

Analisis Minimalisasi Biaya Antibiotik Pasien Sepsis Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung

Okky S. Purwanti¹, Rano K. Sinuraya², Ivan S. Pradipta¹, Rizky Abdulah¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Terapi antibiotik empirik merupakan salah satu komponen penunjang keberhasilan terapi sepsis, khususnya sepsis sumber infeksi pernapasan. Ketidaktepatan pemilihan terapi antibiotik empirik akan menimbulkan dampak buruk berupa munculnya resistensi bakteri terhadap antibiotik, perawatan pasien menjadi lebih lama, kematian, biaya pengobatan menjadi lebih mahal dan bagi rumah sakit akan menurunkan kualitas pelayanan rumah sakit bersangkutan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kelompok kombinasi antibiotik empirik yang paling efisien secara biaya yang digunakan pada pasien sepsis sumber infeksi pernapasan yang dirawat di salah satu rumah sakit di Kota Bandung periode tahun 2010–2012. Penelitian ini merupakan studi observasional analisis dengan pengumpulan data secara retrospektif. Data diambil dari rekam medis pasien rawat inap sepsis sumber infeksi pernapasan dan mendapat terapi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin. Komponen biaya yang dikumpulkan meliputi biaya antibiotik empirik, biaya tindakan, biaya penunjang, biaya rawat inap, dan biaya administrasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa total biaya perawatan kombinasi antibiotik seftazidim-levofloksasin sebesar Rp 12.751.082,49 dan kombinasi sefotaksim-eritromisin sebesar Rp 21.641.678,02. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kombinasi antibiotik seftazidim-levofloksasin lebih efisien dibanding kombinasi sefotaksim-eritromisin.

Kata kunci: Antibiotik empirik, infeksi pernapasan, minimalisasi biaya, farmakoekonomi, sepsis

Cost Minimization Analysis of Antibiotic Used by Sepsis Patients at a Hospital in Bandung

Abstract

Empirical therapy is one of the important supporting therapies for successful sepsis management including, sepsis with respiratory infection. Inappropriate empirical antibiotic therapy leads to resistance of antibiotics which results increases length of stay, mortality and subsequently higher the cost of health-care and decreases the quality of hospital's service. This study's objective was to determine which the antibiotic combination group used for the treatment of sepsis with respiratory infection is the most efficient in cost minimization at a hospital in Bandung. Observational analytical study is conducted by retrospective data. Data were collected from medical record of inpatients sepsis with respiratory infection who received empirical antibiotic therapy of ceftazidime-levofloxacin or cefotaxime-erythromycin. Direct medical cost were calculated from empirical antibiotic costs, costs of medical treatment, medical expenses, hospitalization costs, and administrative costs. The results showed that total cost of the combination of ceftazidime-levofloxacin is 12,751,082,49 IDR and cefotaxime-erythromycin is 21,641,678,02 IDR. It can be conclude that the combination of ceftazidime-levofloxacin is more efficient than cefotaxime-erythromycin.

Key words: Empirical antibiotics, respiratory infection, cost minimization, pharmacoeconomy, sepsis

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

Pendahuluan

Sepsis merupakan salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia. Sebanyak 13 juta orang mengalami sepsis tiap tahunnya dan sebanyak empat juta orang meninggal karenanya.¹ Sumber infeksi sepsis terbesar berasal dari saluran pernapasan dengan penyebab umum berupa pneumonia nosokomial (*Hospital Acquired Pneumonia/HAP*) dan pneumonia komunitas (*Community-Acquired Pneumonia/CAP*). Penyakit ini umumnya disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* atau *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA).^{2,3}

Terapi antibiotik merupakan satu komponen penunjang keberhasilan dalam pengobatan sepsis. Ketidaktepatan terapi antibiotik akan menimbulkan dampak buruk berupa munculnya resistensi bakteri terhadap antibiotik sehingga perawatan pasien menjadi lebih lama, biaya pengobatan menjadi lebih mahal, dan akan menurunkan kualitas pelayanan rumah sakit tempat perawatan terhadap pasien.^{4,5} Pengetahuan mengenai pembiayaan kesehatan dan pembiayaan obat dalam konsep farmakoekonomi yang dilandasi oleh pengetahuan makro dan mikro ekonomi farmasi memiliki peranan penting dalam pemilihan obat yang terjangkau dan memberikan hasil terapi yang optimal.⁶

