

Gambaran dan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Dewasa dengan *Community Acquired Pneumonia* di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juni 2017-Mei 2018

¹Dimas Prakoso

²Jimmy Posangi

²Edward Nangoy

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: dimas.prakoso96@gmail.com

Abstract: Irrational utilization of antibiotic led to several burdens for healthcare providers, one of them is antibiotic resistance. Community acquired pneumonia (CAP) has increased mortality rate due to irrational antibiotic utilization. This study was aimed to obtain a general depiction and antibiotic rational utilization quantitatively assessed of CAP in adult patients at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado from June 2017 to May 2018. This was a retrospective descriptive study with a cross sectional design. Samples were 42 patients with CAP obtained by using simple random sampling. The results showed that values of DDD/100 inpatient days were, as follows: beta-lactam (33), macrolides (13.758), and fluoroquinolone (20.072). According to the ratio between estimated DDD value of Prof. Dr. R. D. Kandou and DDD WHO, all prescribed antibiotics had DDD values below or close to the value of DDD WHO. Albeit, there were discrepancies between antibiotic utilization in the field and recommendation of Clinical Practice Guideline of Internal Medicine Department. **Conclusion:** Within the period of June 2017 - May 2018 the most prescribed antibiotic classes for CAP in adult patients at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital were beta-lactam, macrolides, and fluoroquinolone meanwhile the most prescribed antibiotics were ceftriaxone and azithromycin. In general, drug utilization was rational assessed quantitatively by using DDD WHO criteria.

Keywords: antibiotic rationality, CAP, DDD WHO, Prof. Dr. R. D. Kandou

Abstrak: Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat membebani tenaga kesehatan, salah satunya ialah resistensi antibiotik. *Community acquired pneumonia* (CAP) mengalami peningkatan mortalitas tinggi akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran umum dan penilaian rasionalitas secara kuantitatif dari penggunaan antibiotik pada pasien dewasa dengan CAP di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Juni 2017-Mei 2018. Jenis penelitian ialah deskriptif retrospektif dengan desain potong lintang. Sampel sebanyak 41 pasien dewasa dengan CAP diambil dengan *simple random sampling*. Hasil penelitian mendapatkan DDD/100 hari rawat inap penggunaan antibiotik dari tiga golongan antibiotik yaitu beta-lactam (33), makrolida (13,758), dan floroquinolon (20,072). Berdasarkan rasio estimasi DDD di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan DDD WHO seluruh obat yang digunakan masih berada di bawah DDD WHO atau mendekati nilai tersebut. Terdapat perbedaan antara penggunaan antibiotik di lapangan dan rekomendasi dari Panduan Praktek Klinis dari Bagian Ilmu Penyakit Dalam. **Simpulan:** Pada periode Juni 2017 - Mei 2018 golongan antibiotik yang paling banyak diberikan untuk pasien dewasa dengan CAP di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado ialah beta-lactam, diikuti makrolida dan floroquinolon sedangkan antibiotik yang paling banyak diberikan ialah ceftriaxone dan azithromisin. Secara keseluruhan penggunaan obat sudah rasional secara kuantitatif diukur dengan kriteria DDD WHO.

Kata kunci: rasionalitas antibiotik, CAP, DDD WHO, RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Penggunaan obat yang tidak rasional merupakan salah satu masalah utama pada pelayanan kesehatan di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa setengah dari seluruh obat-obatan yang beredar tidak diberikan secara rasional.¹ Penggunaan obat-obatan yang tidak rasional dapat memberikan dampak buruk pada pasien, baik sisi finansial, efek samping, atau bahkan *outcome* dari pasien tersebut.²⁻⁴ Secara khusus, pemberian antibiotik yang tidak rasional memberi beban pada tenaga kesehatan yaitu merupakan penyebab utama terjadinya resistensi antibiotik.²⁻⁸

