

Analisis Minimalisasi Biaya Penggunaan Antibiotik Empirik Pasien Sepsis Sumber Infeksi Pernapasan

Okky S. Purwanti,¹ Rizky Abdulah,¹ Ivan S. Pradipta,¹ Cherry Rahayu²

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang, Indonesia, ²Instalasi Farmasi Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Terapi antibiotik empirik merupakan salah satu penunjang keberhasilan dalam pengobatan sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi antibiotik empirik yang paling efisien secara biaya (*cost minimization*) di antara sefotaksim-eritromisin dan sefotaksim-metronidazol yang digunakan pada sepsis sumber infeksi pernapasan yang dirawat di salah satu rumah sakit di Kota Bandung. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pengumpulan data secara retrospektif tahun 2010–2012. Data diambil dari rekam medis pasien rawat inap sepsis sumber infeksi pernapasan yang mendapat terapi antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol atau sefotaksim-eritromisin dan daftar biaya dari bagian akuntansi rumah sakit. Biaya dihitung dari mulai pasien masuk rumah sakit dengan diagnosis sepsis sumber infeksi pernapasan sampai pasien sembuh dari sepsis. Antibiotik sefotaksim-metronidazol dan sefotaksim-eritromisin diasumsikan memiliki efek yang sebanding. Pasien dengan terapi empirik sefotaksim-metronidazol memiliki waktu tinggal di rumah sakit lebih lama (25 dibanding 11) dan memiliki total biaya rata-rata terapi lebih murah (Rp16.641.112,04 dibandingkan dengan Rp21.641.678,02) daripada pasien dengan terapi empirik sefotaksim-eritromisin. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi antibiotik sefotaksim-metronidazol lebih efisien secara biaya dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-eritromisin.

Kata kunci: Antibiotik empirik, *cost minimization*, eritromisin, metronidazol, sefotaksim, sepsis

Cost Minimization Analysis of Empiric Antibiotic Used by Sepsis Patient Respiratory Infection Source

Abstract

Empirical antibiotics plays an important role in the therapy of sepsis. The aims of this study was to estimate and compare the cost of treating inpatient sepsis with respiratory infection, with cefotaxime-metronidazole or cefotaxime-erythromycin antibiotics. Observational study of cost minimization analysis was conducted by retrospective data from 2010 until 2012. Data were collected from medical records of inpatients sepsis with respiratory infection and received empirical therapy cefotaxime-metronidazole or cefotaxime-erythromycin and treatment's pricelist from department of accounting. Direct medical cost was calculated from empirical antibiotic costs, costs of medical treatment, medical expenses, hospitalization costs, and administrative costs. The study considered the cost from pre-admission because sepsis until the patient was fully recovered of sepsis. Cefotaxime-metronidazole and cefotaxime-erythromycin are assumed to have equivalent efficacy. Patients with empirical cefotaxime-metronidazole were found have longer length of stay (25 versus 11) and average total cost of treatment was cheaper (16.641.112,04 IDR versus 21.641.678,02 IDR). The findings demonstrate that combination of empirical antibiotic of cefotaxime-metronidazole is more efficient than cefotaxime-erythromycin.

Key words: Cost minimizing, cefotaxime, empirical antibiotic erythromycin, metronidazole, sepsis

Korespondensi: Okky S. Purwanti, S.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, email: okkysri@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis merupakan salah satu penyebab terbesar kematian pasien rawat inap di rumah sakit.¹ Terapi antibiotik empirik merupakan salah satu penunjang keberhasilan dalam pengobatan sepsis dan harus segera dimulai dalam 1–2 jam pertama diagnosis sepsis berat ditegakkan sambil menunggu hasil pemeriksaan kultur. Beberapa penelitian menunjukkan keterlambatan pemberian antibiotik empirik pada pasien sepsis yang telah mengalami hipotensi memiliki korelasi dengan penurunan tingkat keberhasilan terapi.² Dellit et al.³ mengemukakan bahwa ketidaktepatan pemberian antibiotik empirik pada pasien sepsis menjadi prediktor bebas yang memengaruhi tingkat kematian di rumah sakit pada kelompok pasien dengan penyakit kritis dan infeksi dapatan komunitas atau infeksi dapatan rumah sakit.

