

12-31-2020

Correlation of the Quality of Antibiotic Usage by Utilising Gyssens Flow and The Success of Treatment in Negative Gram MDR Sepsis in Tertiary Hospital

Soroy Lardo

1. Divisi Tropik dan Penyakit Infeksi Departemen Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta 2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Lie Khie Chen

Divisi Tropik dan Penyakit Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, chen_tropik@hotmail.com

Widayat Djoko Santoso

Divisi Tropik dan Penyakit Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Cleopas Martin Rumende

Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Lardo, Soroy; Chen, Lie Khie; Santoso, Widayat Djoko; and Rumende, Cleopas Martin (2020) "Correlation of the Quality of Antibiotic Usage by Utilising Gyssens Flow and The Success of Treatment in Negative Gram MDR Sepsis in Tertiary Hospital," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 7: Iss. 4, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v7i4.468

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol7/iss4/6>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Hubungan Kualitas Penggunaan Antibiotik Menggunakan Alur *Gyssens* dengan Keberhasilan Pengobatan pada Sepsis MDR Gram Negatif di Rumah Sakit Tersier

Correlation of the Quality of Antibiotic Usage by Utilising Gyssens Flow and The Success of Treatment in Negative Gram MDR Sepsis in Tertiary Hospital

Soroy Lardo^{1,2}, Lie Khie Chen³, Widayat Djoko Santoso³, Cleopas Martin Rumende⁴

¹Divisi Tropik dan Penyakit Infeksi Departemen Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Tropik dan Penyakit Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Lie Khie Chen. Divisi Tropik dan Penyakit Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta, 10430. Email: chen_tropik@hotmail.com

ABSTRACT

Pendahuluan. *Multi drug resistance (MDR) antibiotik sudah menjadi ancaman kesehatan masyarakat yang berdampak global. Penggunaan antibiotik yang tepat menjadikan upaya preventif dan kuratif sangat penting untuk keberhasilan mengatasi MDR dan intervensi terhadap kompleksitas resistensi, minimal memperlambat laju terjadinya MDR. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan kualitas penggunaan antibiotik menggunakan alur Gyssens dan keberhasilan pengobatan pasien sepsis akibat bakteri MDR gram negatif dengan infeksi bakteri non-MDR di rumah sakit tersier.*

Metode. Jenis penelitian ini merupakan kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder pasien berusia ≥ 18 tahun yang mendapatkan perawatan di Unit Rawat Inap dan ICU RSPAD Gatot Soebroto tahun 2017 – 2019. Pada kedua kelompok inklusi MDR dan non-MDR gram negatif dilakukan penilaian kualitas penggunaan antibiotik dengan alur gyssen.

Hasil. Proporsi kualitas antibiotik yang baik pada bakteri MDR dan non-MDR gram negatif menunjukkan perbedaan yang bermakna (20,6% vs. 13,6%; RR 1,517 (IK 95% 1,1-2,1); $p = 0,015$) yang menunjukkan MDR gram negatif mengalami 1,517 kali kualitas lebih baik dibandingkan non-MDR. Keberhasilan terapi pada bakteri MDR gram negatif dan non-MDR gram negatif menunjukkan perbedaan yang bermakna (57,4% vs. 39,1%; RR 1,431 (IK 95% 1,0-2,1); $p = 0,02$).

Simpulan. Terdapat kualitas yang lebih baik pada penggunaan antibiotik dengan alur Gyssens pasien akibat infeksi bakteri MDR gram negatif dibandingkan non-MDR di rumah sakit tersier. Selain itu, keberhasilan pengobatan pasien sepsis dengan infeksi bakteri MDR gram negatif juga lebih baik dibandingkan dengan non-MDR.

Kata Kunci: Alur Gyssens, keberhasilan terapi, kualitas antibiotik, MDR gram negatif sepsis

ABSTRACT

Introduction. *Multi Drug Resistance (MDR) antibiotics have become a global health threat to the community. The use of appropriate antibiotics makes preventive and curative measures very important for the success of overcoming MDR and intervening the complexity of resistance, at least slowing the rate of occurrence of MDR. This study aimed to identify the difference in the quality of antibiotic use quality of use using gyssens flowchart and the success in sepsis patients' treatment due to gram-negative MDR bacteria with non-MDR bacterial infections in tertiary hospitals.*

Methods. *A retrospective cohort study was conducted using secondary data from patient with age more or equal than 18 years who were hospitalized in inpatient unit or ICU in Indonesia Army Central Hospital Gatot Soebroto from 2017-2019. Both the MDR and non-MDR gram-negative inclusion groups were assessed for the quality of antibiotic using the Gyssen flowchart.*

Results. *There was a significant difference between antibiotic quality on gram negative MDR bacteria and non-MDR (20.6% vs. 13.6%; RR 1.517 (CI 95% 1.1 – 2.1); p value = 0.015) which showed that gram-negative MDR experienced 1.517 times better quality than non-MDR. This study also found that there was a significant difference between therapeutic success on gram*

negative MDR bacteria and non-MDR (57.4% vs. 39.1%; RR 1,431 (CI 95% 1.0 – 2.1); p value = 0.02).