Idealnya setiap rumah sakit dan ICU memiliki antibiogram yang selalu diperbaharui untuk menentukan terapi antibiotik empirik sesuai pola kuman yang ada.^{7,8} *Guideline* yang digunakan oleh rumah sakit tempat penelitian adalah terapi *American Thoracic Society dan Infectious Diseases of America* untuk penanganan pasien sepsis dengan sumber infeksi pernapasan. Berdasarkan *guideline* tersebut kombinasi antibiotik empirik yang paling banyak digunakan di rumah sakit tempat penelitian sebagai terapi penanganan sepsis dengan sumber infeksi pernapasan selama tahun 2011 adalah kombinasi sefotaksim-eritromisin dan seftazidim-levofloksasin.^{3,9,10} Kedua kombina-

si tersebut memiliki kemampuan melawan penyebab utama pneumonia dapatan komunitas yang mencakup *drug resistant streptococcus pneumonia*.^{11,12,13,14} Terapi kombinasi antibiotik tersebut akan bekerja pada dua target yang berbeda pada bakteri yaitu dinding sel oleh antibiotik β -laktam dan inhibisi sintesis protein oleh makrolida atau levofloksasin yang menghambat enzim DNA-gyrase. Fluoroquinolon diketahui dapat melawan bakteri patogen dalam jumlah banyak dalam waktu yang singkat sehingga dihasilkan juga berbagai komponen intraseluler yang terlibat dalam proses inflamasi.¹⁵ Makrolida menurunkan pelepasan interleukin-8 dan *tumor necrosis factor- α* serta menurunkan ikatan *Streptococcus pneumonia* pada sel epitel saluran pernapasan dan memiliki sifat immunomodulator.¹⁶ Oleh karena itu, penelitian ini melakukan pengkajian mengenai terapi kombinasi antibiotik empirik yang memiliki biaya terendah dengan asumsi *outcome* yang sama (*cost minimization analysis*) pada pasien sepsis dengan sumber infeksi pernapasan.

Metode

Penelitian ini merupakan analisis observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Pengambilan data dilakukan di bagian rekam medis, akuntansi, instalasi gizi dan instalasi farmasi rumah sakit tempat penelitian. Populasi penelitian ini terdiri atas:

1. Populasi target adalah pasien dewasa yang didiagnosis sepsis yang dirawat inap.
2. Populasi terjangkau adalah pasien dewasa rawat inap yang didiagnosis sepsis sumber infeksi pernapasan yang mendapat terapi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin minimal tiga hari pada periode 2010–2012. Kriteria subjek penelitian yang digunakan meliputi:

1. Kriteria Inklusi
 - a. Pasien yang didiagnosis sepsis dengan

sumber infeksi pernapasan.

- b. Pasien dewasa usia 18–59 tahun.
 - c. Pasien yang dirawat inap periode 2010–2012.
 - d. Pasien sepsis yang diberi terapi dengan antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin minimal tiga hari.
 - e. Pasien sepsis dengan *outcome* sembuh.
 - f. Pasien dengan *Body Mass Index* (BMI) normal.
 - g. Pasien dengan data medis lengkap.
2. Kriteria Eksklusi
 - a. Pasien sepsis meninggal atau dipulangkan karena sepsis tidak teratasi.
 - b. Pasien sepsis rujukan rumah sakit lain.
 - c. Pasien sepsis yang diberi terapi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin kurang dari tiga hari.

Data penelitian meliputi:

1. Data karakteristik pasien meliputi nomor rekam medis, jenis kelamin, umur, dan kejadian sepsis.
2. Data klinis pasien meliputi diagnosis sepsis sumber infeksi pernapasan dan lama rawat inap.
3. Data penggunaan antibiotik empirik yang digunakan selama sepsis meliputi jenis, dosis, interval pemberian dan cara pemberian.
4. Data mengenai biaya keseluruhan meliputi biaya antibiotik selama sepsis, alat kesehatan lain yang berhubungan dengan antibiotik empirik selama sepsis, biaya terapi penunjang, biaya laboratorium penunjang, biaya *adverse effect* akibat penggunaan antibiotik, jasa dokter, jasa perawat, biaya rawat inap, administrasi.