Penggunaan antibiotik terutama masih tinggi di kawasan Asia Tenggara. Sebuah studi telaah pustaka dari publikasi rasionalitas penggunaan antibiotik tahun 1990-2007 menyimpulkan bahwa dari 151 studi di Asia Tenggara penggunaan antibiotik yang rasional kurang dari 40% pada rumah sakit pemerintah dan kurang dari 30% pada rumah sakit swasta.⁵ Di Indonesia, penggunaan 30-80% dari antibiotik diperkirakan belum rasional; hal ini menyebabkan kasus resistensi seperti *methycillin resistant Staphylo-coccus aureus* (MRSA) dan *Multi-drug resistant tuberculosis*.^{9,10}

Berdasarkan studi yang dilakukan Kementerian Kesehatan RI tahun 2002-2005 dilaporkan bahwa penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap sangat tinggi yaitu sebesar 85%, dan 60% dari antibiotik yang diberikan tidak rasional.¹¹ Beberapa studi lain pada rumah sakit di Indonesia juga melaporkan bahwa pemberian antibiotik belum rasional.¹¹⁻¹⁵ Dua dari studi tersebut membahas khusus mengenai pneumonia. Sebuah studi pada pasien pneumonia di Port Hospital, Jakarta melaporkan dosis antibiotik yang tidak tepat ditemukan pada sefiksime (23,53%) dan gentamisin (33,33%).¹⁴ Studi lainnya pada pasien pneumonia pediatri di rumah sakit Dr. Soetomo melaporkan hanya 32% penggunaan antibiotik yang rasional.¹⁵ MRSA diperkirakan memiliki rerata prevalensi 67,4% pada rumah sakit di Asia, dengan *community acquired pneumonia* akibat MRSA (CAP-MRSA) berkisar 25,5%.¹⁰

Berdasarkan beberapa studi di atas, tampaknya penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia di Indonesia secara umum masih belum rasional, yang berkontribusi terhadap meningkatnya prevalensi pneumonia dengan etiologi MRSA. Walaupun demikian, seluruh studi di atas kebanyakan dilakukan di Jawa dan belum bisa menjadi representasi data untuk Indonesia Timur khususnya Sulawesi Utara. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran rasionalitas pemberian antibiotik pada pasien pneumonia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif dengan desain potong lintang. Evaluasi yang dilakukan menggunakan metode kuantitatif *Defined Daily Dose* (DDD) oleh WHO. Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Populasi penelitian ini yaitu pasien anak di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel menggunakan *simple random sampling*, dan didapatkan sebanyak 41 sampel. Data yang dipergunakan ialah data sekunder yang didapatkan dari catatan rekam medik.

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan aplikasi statistik SPSS versi 24.0 dengan analisis deskriptif untuk mencari distribusi frekuensi.

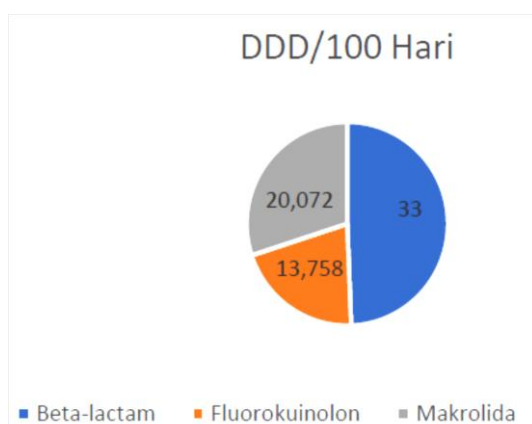
HASIL PENELITIAN DAN BAHASAN

Dari 41 sampel pasien dewasa dengan CAP di Bagian Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, ditemukan penggunaan tiga golongan antibiotik yaitu beta-lactam, makrolida, dan florokuinolon (Tabel 1). Golongan antibiotik dengan DDD/100 hari tertinggi ialah beta-lactam, diikuti oleh makrolida, dan selanjutnya oleh florokuinolon (Gambar 1). Antibiotik cefixime yang diberikan secara injeksi sebanyak 200 mg tidak memiliki nilai DDD WHO dikarenakan tidak ada data indeks DDD pada *database* WHO; antibiotik ini hanya ditemukan pada satu pasien.