Rekomendasi *The American Thoracic Society* dan *International Diseases Society of America* menyatakan bahwa untuk terapi empirik pasien sepsis yang bersumber infeksi pernapasan dengan menggunakan antibiotik golongan beta laktam (sefotaksim, seftriakson atau ampicilin) yang dikombinasikan dengan golongan makrolida (azitromisin, eritromisin) atau fluorokuinolon untuk pernapasan.⁴ Terapi kombinasi antibiotik beta laktam spektrum luas dengan makrolida diunggulkan pada pasien sepsis yang terinfeksi *Streptococcus pneumoniae*. Selain itu, keunggulan dalam penggunaan terapi kombinasi antibiotik pada pasien sepsis adalah spektrumnya yang luas akan memperkecil potensi resistensi bakteri dan mampu menangani pasien dengan *multi drug resistant* terhadap bakteri patogen seperti *Acinetobacter* dan *Pseudomonas sp.*⁵

Penelitian sebelumnya yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Kota Bandung tahun 2012 menunjukkan bahwa persentase pasien sepsis sumber infeksi pernapasan mencapai 49% dan pemilihan antibiotik empirik untuk

pasien tersebut didasarkan pada *guideline* terapi menurut *American Thoracic Society* dan *Infectious Diseases of America* dengan menggunakan terapi antibiotik golongan beta laktam/sefalosporin yang dikombinasikan dengan golongan makrolida. Pada beberapa pasien digunakan terapi dengan kombinasi betalaktam/sefalosporin dan metronidazol sebagai terapi antibiotik aerob dan anaerob.⁶ Metronidazol masih dijadikan pilihan terapi untuk sepsis karena profil keamanannya dan efek samping yang tidak begitu parah.⁷

Pemilihan terapi empirik bagi pasien sepsis tidak hanya dilihat dari segi efektivitas terapi namun juga perlu disesuaikan dengan kemampuan ekonomi pasien sehingga terapi dapat dilaksanakan secara optimal. Oleh karena itu, untuk mengetahui alternatif terapi antibiotik empirik yang lebih efisien secara biaya antara antibiotik sefotaksim yang dikombinasikan dengan eritromisin atau dikombinasikan dengan metronidazol, perlu dilakukan studi farmakoekonomi khususnya menggunakan analisis minimalisasi biaya. Hasil yang diperoleh, diharapkan dapat menjadi masukan dalam dasar pertimbangan pemilihan terapi antibiotik empirik dalam terapi sepsis sumber infeksi pernapasan di rumah sakit.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Data diambil dari rekam medis yang berasal dari instalasi rekam medis dan daftar biaya terapi yang berasal dari bagian akuntansi rumah sakit tempat penelitian.

Kriteria inklusi subjek penelitian adalah pasien penderita sepsis yang bersumber dari infeksi pernapasan yang berusia 18 hingga 59 tahun. Pasien dirawat inap di rumah sakit di Kota Bandung selama periode 2010–2012. Berdasarkan data rekam medik pasien memperoleh terapi obat antibiotik empirik

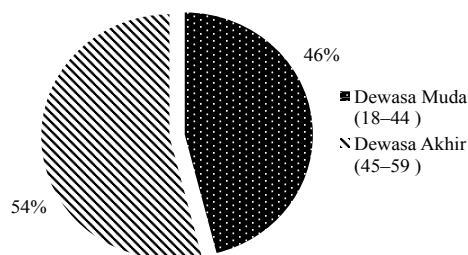
sefotaksim-eritromisin atau obat sefotaksim-metronidazol minimal 3 hari, *outcome* terapi sembuh sepsis (tanda vital normal, balans cairan negatif sekurang-kurangnya 1 hari sejumlah <500 mL, leukosit 4.400–11.300/mm³),⁸ BMI normal (18,5–24,99 kg/m²),⁹ bukan pasien rujukan dari rumah sakit lain. Rekam medis dengan data pasien yang tidak dapat ditelusuri dieksklusikan dari penelitian ini.