Conclusions. There is a better quality on the utilization of antibiotics with Gyssens index patients resulted from MDR negative gram bacterial infection in comparison to non-MDR in tertiary hospital. There is also a better success in treating the sepsis patient with MDR negative gram bacterial infection in comparison with non-MDR.

Keywords: Antibiotic quality, Gyssens flowchart, MDR gram negative sepsis, therapeutic success

PENDAHULUAN

Saat ini, *multi drug resistance* (MDR) antibiotik sudah menjadi ancaman kesehatan global dan kesehatan masyarakat yang akan berdampak terhadap sosial ekonomi dengan konsekuensi merusak kesehatan jutaan orang, apabila langkah konkrit tidak diambil untuk mengatasinya. Penggunaan antibiotik yang tepat menjadikan upaya preventif dan kuratif sangat penting untuk keberhasilan mengatasi MDR dan intervensi terhadap kompleksitas resistensi, minimal memperlambat laju terjadinya MDR.¹

Perkembangan mikroorganisme resisten gram negatif di dunia meningkat dengan pola spesifik sangat bervariasi di berbagai negara. Menurut *European Union/Eropean Economic Area* (EU/EEA), terjadi peningkatan persentasi populasi *Klebsiella pneumonia* yang resisten terhadap flourokuinolon, *cephalosporin* generasi ketiga dan aminoglikosida. Resistensi *E. coli* terhadap *cephalosporin* generasi ketiga meningkat bermakna dari 9,6% menjadi 12% selama tahun 2011-2014. Khusus di Eropa Selatan, variabilitas tingkat resistensi lebih dari 50% isolat, dengan resistensi kombinasi terhadap flourokuinolon, aminoglikosida, dan karbapenem. Sedangkan, pada *methicilin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) secara umum terjadi penurunan persentase antara tahun 2011-2014, walaupun terdapat 29 negara yang memiliki persentase lebih dari 25%. Menurut *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), prevalensi *carbapenem resistance enterobacteriaceae* (CRE) - *Klebsiella pneumonia* mengalami peningkatan, terutama pada infeksi yang tidak dapat diobati. Peningkatan tersebut tersebar di beberapa negara yakni Yunani, Itali, dan Malta di Eropa, USA, Amerika Selatan, dan Asia. CDC mengungkapkan, tingkat ancaman ini merupakan salah satu tantangan paling mendesak terhadap resistensi antimikroba.^{2,3}

Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Penelitian Fleischman, dkk.⁴ menunjukkan bahwa mortalitas pasien sepsis di dunia pada tahun 1995 sampai 2015 adalah 437 per 100.000 per tahun. Di Amerika Serikat, terdapat 750.000 penduduk menderita sepsis dan sedikitnya 28,67% penduduk meninggal akibat sepsis setiap tahunnya.⁵ Sementara di Indonesia, terdapat beberapa studi yang melaporkan kejadian mortalitas di rumah sakit rujukan, diantaranya di Solo sebesar 83,1%, 65,7% di RSUP Prof. Dr. Kandou

Manado dengan klasifikasi terbesar geriatri, dan di RSUP Sardjito 7,02% dari 1.196 kasus.⁶⁻⁸

Faktor risiko organisme multi resisten pada sepsis menurut Serpa-Pinto, dkk.⁹ berkaitan dengan meningkatnya prevalensi infeksi oleh MDR dalam dekade terakhir. Hal tersebut berimplikasi tidak hanya di tingkat keseluruhan keberhasilan terapeutik, tetapi juga pada tekanan selektif penggunaan antibiotik spektrum luas terhadap kuman yang semakin resisten. Hasil studi kohort retrospektif oleh Serpa-Pinto, dkk.⁹ terhadap 79 pasien sepsis berat dengan kultur mikrobiologi dengan rerata usia tahun mendapati diabetes melitus (OR = 4,1, IK 95% 1,4 – 12,6) dan kapasitas fungsional harian (KPS < 70%) sebagai faktor risiko infeksi oleh organisme MDR.