Tabel 1. Estimasi DDD RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan DDD WHO

Obat	DDD RS Kandou	DDD WHO	Rasio DDD Kandou:DDD WHO
Ampicillin-Sulbactam oral	1,20	2,00	0,60
Azitromisin oral	0,37	0,50	0,73
Cefixime injeksi*	n/a	n/a	n/a
Ceftriaxone IV	2,68	2,00	1,34
Ciprofloxacin IV	0,53	0,50	1,05
Clindamisin oral	0,60	1,20	0,50
Gentamisin oral	0,04	0,24	0,15
Levofloxacin IV	0,86	0,50	1,72
Meropenem IV	0,20	2,00	0,10

*Cefixime injeksi tidak memiliki nilai indeks WHO sehingga tidak bisa dikonversi menjadi DDD



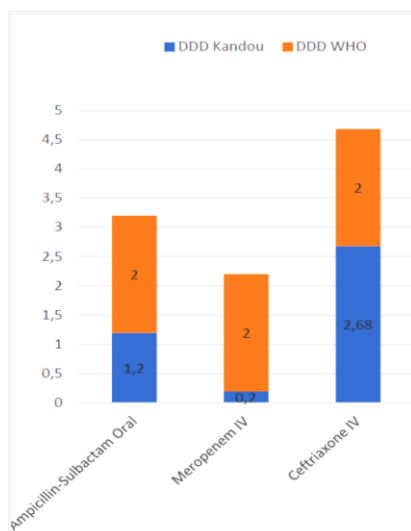
Gambar 1. Perbandingan DDD/100 hari untuk setiap golongan antibiotik

Perbandingan dari estimasi DDD pada RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dengan DDD WHO ialah keseluruhan antibiotik yang ada menunjukkan bahwa umumnya estimasi DDD di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sesuai dengan DDD WHO.

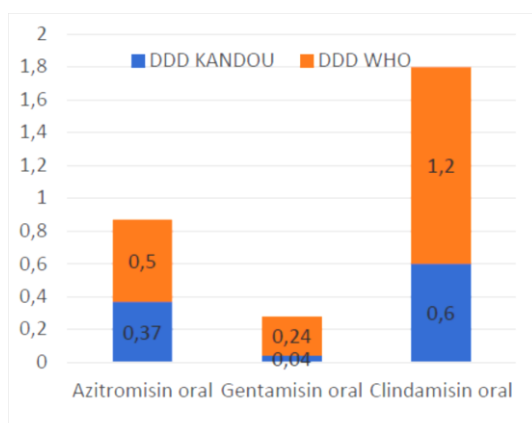
Perbedaan paling besar terlihat pada kelompok fluorokuinolon dengan nilai DDD levofloxacin IV lebih besar dibanding DDD WHO sebesar 1,72. Dari antibiotik beta-lactam yang ada, antibiotik beta-lactam yang melebihi indeks DDD WHO ialah ceftriaxone secara intravena (Gambar 2). Pada kelompok makrolida, seluruh antibiotik yang ada memiliki estimasi DDD di bawah indeks DDD

WHO (Gambar 3).

Pada hasil penelitian ini, sebanyak 32 pasien menerima beta-lactam namun hanya 15 pasien yang menerima beta-lactam dengan makrolida dan sisanya sebanyak 17 pasien hanya menerima mono-terapi beta-lactam. Panduan Praktek Klinis Bagian Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou merekomendasikan pemberian kombinasi beta-lactam dan makrolida. Pemberian kombinasi makrolida pada terapi beta-lactam diperkirakan dapat meningkatkan luaran pasien karena tiga faktor, yaitu spektrum kerja antibiotik yang lebih luas dengan adanya kombinasi dua golongan antibiotik, cara kerja makrolida dan beta-lactam yang saling melengkapi, dan adanya kemampuan imunomodulator dari makrolida. Berdasarkan studi meta analisis dari 16 penelitian dengan metode *cohort* dan total 42.942 pasien, terapi kombinasi makrolida dan beta-lactam menurunkan mortalitas secara bermakna ($P < 0,001$) dibandingkan monoterapi.¹⁶ Studi meta analisis lain dari 28 penelitian dengan hampir 10.000 pasien menyatakan bahwa penggunaan makrolida dalam regimen pengobatan mengurangi tingkat mortalitas secara kasar sebanyak 18% ($P = 0,02$).¹⁷