Data pasien dikelompokkan berdasarkan komponen variabel biaya medis langsung yang terdiri atas biaya antibiotik empirik, biaya penunjang terapi, biaya tindakan, biaya ruang rawat inap dan administrasi, serta lama rawat. Setelah itu diperoleh total biaya medis langsung setiap pasien dan total biaya medis langsung pasien di setiap kelompok terapi antibiotik empirik. Analisis minimalisasi biaya dilakukan dengan membandingkan total biaya medis langsung rata-rata pasien pada setiap kelompok terapi antibiotik empirik, kemudian hasilnya dianalisis secara statistik dengan metode *t-test student*.

Hasil

Selama periode penelitian (2010–2012), terdapat 7 pasien yang termasuk ke dalam kriteria inklusi dari total keseluruhan 408 rekam medis pasien. Rekam medis pasien yang termasuk kriteria inklusi terdiri atas 2 rekam medis pasien pada kelompok kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol dan 5 rekam medis pasien pada kelompok kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin.

Dari 136 rekam medis pasien sepsis sumber infeksi pernapasan yang dapat ditelusuri, 20 orang pasien menggunakan kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin, 4 orang pasien menggunakan antibiotik sefotaksim-metronidazol, seorang pasien tidak menggunakan antibiotik, dan sisanya menggunakan antibiotik lain.

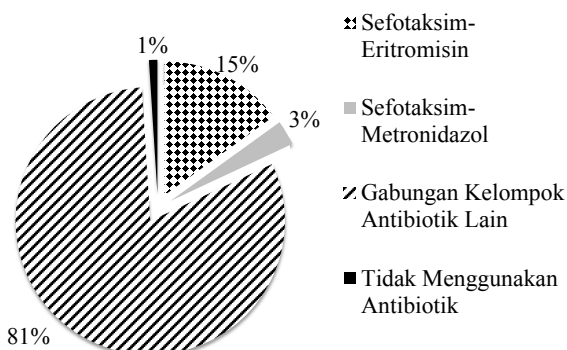


Gambar 1 Distribusi Pasien Sepsis Sumber Infeksi Pernapasan berdasarkan Usia

Kalkulasi biaya seperti biaya penggunaan antibiotik empirik, biaya penunjang, biaya tindakan, biaya rawat inap dan administrasi serta biaya untuk total perawatan diperoleh dari perhitungan nilai total biaya rata-rata tersebut pada setiap pasien. Kalkulasi biaya distandarkan dengan biaya pelayanan kelas II rawat inap rumah sakit tempat penelitian tahun 2012 dengan asumsi tidak ada kenaikan harga dan penurunan daya beli pasien.

Pembahasan

Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di rumah sakit sehingga penatalaksanaan yang baik diperlukan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Penatalaksanaan sepsis dilakukan dengan



Gambar 2 Pola Penggunaan Antibiotik Empirik pada Pasien Sepsis Sumber Infeksi Pernapasan berdasarkan Usia

Tabel 1 Perhitungan Biaya Medis Langsung Kelompok Kombinasi Antibiotik Empirik Sefotaksim-Metronidazol