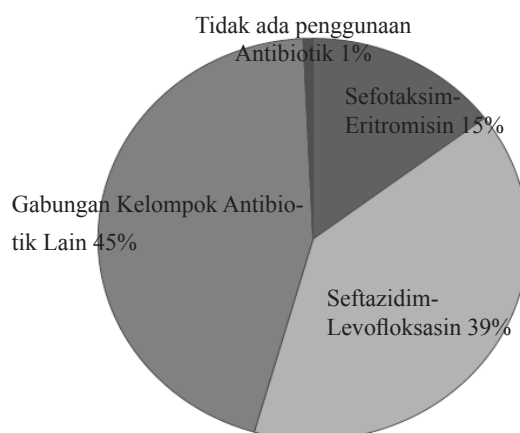
Selanjutnya, data diolah secara farmakoekonomi sehingga diperoleh hasil *cost minimization analysis* penggunaan terapi seftazidim-levofloksasin, sefotaksim-eritromisin dan total biaya perawatan pada pasien sepsis sumber infeksi pernapasan.

Hasil

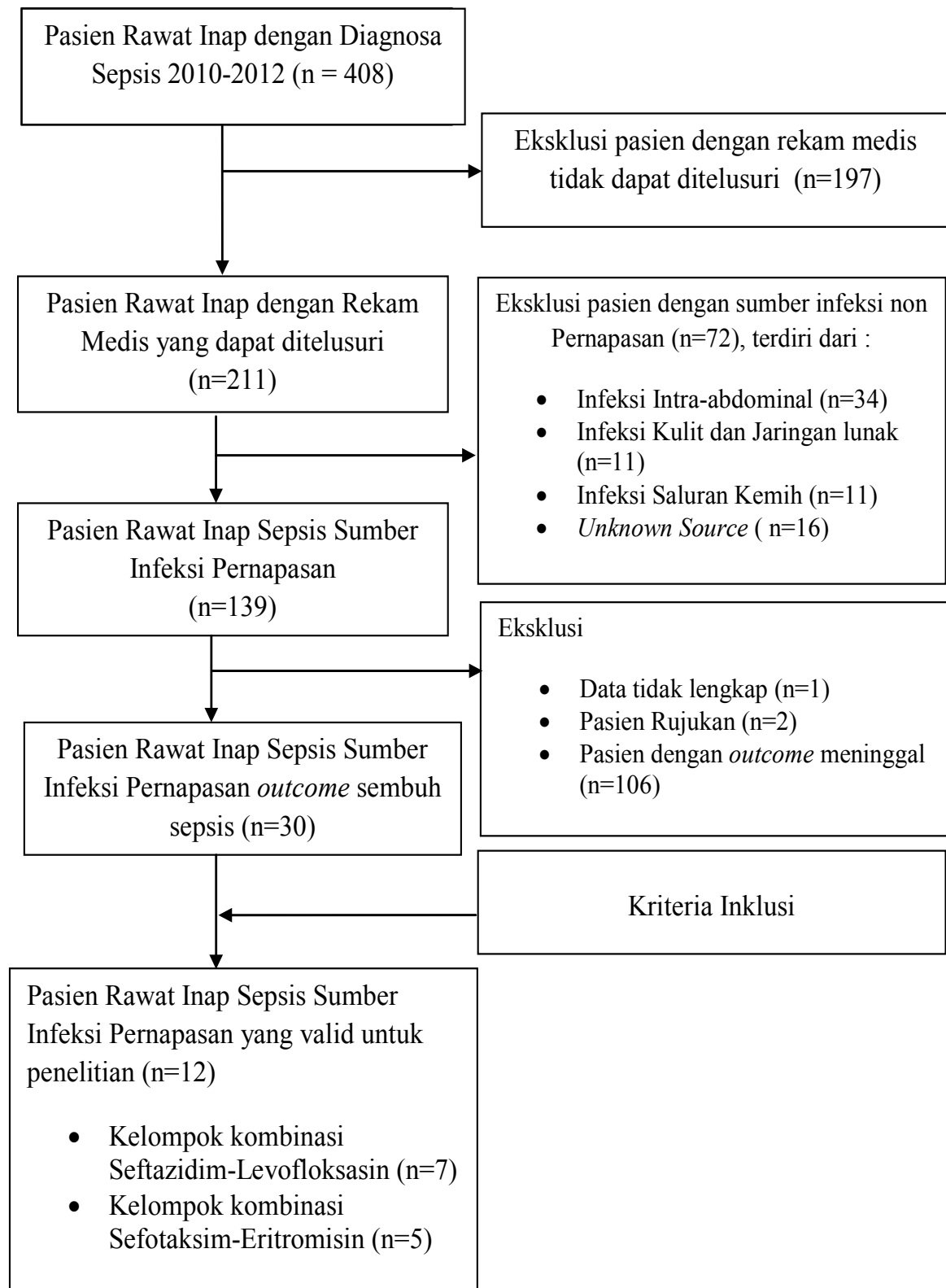
Karakteristik Populasi Penelitian

Data pasien sepsis yang diperoleh pada tahun 2010 sebanyak 107 pasien, tahun 2011 sebanyak 121 pasien, dan tahun 2012 sebanyak 180 pasien, sehingga total populasi pasien sepsis tahun 2010–2012 sebanyak 408 pasien. Berdasarkan jumlah tersebut, rekam medis yang dapat ditelusuri sebanyak 211 rekam medis dengan 139 pasien terdiagnosa sepsis sumber infeksi pernapasan. Hasil pengolahan data menunjukkan bahwa terdapat 12 pasien dewasa terdiri dari 7 pasien kelompok terapi empirik seftazidim-levofloksasin dan 5 pasien kelompok terapi sefotaksim-eritromisin yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Populasi pasien sepsis dengan sumber infeksi pernapasan didominasi oleh perempuan (51%) sedangkan insidensi sepsis sumber infeksi pernapasan didominasi oleh usia dewasa akhir (54%).

Distribusi antibiotik yang digunakan paling banyak adalah kombinasi antara seftazidim-levofloksasin serta kombinasi sefotaksim-eritromisin sedangkan 45% antibiotik lain merupakan gabungan dari beberapa kombinasi antibiotik lain yang digunakan sebagai antibiotik empirik.

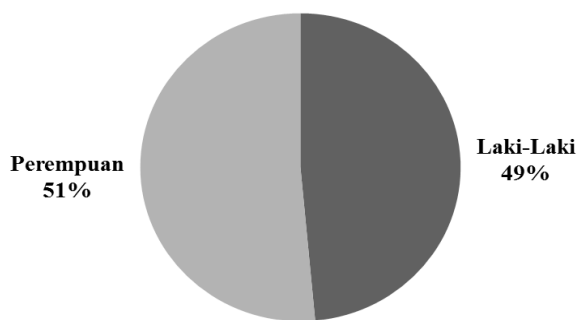


Gambar 1 Persentase pola penggunaan antibiotik empirik pada pasien sepsis sumber infeksi pernapasan 2010–2012

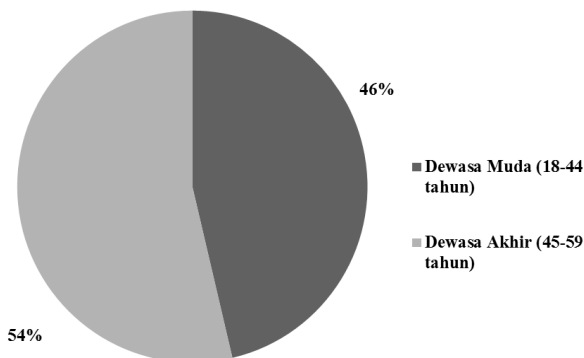


Gambar 2 Diagram alur pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian

Populasi pasien sepsis dengan sumber infeksi pernapasan didominasi oleh perempuan (51%) sedangkan insidensi sepsis sumber infeksi pernapasan didominasi oleh usia dewasa akhir (54%).