Gambar 2. Perbandingan estimasi DDD RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan DDD WHO untuk antibiotik beta-lactam



Gambar 3. Perbandingan estimasi DDD RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan DDD WHO untuk antibiotik makrolida

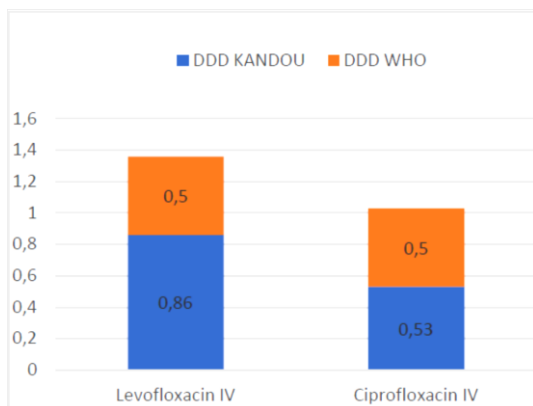
Dibandingkan dengan nilai DDD WHO, yang paling kecil penggunaannya ialah gentamisin dan meropenem. Penggunaan gentamisin dalam pneumonia jarang digunakan karena masih kontroversial dengan adanya laporan efek nefrotoksik yang menyebabkan AKI,^{18,19} Namun sebuah studi *cohort* retrospektif selama 8 tahun di salah satu rumah sakit di Australia yang dipublikasikan tahun 2018 melaporkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara gentamisin dan makrolida lainnya dalam insidensi AKI

($P=0,9$).²⁰ Hanya 1 pasien yang mendapatkan meropenem, berdasarkan panduan penggunaan antibiotika lini I, II, dan II yang dibuat oleh Komite Pengendalian Resistensi Mikroba RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Meropenem merupakan antibiotik lini ketiga dan hanya digunakan untuk bakteri yang menghasilkan enzim *extended spectrum beta-lactamase*, tetapi pada pasien yang mendapatkan meropenem tersebut belum dilakukan kultur bakteri.

Pada penggunaan kombinasi beta-lactam dan makrolida, kombinasi yang paling umum ialah ceftriaxone dan azitromisin. Belum terdapat banyak penelitian yang membandingkan efikasi pilihan obat yang digunakan dalam regimen kombinasi beta-lactam dan makrolida, namun sebuah studi melaporkan bahwa kombinasi ceftriaxone dan azitromisin kurang efektif dalam penanganan CAP untuk *S. aureus* yang belum resisten.²¹

Kedua antibiotik floroquinolon yang digunakan yaitu levofloxacin dan ciprofloxacin memiliki nilai DDD yang melebihi indeks DDD WHO, walaupun pada ciprofloxacin nilainya hampir sama (Gambar 4). Obat yang dimasukkan dalam rekomendasi dari *Infectious Diseases Society of America* dan *American Thoracic Society* (IDSA/ATS) ialah *respiratory fluoroquinolone* berupa levofloxacin, gemifloxacin, dan moxifloxacin, sedangkan ciprofloxacin yang tidak termasuk dalam *respiratory fluoroquinolone* hanya diberikan apabila ada kecurigaan infeksi *P. aeruginosa*.¹⁹ Obat *respiratory fluoroquinolone* yang tersedia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado ialah levofloxacin dan moxifloxacin. Pada penelitian ini obat yang diberikan ialah levofloxacin dan ciprofloxacin. Perbedaan penggunaan floroquinolon antara rekomendasi IDSA/ATS dan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou disebabkan karena perbedaan ketersediaan obat di Indonesia dan Amerika. Dalam rekomendasi IDSA/ATS¹⁹ penggunaan floroquinolon yang berulang dilaporkan dapat menjadi prediktor meningkatnya risiko infeksi bakteri yang