Pasien	Lama Rawat (hari)	Biaya Langsung				
		Variable Cost (Rp)			Fixed Cost (Rp)	
		Biaya Antibiotik Empirik	Biaya Penunjang	Biaya Tindakan	Biaya Ruang Rawat dan Pendaftaran	Total Biaya Langsung
1	30	4.014.010	6.469.270	25.000	11.532.500	22.040.780
2	19	2.196.900	1.330.300	405.740	7.308.500	11.241.440
Rata-rata	25	3.105.460	3.899.790	215.370	9.420.500	16.641.110

pendekatan terpadu menggabungkan tindakan diagnostik, suportif, dan inisiasi cepat obat antibiotik. Terapi antibiotik empirik harus dimulai dalam 1–2 jam pertama diagnosis sepsis ditegakkan. Keterlambatan inisiasi antibiotik dalam waktu 24 jam berpengaruh besar dengan meningkatnya kematian dalam kurun 28 hari.¹⁰

Penggunaan antibiotik parenteral yang berspektrum luas menjadi pilihan terapi sepsis, khususnya dengan sumber infeksi pernapasan. Sefotaksim merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga yang bekerja menghambat sintesis dinding sel bakteri dan secara *in vitro* sensitif terhadap bakteri gram

negatif serta bakteri yang resisten terhadap sefalosporin generasi pertama dan kedua.¹¹ Penggunaan sefotaksim dalam terapi sepsis infeksi pernapasan dikombinasikan dengan eritromisin yang termasuk antibiotik golongan makrolida. Eritromisin menghambat sintesis protein bakteri dan memengaruhi respons sitokin dan respons inflamasi.¹² Selain itu, sefotaksim juga dapat dikombinasikan dengan metronidazol sebagai terapi bakteri aerob dan anaerob. Metronidazol tereduksi oleh suatu protein transpor dan bagian yang tereduksi itu yang memiliki efek untuk sitotoksik dan efek antimikrob pada bakteri.^{13,14}

Komponen yang signifikan dalam

Tabel 2 Perhitungan Biaya Medis Langsung Kelompok Kombinasi Antibiotik Empirik Sefotaksim-Eritromisin

Pasien	Lama Rawat (hari)	Biaya Langsung				
		Variable Cost (Rp)			Fixed Cost (Rp)	
		Biaya Antibiotik Empirik	Biaya Penunjang	Biaya Tindakan	Biaya Ruang Rawat dan Pendaftaran	Total Biaya Langsung
1	14	444.410	54.334.190	1.080.000	5.388.500	61.247.110
2	12	157.270	7.473.670	105.000	4.620.500	12.356.410
3	13	117.930	7.731.250	2.320.000	5.004.500	15.173.680
4	8	314.480	6.471.340	1.880.000	3.084.500	11.750.320
5	10	353.790	3.394.580	80.000	3.852.500	7.680.870
Rata-rata	11	277.570	15.881.010	1.069.000	4.390.100	21.617.680

Tabel 3 Signifikansi Variabel Biaya Medis Langsung secara Statistik dengan Menggunakan *t-test*

Jenis Biaya	Kelompok Antibiotik Empirik (Rp)		Signifikansi Statistik
	Sefotaksim-Metronidazol	Sefotaksim-Eritromisin	
Biaya antibiotik empirik	3.105.456,00	277.570,00	Tidak signifikan ($P>0,05$)
Biaya penunjang	3.899.786,04	15.881.008,02	Tidak signifikan ($P>0,05$)
Biaya tindakan	215.370,00	1.069.000,00	Tidak signifikan ($P>0,05$)
Biaya rawat dan pendaftaran	9.420.500,00	4.390.100,00	Tidak signifikan ($P>0,05$)
Total biaya medis langsung	16.641.112,04	21.617.678,02	Tidak signifikan ($P>0,05$)

terapi sepsis selain pemilihan obat dan terapi suportif adalah biaya terapi. Selama pasien menderita sepsis, dibutuhkan biaya penggunaan antibiotik empirik, biaya penunjang terapi seperti biaya antibiotik definitif, biaya pengobatan suportif untuk sepsis, biaya terapi diet, pemeriksaan laboratorium; biaya tindakan seperti biaya pemasangan infus, pemasangan *nasogastric tube* (NGT) dan *catheter set*, pemasangan oksigen, pemantauan *central venous pressure* (CVP) dan ganti verban; biaya administrasi dan biaya ruang rawat inap. Komponen biaya tersebut merupakan biaya medis langsung yang berhubungan dengan total biaya perawatan semenjak pasien menderita sepsis hingga sembuh. Biaya yang dihitung hanya biaya yang berhubungan dengan keadaan sepsis pasien, sedangkan biaya terapi yang terkait komorbid pasien dieksklusikan.