Kualitas penggunaan antibiotik dengan alur Gyssens merupakan alat ukur kualitatif dan metode *flow chart monitoring* dan evaluasi peresepan yang benar dan sesuai indikasi, ketepatan pemilihan antibiotik, hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik dengan luaran terapi yang dicapai, dan penentu keberhasilan pengobatan. Metode ini mengevaluasi peresepan antibiotik secara berjenjang dan bertahap yang dalam aspek klinis menjadi penentu utama resistensi antibiotik, terutama dalam penjaminan pemberian antimikroba jangka panjang dan upaya memaksimalkan kualitas terapi.¹⁰

Mengkaji kebijakan kualitas antibiotik di rumah sakit sekunder dan rumah sakit tersier merupakan prioritas untuk pengendalian antibiotik, khususnya di rumah sakit tersier dengan tingginya kecenderungan resistensi antibiotik. Penelitian yang menghubungkan antara kualitas dan keberhasilan penggunaan antibiotik dengan menggunakan alur Gyssens pada pasien sepsis dengan infeksi MDR resisten gram negatif diharapkan membuka perspektif baru kebijakan pengendalian resistensi antibiotik di rumah sakit rujukan. Adanya penelitian tersebut juga diharapkan bermanfaat untuk memberikan gambaran mengenai adanya perbedaan kualitas penggunaan antibiotik dengan sepsis dan syok sepsis pada pasien yang menjalani perawatan dengan bakteri MDR gram negatif dan non-MDR di rumah sakit tersier. Selain itu, dari aspek pelayanan kesehatan, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan pengendalian antibiotik dalam mengatasi infeksi yang terjadi, khususnya di unit perawatan intensif rumah sakit tersier.

METODE

Jenis penelitian ini merupakan kohort retrospektif. Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder pasien sepsis berusia ≥ 18 tahun yang mendapatkan perawatan di unit rawat inap dan ICU RSPAD Gatot Soebroto tahun 2017 – 2019. Kriteria inklusi subjek yaitu pasien berusia ≥ 18 tahun, didiagnosis dengan Sepsis 3 q SOFA, perawatan di unit rawat inap dan ICU periode 2017-2019, terdapat hasil kultur darah positif bakteri resisten gram negatif dan kultur darah positif bakteri gram negatif. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah data pasien imunokompromais (HIV dan malignansi) riwayat keganasan yang didukung dengan perawatan dan data laboratorium serta tindakan kemoterapi. Besar sampel dihitung menggunakan uji hipotesis dua proporsi dengan dua kelompok independent, dan didapatkan jumlah minimal sampel yaitu 194.

Dengan menggunakan alur Gyssens, kualitas penggunaan antibiotik dinyatakan baik apabila memenuhi kategori I dan II, yaitu: IIa (dosis tepat), IIb (interval tepat), IIc (rute tepat), dan I (waktu pemberian tepat). Sedangkan, kategori III – VI masuk kedalam kualitas kurang tepat yang terdiri dari: VI (data tidak lengkap), V (tidak sesuai indikasi/antibiotik tidak sesuai), IVa (ada alternatif yang lebih efektif), IVb (ada alternatif yang lebih aman), IVc (ada alternatif yang lebih murah), IVd (ada alternatif yang spektrumnya lebih sempit atau spesifik), IIIa (durasi terlalu panjang), dan IIIb (durasi terlalu singkat).

Kriteria MDR gram negatif adalah pasien sepsis yang dalam perawatan hasil kultur darah didapatkan MDR bakteri gram negatif. *Multi drug resistance* didefinisikan apabila pasien tidak rentan terhadap setidaknya 1 agen dalam 3 atau lebih kategori. *Multidrug-resistant organisms* (MDRO) *hygly-resistance* gram negatif diantaranya resisten terhadap karbapenemase *Klebsiella* dan *Acinobacter*, dan dapat berpotensi resisten terhadap semua agen antimikroba. *Extensively drug resistant* (XDR) resisten terhadap beberapa agen antimikroba, namun dapat resisten terhadap semua agen antimikroba. Resistensi XDR adalah nonsensitif setidaknya satu agen keseluruhan tetapi kurang dari dua kategori. *Pan drug resistance* (PDR) adalah tidak ada yang rentan terhadap seluruh antibiotik dan tahan terhadap antibiotik yang tersedia. Sementara itu, kriteria keberhasilan terapi pasien dengan perbaikan klinis selama pengobatan (terapi antibiotik empirik) adalah kondisi pasien yang tidak demam, leukosit menurun kembali normal, dan prokalsitonin menurun.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor: KET-101/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020.

HASIL

Selama periode penelitian, didapatkan 210 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dengan alur pemilihan seperti pada Gambar 1.

