenelitian=8850
15. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012. 67(1):71-9.
16. Mulyana R. Terapi Antibiotika pada Pneumonia Usia Lanjut. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019. 8(1):172-7.
17. Cabre M, Bolivar I, Pera G, Pallares R. Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiology & Infection*. 2004. 132(5):821-9.
18. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013. 68(11):1057-65.
19. Medscape. Amikacin [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/amikin-amikacin-342516>
20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406 Tahun 2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. 2011
21. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Antibiotik Beta-laktam Lain [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/512-sefalosporin-dan-antibiotik-beta-laktam-lainnya/5122>
22. Medscape. Meropenem [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/merrem-iv-meropenem-342565#10>
23. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Kuinolon [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/516-kuinolon>
24. Medscape. Levofloxacin [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/levaquin-levofloxacin-systemic-levofloxacin-342532>
25. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Aminoglikosida [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/514-aminoglikosida>
26. Bliziotis IA, Petrosillo N, Michalopoulos A, Samonis G, Falagas ME. Impact of definitive therapy with beta-lactam monotherapy or combination with an aminoglycoside or a quinolone for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *PLoS One*. 2011. 6(10):e26470.