Biaya medis langsung untuk kombinasi antibiotik sefotaksim-metronidazol dapat dilihat pada Tabel 1, sedangkan biaya medis langsung kombinasi antibiotik sefotaksim-eritromisin dapat dilihat pada Tabel 2. Pada analisis minimalisasi biaya yang dilakukan pada penelitian ini, variabel biaya yang dapat digunakan adalah *direct medical cost* atau biaya medis langsung karena pengumpulan data dilakukan secara retrospektif. Diperoleh data total biaya perawatan rata-rata per pasien untuk kelompok kombinasi empirik sefotaksim-metronidazol lebih murah

daripada kombinasi sefotaksim-eritromisin. Total biaya perawatan (biaya medis langsung) rata-rata sefotaksim-metronidazol per pasien sebesar Rp16.641.112,04 dengan lama rawat rata-rata 25 hari, sedangkan total biaya perawatan rata-rata sefotaksim-eritromisin per pasien sebesar Rp21.641.678,02 dengan rata-rata lama rawat 11 hari.

Biaya penggunaan antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol rata-rata lebih mahal dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-eritromisin, namun total biaya perawatan kelompok kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol lebih murah dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-eritromisin. Padahal lama rawat pasien dengan antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol lebih lama dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin. Hal ini dikarenakan biaya penunjang dan biaya tindakan per pasien pada kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin lebih mahal dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-metronidazol.

Biaya penunjang dan biaya tindakan yang menyebabkan kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin lebih mahal, yaitu biaya tambahan penunjang transfusi trombosit dan biaya tindakan pemantauan CVP. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin memiliki efek samping trombositopenia yang memerlukan

pemantauan hemodinamik kontinu hingga stabil.¹⁵ Hingga saat ini, penggunaan kombinasi sefotaksim-eritromisin masih tetap digunakan karena efektif dan merupakan terapi rekomendasi dari *American Thoracic Society* dan *Infectious Diseases of America* untuk sepsis sumber infeksi pernapasan dengan pertimbangan bahwa efek samping yang ditimbulkan tidak terlalu berat dan dapat ditangani dengan transfusi trombosit. Kombinasi antibiotik ini disarankan pada pasien rawat inap tanpa komorbid yang parah dan faktor risiko infeksi seperti patogen yang resisten, sedangkan penggunaan kombinasi sefotaksim-metronidazol direkomendasikan oleh *Royal United Hospital Bath*, NHS pada kasus sepsis dapatan komunitas yang belum diketahui penyebabnya.¹⁶

Walaupun total biaya perawatan pasien dengan obat antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol lebih murah dibandingkan dengan sefotaksim-eritromisin, lama rawat pada pasien kelompok terapi obat sefotaksim-metronidazol lebih lama dibandingkan dengan kelompok terapi obat sefotaksim-eritromisin. Hal tersebut menjadi salah satu pertimbangan penggunaan antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin di rumah sakit penelitian. Studi menunjukkan penggunaan eritromisin dapat menurunkan mortalitas pada pasien dengan sepsis berat yang disebabkan oleh *community acute pneumonia* (CAP) dengan mekanisme antibakterial yang sinergis, cakupan patogen yang luas, dan efek imunomodulator yang dimiliki eritromisin. Obat eritromisin ini akan memengaruhi respons sitokin dan respons inflamasi pada tingkat yang berbeda.¹⁷