Gambar 3. Persentase pasien sepsis sumberinfeksi pernapasan di instalasi rawat inap rumah sakit tempat penelitian periode 2010–2012 berdasarkan jenis kelamin



Gambar 4. Persentase pasien sepsis sumber infeksi pernapasan di instalasi rawat inap rumah sakit tempat penelitian periode 2010–2012 berdasarkan umur

Dosis dan interval pemberian antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin dan kombinasi seftaksim-eritromisin masih dibawah dosis maksimal masing-masing obat. Sefo-

taksim diberikan 3 g/hari (dosis maksimal 12 g/hari) secara parenteral dan seftazidim diberikan 3 g/hari (dosis maksimal 6 g/hari) secara parenteral sedangkan levofloksasin diberikan 750 mg/hari secara peroral atau parenteral dan eritromisin 2 g/hari secara peroral. Peresepan dosis yang masih berada dalam rentang dibawah dosis maksimal masih diperbolehkan dan tidak termasuk kategori *off-labeling drugs* pada terapi sepsis.

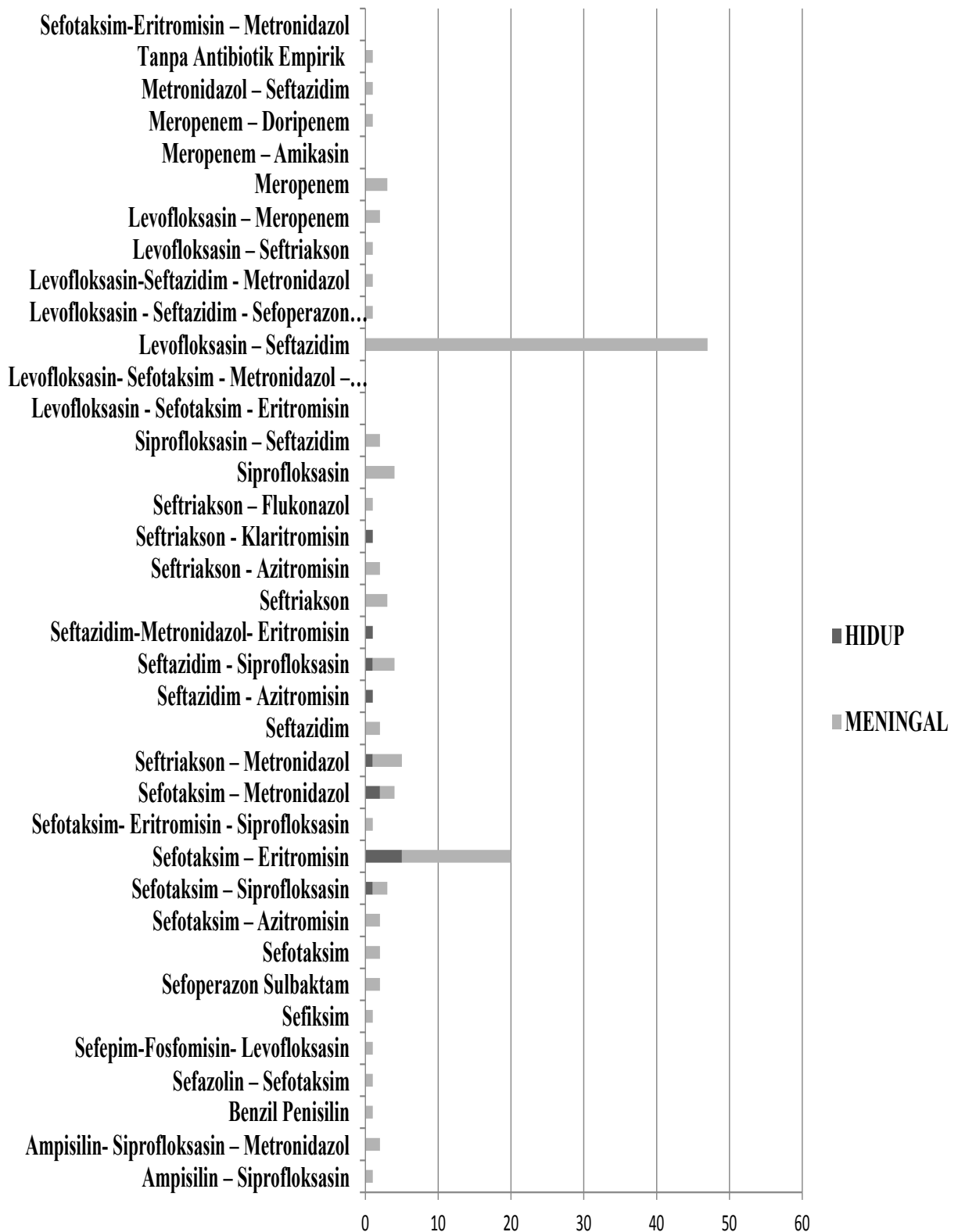
Perhitungan Biaya dan Analisis Minimalisasi Biaya

Data biaya seperti penggunaan antibiotik empirik, penunjang, tindakan, rawat inap dan administrasi serta biaya total perawatan didapat dari perhitungan rata-rata total biaya tersebut per pasien. Perhitungan biaya dilakukan dengan asumsi tidak ada kenaikan harga dan penurunan daya beli pasien. Hasil perhitungan biaya tercantum pada Tabel 1 dan 2.