resisten terhadap florokuinolon. Sebuah studi yang meneliti efikasi levofloxacin, ciprofloxacin dan moxifloxacin terhadap *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Stenothrophomonas maltophilia* melaporkan bahwa pada *K. pneumoniae* dan *P. aeruginosa* ciprofloxacin memiliki efikasi paling tinggi, dan moxifloxacin memiliki efikasi paling tinggi pada *S. maltophilia*.²²



Gambar 4. Perbandingan estimasi DDD RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan DDD WHO untuk antibiotik florokuinolon

Dari 25 pasien yang memiliki faktor modifikasi hanya 4 pasien yang menerima pengobatan dengan florokuinolon sedangkan sisanya menerima beta-lactam dan makrolida. Panduan Praktek Klinis Bagian Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou merekomendasikan pemberian kombinasi florokuinolon untuk pasien dengan faktor modifikasi yaitu seperti penyakit jantung, diabetes melitus, keganasan, dll. Rekomendasi tersebut sesuai dengan konsensus panduan penanganan CAP dari IDSA/ATS.¹⁹ Penggunaan florokuinolon pada kelompok pasien dengan faktor modifikasi dikarenakan pasien dengan faktor modifikasi memiliki risiko mengalami infeksi pneumonia yang resisten terhadap beta-lactam sehingga florokuinolon yang memiliki spektrum yang lebih luas dan efektif terhadap patogen atipikal lebih direkomendasikan.^{19,23}

Terdapat satu pasien yang mendapatkan

terapi levofloxacin selama lima hari, namun pengobatannya sempat dihentikan pada hari ketiga. Levofloxacin bersifat *concentration dependent*, sehingga prediktor dari efikasi obat ialah 24-hour AUC/MIC (*Area under the curve 24 jam/ minimum inhibitory concentration*). Dengan berhentinya terapi selama 1 hari, maka kemungkinan terdapat suatu periode dimana nilai AUC/MIC ialah 0 yang memberikan kesempatan bagi bakteri untuk berkembang biak.²⁴

Dari 41 data pasien, hanya 21 yang memiliki durasi pemberian antibiotik selama lima hari atau lebih rendah. Rekomendasi yang diberikan oleh Panduan Praktek Klinis Bagian Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr RD Kandou dalam durasi terapi antibiotik adalah selama lima hari. Berdasarkan panduan penggunaan antibiotika lini I, II, dan II RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou durasi empiris tidak boleh melebihi >72 jam tanpa kultur. IDSA/ATS merekomendasikan hal yang serupa dan terapi antibiotik dapat dihentikan setelah pasien stabil yaitu keadaan afebril selama minimal 48 jam dan tidak terdapat kriteria untuk instabilitas pada CAP lebih dari 1.¹⁹ Sebuah studi uji klinis multisenter yang bersifat *randomized* melaporkan bahwa sebanyak 70,1% dari kelompok intervensi yang membatasi terapi antibiotik selama lima hari tidak memiliki luaran yang lebih buruk dibanding kelompok kontrol.²⁵ Pembatasan durasi terapi yang lebih singkat bertujuan untuk mengurangi insidensi resistensi antibiotik, efek samping, dan biaya.^{19,25}

Dari 20 pasien yang menerima terapi antibiotik berkepanjangan hanya 3 pasien yang diambil sampel untuk kultur, dari 3 pasien tersebut terdapat satu pasien yang pengobatannya tidak diganti dengan terapi definitif sesuai hasil kultur. Berdasarkan IDSA/ATS¹⁹ pemberian antibiotik berkepanjangan direkomendasikan apabila tidak ada respon yang baik terhadap terapi antibiotik atau adanya komplikasi ekstra pulmonal, sehingga terapi antibiotik perlu diteruskan dengan terapi definitif sesuai dengan hasil

kultur. Hal yang sama direkomendasikan pada Panduan Praktek Klinis Bagian Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan Panduan Penggunaan Antibiotika Lini I, II, dan II RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou.