Terapi antibiotik empirik obat sefotaksim-metronidazol dapat dipilih untuk tujuan menggabungkan efek antibakteri spektrum luas dari sefotaksim dengan efek antibakteri anaerob yang dimiliki metronidazol dengan total biaya perawatan lebih terjangkau jika dibandingkan dengan terapi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin. Sampai

saat ini penggunaan sefotaksim yang dikombinasikan dengan eritromisin lebih diunggulkan daripada dengan metronidazol karena efek imunomodulasi eritromisin dalam meregulasi pelekatan leukosit dan penghambatan produksi sitokin inflamasi. Martin et al.¹⁸ melaporkan bahwa terapi dengan makrolida dapat menurunkan tingkat kematian khususnya pada kasus infeksi pernapasan dengan pemantauan terapi yang optimal.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dari 7 total rekam medis pasien dewasa yang didiagnosis sepsis dengan sumber infeksi pernapasan dan sembuh, yang dirawat di salah satu rumah sakit di Kota Bandung pada periode 2010–2012, total biaya perawatan rata-rata untuk kelompok kombinasi obat antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol Rp16.641.112,04 dengan rata-rata lama rawat 25 hari, sedangkan total biaya perawatan rata-rata kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin Rp21.641.678,02 dengan rata-rata lama rawat 11 hari. Dapat disimpulkan pada pasien sepsis yang sembuh, total biaya perawatan kelompok kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-metronidazol lebih murah (efisien) walaupun lama rawatnya lebih lama dibandingkan dengan kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin

Daftar Pustaka

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17–60. doi: 10.1007/s00134-008-1040-9
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration

- of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP. Infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159–177. doi:10.1086/510393
 4. Mandell L, Richard W, Antonio A, John G, Douglas C, Nathan C, 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):27–72. doi:10.1086/511159
 5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
 6. Sodik DC, Pradipta IS, Lestari K. Pola penggunaan antibiotik dan pola kuman pada pasien sepsis rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung (skripsi). Jatinangor: Universitas Padjadjaran; 2012.
 7. Lofmark S, Edlund C, Nord C. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Crit Care Med.* 2010;50:16–23.
 8. Subagyo D. Balans cairan, interferon-gamma, interleukin-12 dan tumor necrosis factor sebagai faktor prediksi kesembuhan pada sepsis berat. *Sains Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan.* 2012;4(1):13–22.
 9. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004; 363(9403):157–163. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3
 10. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adult with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;171: 388–416. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST
 11. Van Zanten ARH, Oudijk M, Nohlmans-Paulssen MKE, Van der Meer YG, Girbes ARJ, Polderman KH. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/ pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *Brit J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):100–9. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02730.x
 12. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Resp J.* 2009;33: 153–9. doi:10.1183/09031936.00054108
 13. Sóki J, Gal M, Brazier JS, Rotimi VO, Urbán, E, Nagy E, et al. Molecular investigation of genetic elements contributing to metronidazole resistance in bacteroides strains. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(2): 212–20. doi:10.1093/jac/dki443
 14. Zullo A, Perna F, Hassan C, Ricci C, Saracino I, Morini S, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Alimentary Pharmacol Ther.* 2007; 25(12): 1429–34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03331.x
 15. Purwanti OS, Sinuraya RK, Pradipta IS,

- Abdulah R. Analisis minimalisasi biaya antibiotik pasien sepsis salah satu rumah sakit Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2013;2(1):18–27.
16. Chin TL, Mayer R, Fletcher W. Guideline for empirical treatment of infections in adults. Royal United Hospital Bath NHS Trust. 2013:1–26.
17. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer, GW, Wunderink RG, Anzueto A. Macrolides in severe community-acquired pneumonia and sepsis. Dalam: Rello J, Restrepo MI. (penyunting) *Sepsis: new strategies for management*. Jerman: Springer; 2008.
18. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intens Care Med*. 2010;6:612–20.