Pembahasan

Beragamnya pilihan alternatif antibiotik empirik yang digunakan dalam terapi sepsis khususnya dengan sumber infeksi pernapasan, menjadikan sisi ekonomi sebagai salah satu pertimbangan dalam memilih terapi yang tepat namun sesuai dengan kemampuan pasien. Lorgelly *et al.*, mengkaji analisis minimalisasi biaya penggunaan antibiotik pada pasien pediatrik yang didiagnosis infeksi pernapasan dapatkan komunitas dan hasil studinya menunjukkan bahwa terapi antibiotik *benzyl penicillin* secara parenteral lebih mahal dibandingkan terapi dengan amoksisilin oral karena adanya perbedaan waktu lama rawat selama menggunakan kedua terapi tersebut.

Pada penelitian ini dikaji *cost minimization* penggunaan antibiotik empirik seftaksim-eritromisin dan seftazidim-levofloksasin pada pasien sepsis dewasa dengan sumber infeksi pernapasan. Hasil pengolahan data menunjukkan perempuan dan usia dewasa akhir mendo-



Gambar 5 Distribusi antibiotik empirik pasien sepsis sumber infeksi pernapasan di rumah sakit tempat penelitian

Tabel 1 Perhitungan analisis minimalisasi biaya kelompok kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin

No	LOS	Variable Cost (Rp)			Fixed Cost (Rp)	Biaya Total (Rp)
		Biaya Antibiotik Empirik	Biaya Penunjang	Biaya Tindakan	Biaya Rawat Inap dan Administrasi	
1	13	938,728,00	5.169.472,09	865.000,00	5.004.500,00	11.977.700,09
2	7	817.376,00	1.753.988,13	1.360.000,00	2.700.500,00	6.631.864,13
3	17	2.171.168,00	4.791.972,31	385.000,00	6.540.500,00	13.888.640,31
4	16	2.171.168,00	4.824.824,35	185.000,00	6.156.500,00	13.337.492,35
5	6	814.188,0	4.152.566,11	65.000,00	2.316.500,00	7.348.254,11
6	4	542.792,00	2.578.432,09	105.000,00	1.548.500,00	4.774.724,09
7	18	3.120.120,00	20.294.282,33	960.000,00	6.924.500,00	31.298.902,33
$\bar{x}$	12	1.510.791,43	6.223.648,20	560.714,29	4.455.928,57	12.751.082,49

Keterangan: LOS: *Length of Stay*/Lama rawat**Tabel 2** Perhitungan analisis minimalisasi biaya kelompok kombinasi antibiotik empirik seftaksim-eritromisin

No	LOS	Variable Cost (Rp)			Fixed Cost (Rp)	Biaya Total (Rp)
		Biaya Antibiotik Empirik	Biaya Penunjang	Biaya Tindakan	Biaya Rawat Inap dan Administrasi	
1	14	444.410,00	54.334.198,50	1.080.000,00	5.388.500,00	61.247.108,50
2	12	157.240,00	7.473.671,00	105.000,00	4.620.500,00	12.356.411,00
3	13	117.930,00	7.731.252,24	2.320.000,00	5.004.500,00	15.173.682,24
4	8	314.480,00	6.471.336,15	1.880.000,00	3.084.500,00	11.750.316,15
5	10	353.790,00	3.394.582,20	80.000,00	3.852.500,00	7.680.872,20
$\bar{x}$	11	277.570,00	15.881.008,02	1.093.000,00	4.390.100,00	21.641.678,02