Pasien yang pengobatannya tidak diganti dengan hasil kultur ialah pasien perempuan berusia 63 tahun yang diberikan levofloxacin karena adanya faktor modifikasi kardiovaskuler. Pasien kemudian diambil kultur pada hari ke-5 dan didapatkan bakteri sensitif terhadap doksisisiklin dan minosiklin namun terapi levofloxacin diteruskan sampai hari perawatan ke-9. Berdasarkan rekomendasi IDSA/ATS¹⁹ keuntungan pemberian floroquinolon pada pasien dengan faktor modifikasi ialah karena pasien tersebut lebih cenderung mengalami infeksi bakteri yang resisten terhadap beta-lactam. Pada pasien tersebut, hasil kulturnya ialah sensitifitas terhadap minosiklin dan doksisisiklin yang merupakan golongan tetrasiklin, sehingga setelah hasil kultur sensitifitas tersedia maka pasien tersebut seharusnya mendapat terapi definitif yang sesuai dengan hasil kultur. Terdapat kontroversi mengenai penggunaan floroquinolon pada pasien dengan gangguan kontroversial. Sebuah penelitian oleh Postma et al²⁶ yang merupakan penelitian multisenter dari 6 rumah sakit dengan *cluster sampling* melaporkan bahwa penggunaan floroquinolon memiliki angka kejadian kardiovaskular yang rendah, namun terdapat juga juga sebuah penelitian meta analisis oleh Gorelik et al²⁷ yang mencakup 13 penelitian menyatakan bahwa floroquinolon meningkatkan kejadian aritmia dan mortalitas akibat kardiovaskuler. Menurut pendapat peneliti, hasil dari Gorelik et al²⁷ memiliki nilai keabsahan yang lebih tinggi selain karena meta analisis ini mencakup 13 penelitian lain sedangkan penelitian dari Postma et al²⁶ masih merupakan *pre print*, belum memiliki *peer review*, dan menggunakan analisis *post-hoc* yang berarti pengambilan sampel penelitian tidak disesuaikan dengan metode analisis yang digunakan. Dengan demikian,

pengobatan definitif seharusnya diganti dengan minosiklin atau doksisisiklin. Dua pasien lain yang menerima hasil kultur ialah pasien laki-laki 62 tahun dan perempuan 67 tahun yang tidak ditemukan bakteri hasil kultur, sehingga pengobatan empiris diteruskan; hal ini sesuai dengan Panduan Penggunaan Antibiotika Lini I, II, dan II RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 41 sampel pasien dapat disimpulkan bahwa pada periode Juni 2017 - Mei 2018 golongan antibiotik yang paling banyak diberikan untuk pasien dewasa dengan CAP di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado ialah golongan beta-lactam, diikuti oleh makrolida dan floroquinolon. Antibiotik yang paling banyak diberikan untuk pasien dewasa dengan CAP di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado ialah ceftriaxone dan levofloxacin.

Pada periode Juni 2017 - Mei 2018, secara keseluruhan penggunaan obat sudah rasional secara kuantitatif diukur dengan kriteria DDD WHO dengan peningkatan pada ceftriaxone IV dan levofloxacin IV.

Limitasi penelitian ini ialah kurang besarnya jumlah sampel dan tidak adanya *in depth interview*. Jumlah sampel sebesar 41 hanya dapat memberikan signifikansi sebesar 80%. Tidak terdapatnya *in-depth interview* dengan dokter yang bertugas di lapangan berarti penelitian ini belum memiliki data dari hasil wawancara dokter yang dapat menyingkirkan faktor eksternal dari ketidaksesuaian penggunaan pilihan antibiotik dengan literatur yang ada misalnya kurangnya ketersediaan obat.

SARAN

Disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan *in-depth interview*, serta penelitian analisis mengenai perbedaan dari penggunaan obat di lapangan dan PPK terhadap luaran pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Levy SB.** Antibiotic resistance: the problem intensifies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005; 57:1446-50.
2. **Livermore DM.** Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):11-23.
3. **Harbarth S, Samore MH.** Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:794-801.
4. **Holloway K.** Promoting the Rational Use of Antibiotic. *Regional Health Volume.* 2011;15(1).
5. Antibiotic resistance [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2018 Aug 14]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
6. **Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen J, Klugman K, et al.** Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet.* 2016;387(10014):168-175.
7. **Bisht R, Katiyar A, Singh R, Mittal, P.** Antibiotic resistance-a global issue of concern. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2009;2(2):34-9.
8. **Hadi U, Kuntaman K, Qiptiyah M, Paraton H.** Problem of antibiotic use and antimicrobial resistance in Indonesia: Are we really making progress? *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease.* 2013;4(4):5.
9. **Negara K.** Analisis implementasi kebijakan penggunaan antibiotika rasional untuk mencegah resistensi antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar: Studi kasus infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus. *Jurnal Administrasi Kebijakan Kesehatan.* 2014;1(1):42-50.
10. **Andrajati R, Tilaqza A, Supardi S.** Factors related to rational antibiotic prescriptions in community health centers in Depok City, Indonesia. *Journal of Infection and Public Health.* 2017;10(1):41-8.
11. **Chen M.** Global Plan on Antibiotic Resistance. Geneva: WHO; 2015.
12. **Watkins R, Bonomo R.** Overview: Global and local impact of antibiotic resistance. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2016;30(2):313-322.
13. **Podolsky S.** The Antibiotic Era: Reform, Resistance, and the Pursuit of Rational Antibiotics. Baltimore: John Hopkins University Press, 2015.
14. Rational use of medicines [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2018 Aug 13]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/
15. **Brunton L, Chabner B, Knollman B.** Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed). New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2011
16. Strategies to assess antibiotic uses to drive improvement in hospitals. CDC; 2015
17. **Nie W, Li B, Xiu Q.** β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1441-6.
18. **Sligl W, Asadi L, Eurich D, Tjosvold L, Marrie T, Majumdar S.** Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2014;42(2):420-32.
19. **Nicolau D, Freeman C, Belliveau P, Nightingale C, Ross J, Quintiliani R.** Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):650-5.
20. **Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean, N 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(Suppl2): S27-S72.
21. **Brereton C, Lennon D, Browning S, Dunn E, Ferguson J, Davis J.** Is gentamicin safe and effective for severe community-acquired pneumonia? An 8-year retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51(6):862-6.
22. **So W, Crandon J, Nicolau D.** Poor outcomes of empiric ceftriaxone \pm azithromycin for community-acquired pneumonia caused by methicillin-susceptible Staphylo-

- coccus aureus. Intern Emerg Med. 2015;11(4):545-51.
- 23. Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, Jehl F.** Comparative activity of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* assessed by minimum inhibitory concentrations and time-kill studies. PLOS ONE. 2016;11(6): e0156690.
- 24. Wang C, Lin C, Lin K, Chuang Y, Sheng W.** Comparative outcome analysis of penicillin-based versus fluoroquinolone-based antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. Medicine. 2016; 95(6):e2763.
- 25. Uranga A, España P, Bilbao A, Quintana J, Arriaga I, Intxausti M, et al.** Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia. JAMA Internal Medicine. 2016;176(9):1257.
- 26. Postma D, Spitoni C, van Werkhoven C, van Elden L, Oosterheert J, Bonten M.** Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. [online]. 2017. [cited 2018 Dec 7]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/02/14/108407>
- 27. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, et al.** Fluoroquinolones and cardio-vascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Drug Saf. 2018. doi: 10.1007/s40264-018-0751-2.