Keterangan: LOS: *Length of Stay*/Lama rawat

minasi tingkat kejadian sepsis dengan sumber infeksi pernapasan. Pengaruh jenis kelamin terhadap perkembangan sepsis masih belum diketahui secara pasti. Dalam studi yang dilakukan oleh Adrie *et al.*, perbedaan jenis kela-

min yang memengaruhi respon imun terhadap sepsis terjadi pada pasien usia 50 tahun keatas, tetapi pada usia 50 tahun ke bawah tidak ada perbedaan respon imun secara signifikan antara laki-laki dan perempuan.^{3,18} Sedangkan

tingginya insidensi sepsis pada pasien dewasa akhir yang berumur 45–59 tahun dikarenakan faktor penuaan menjadi salah satu prognosis yang berpengaruh pada perkembangan sepsis. Hal ini disebabkan karena fungsi fisiologis tubuh serta sistem imun cenderung menurun dan munculnya berbagai komplikasi penyakit serta kerusakan organ yang meningkatkan risiko terjadinya sepsis lebih tinggi bahkan hingga kematian.^{19,20}

Berdasarkan gambaran penggunaan antibiotik empirik pada kejadian sepsis sumber infeksi pernapasan, tingkat kesembuhan sepsis dan penggunaan antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin dan seftazidim-levofloksasin lebih tinggi dibanding kelompok antibiotik yang lain. Kedua kelompok terapi ini juga mendominasi dalam terapi empirik sepsis sumber infeksi pernapasan. Hal ini disebabkan karena kedua kombinasi antibiotik tersebut bekerja secara sinergis serta memiliki spektrum antibakteri yang luas. Antibiotik levofloksasin, sefotaksim dan seftazidim diberikan melalui rute parenteral sedangkan eritromisin diberikan per oral karena pada rute pemberian tersebut antibiotik ini memiliki onset cepat menuju sistemik.²¹

Berdasarkan hasil penghitungan analisis minimalisasi biaya, diperoleh bahwa rata-rata total biaya perawatan per pasien kelompok kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin lebih rendah dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-eritromisin. Rata-rata total biaya perawatan kombinasi seftazidim-levofloksasin per pasien sebesar Rp 12.751.108,50 sedangkan sefotaksim-eritromisin sebesar Rp 21.641.678,02. Perbedaan rata-rata total biaya perawatan tersebut dikarenakan adanya perbedaan terapi penunjang dan tindakan yang dibutuhkan oleh kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin yaitu transfusi trombosit dan tindakan *Central Venous Pressure* (CVP) yang frekuensinya lebih banyak dibandingkan pada pasien kelompok kombinasi seftazidim-levofloksasin.

Hal ini dikarenakan pada kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin, 60% pasien mengalami trombositopenia yaitu jumlah trombosit kurang dari 100000 per μL ²², dengan 20% pasien memerlukan transfusi trombosit karena jumlah trombosit kurang dari 50000 per μL dan jika tidak dilakukan transfusi trombosit maka risiko pendarahan spontan akan meningkat.²³ Kelompok kombinasi antibiotik ini merupakan obat penginduksi trombositopenia. Eritromisin dan hampir semua generasi ketiga sefalosporin merupakan obat penginduksi trombositopenia dengan mekanisme *hapten-dependent antibody*. Antibiotik tersebut akan berikatan secara kovalen pada trombosit dan menginduksi *drug specific immune response* sehingga kompleks tadi akan dihancurkan oleh sistem imun yang menyebabkan terjadinya trombositopenia.^{24,25} Selain itu, sepsis pada umumnya berkaitan dengan kejadian trombositopenia.²⁶ Oleh karena itu, penurunan kadar trombosit pada pasien kelompok kombinasi antibiotik sefotaksim-eritromisin lebih signifikan dibandingkan dengan kelompok kombinasi seftazidim-levofloksasin.

Pasien dengan kelompok kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin, penggunaan alat CVP untuk monitor tekanan sentral lebih lama dibandingkan kelompok terapi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin. Hal ini dikarenakan perlunya dilakukan pemantauan hemodinamik yang kontinu karena efek trombositopenia dari kombinasi antibiotik sefotaksim-eritromisin sehingga tingkat mortalitas pasien dapat dikurangi dibandingkan pasien tanpa pemantauan hemodinamik.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa rata-rata total biaya perawatan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin sebesar Rp 12.751.082,49 sedangkan rata-rata total biaya perawatan

kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin sebesar Rp 21.641.678,02. Pada pasien sepsis yang sembuh, total biaya perawatan kelompok kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin lebih murah dibandingkan kelompok kombinasi sefotaksim-eritromisin.

Daftar Pustaka

1. Levy M. Introduction In: R. Daniels dan T. Nurbeam (eds) ABC of sepsis. Wiley-Blackwell: Chichester. 2010.
2. Suharjo JB, Cahyono J. Terapi antibiotik empiris pada pasien sepsis berdasarkan organ terinfeksi. Dextra Medica, 2007, 20: 85–90.
3. Sodik DC, Pradipta IS, Lestari K. Pola penggunaan antibiotik dan pola kuman pada pasien sepsis rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung (skripsi). Sumedang: Universitas Padjadjaran. 2012.
4. Bathoorn E, Hetem DJ, Alphenaar J, Kusters JG, Bonten MJ. Emergence of high-level mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci associated with increased short-term mupirocin use. Journal of Clinical Microbiology, 2012, 50(9): 2947–2950.
5. Goldman MP, Nair R. Antibacterial treatment strategies in hospitalized patients: what role for pharmacoeconomics?. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2007, 74: 38–47.
6. Pane AH. Reprofesionalisasi Farmasis. Makalah Seminar Regional Pharmaceutical Care: Idealisme Versus Realita IPHW. Jakarta. 2003.
7. Afsharpaiman S, Torkaman M, Saburi A, Farzaampur A, Amirsalari S, Kavehmanesh Z. Trends in incidence of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents in two neonatal intensive care units in Tehrab, I.R Iran. Journal of Clinical Neonatology, 2012, 1(3): 124–130.
8. Yasin RM, Zin NM, Hussin A, Nawi SH, Hanapia SM, Wahab ZA, et al. Current trend of pneumococcal serotypes distribution and antibiotic susceptibility pattern in Malaysia hospital. Vaccine, 2011, 29(34): 5688–5693.
9. 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. Clinical Infectious Disease, 2007, 44 (Suppl 2): 27–72.
10. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adult with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005, 171: 388–416.
11. Tao LL, Hu BJ, He LX, Wei L, Xie MM, Wang BQ, et al. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. Chinese Medical Journal (Engl), 2012, 125(7): 2967–2972.
12. Jenkins TC, Sakai J, Knepper BC, Swartwood CJ, Haukoos JS, Long JA, Price CS, Burman WJ. Risk factor for drug-resistance Streptococcus pneumoniae and antibiotic prescribing practices in outpatient community-acquired pneumonia. Academic Emergency Medicine, 2012, 19(6): 703–706.
13. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37: 1405–1433.
14. Jinno S, Jacobs MR. Pneumonia due to drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Current Infectious Disease Reports, 2012, 14(3): 292–299.
15. Weiss K and Tillotson. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired

- pneumonia. *Chest*, 2005, 128(2): 940–946.
16. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Anzueto A, Coalson JJ. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *European Respiratory Journal*, 2009, 33: 153–159.
 17. Lorgelly PK, Atkinson M, Lakhanpaul M *et al*. Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: a cost minimisation analysis. *European Respiratory Journal*, 2009, 35: 858–64.
 18. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C *et al*. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest*, 2007, 132: 1766–179.
 19. Iwashyna TJ, Netzer G, Langa KM, Cigolle C. Spurious inferences about long-term outcomes: the case of severe sepsis and geriatric condition. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 2012, 185(8): 835–841.
 20. Harbath S, Garbino J, Puqin, Romand JA, Lew D, Pitter D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *American Journal of Medicine*, 2003, 115: 529–534.
 21. Gunawan GS, Nafrialdi R, Elysabeth. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta. 2008.
 22. Hui P, Cook JD, Lim W, Fraser G, Arnold D. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*, 2011, 139: 271–278.
 23. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions 2003. *British Journal of Haematology*, 2003, 122: 10–23.
 24. Price SA, Lorraine M. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. Volume 2 Edisi 6. EGC: Jakarta. 2006.
 25. Aster RH, Curtis RB, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 7: 911–918.
 26. Rousan T, Ibrahim A, Benjamin D, Cowley Jr, Brian R, Daniel W, Ridhard A, and James G. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*, 2009, 65: 71–74.