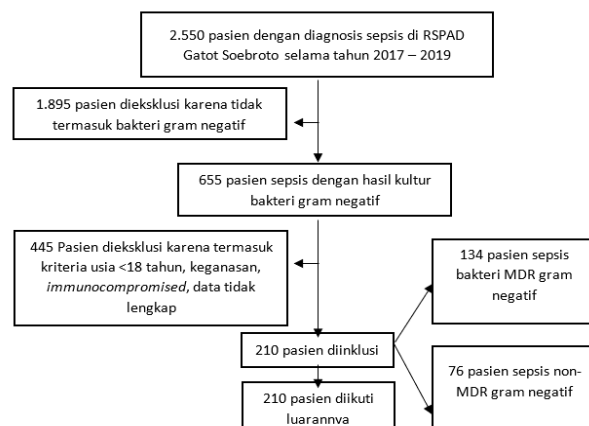
Infeksi MDR gram negatif pada sepsis lebih banyak yaitu pada 134 pasien (63,9%) dibandingkan dengan infeksi bakteri gram negatif sepsis yang hanya didapatkan pada 76 pasien (36,1%). Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1, sedangkan karakteristik laboratoris sebelum dilakukan kultur disajikan pada Tabel 2.

Hasil kultur darah disajikan pada Tabel 3. Pada penelitian ini, hasil analisis menunjukkan bahwa proporsi kualitas baik (kategori 0, I, II) pada MDR gram negatif adalah 22,4% dan non-MDR gram negatif (14,2%). Sementara itu, proporsi kualitas kurang tepat (kategori III-VI) pada MDR gram negatif adalah 77,6% dan non-MDR gram negatif 85,5% (Tabel 4). Hasil analisis kualitas antibiotik dan keberhasilan terapi pada bakteri MDR gram negatif dan bakteri non-MDR gram negatif masing-masing disajikan pada Tabel 5 dan 6.

DISKUSI

Pada penelitian ini, sebanyak 57,62% subjek merupakan kelompok usia 18-65 tahun, dan sisanya adalah kelompok usia lebih dari 65 tahun (Tabel 1). Penelitian di Amerika Serikat mengungkapkan adanya *trend* resistensi bakteri gram negatif yang mengkhawatirkan. Meningkatnya organisme beta-laktamase (ESBL) spektrum luas dan isolat *Pseudomonas aeruginosa* secara endemik di ICU menempati 15-20 % dari infeksi serius yang dikategorikan sebagai *multidrug resistant* (MDR), berupa berkurangnya kerentanan *in vitro* terhadap tiga atau lebih kelas antibiotik.¹¹

Data penelitian ini mengungkapkan komorbid terbanyak pada MDR gram negatif yang didapatkan pada subjek adalah diabetes melitus (32,4%), hipertensi (27,7%), dan *stroke* (22,0%). Penelitian Howell, dkk.¹²



Gambar 1. Alur inklusi subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek

Variabel	n (%)
Jenis kelamin laki-laki	123 (58,6)
Usia	
18-65 Tahun	121 (57,62)
> 65 Tahun	89 (42,38)
Penyakit komorbid	Nilai
Penyakit jantung koroner	9 (2,8)
Stroke	70 (22,0)
Hipertensi	88 (27,7)
Diabetes melitus	103 (32,4)
Tanpa komorbid	48 (15,1)
Sepsis	
Sepsis	77 (36,7)
Sepsis berat	133 (63,3)
qSOFA	
0	38 (18,1)
1	78 (37,1)
2	70 (33,3)
3	24 (11,5)
Jumlah antibiotik	
1-2	35 (16,7)
3-4	90 (42,8)
≥ 5	85 (40,5)
Kondisi keluar rumah sakit	
Hidup	76 (36,2)
Meninggal	134 (63,8)

Tabel 2. Karakteristik laboratoris sebelum kultur (pemberian antibiotik empiris) dan sesudah kultur (pemberian antibiotik definitif)

Variabel	Bakteri MDR gram negatif	
	Sebelum kultur	Sesudah kultur
Hb (g/dl), rerata (simpang baku)	10,6 (2,1)	10,3 (6,8-15,8)
Hematokrit (%), median rentang)	30,0 (17,0-48,0)	30,0 (20,0-47,0)
Eritrosit (juta/ul), median rentang)	3,7 (2,0-6,5)	3,7 (2,3-5,2)
Leukosit (/ul), median rentang)	16.330,0 (960,0-61.090,0)	14.425,0 (240,0-64.370,0)
Trombosit (/ul), median rentang)	207.000,0 (14.000,0-633.000,0)	196.000,0 (8000,0-745.000,0)
Hitung jenis (%), median rentang)		
Basofil	0,00 (0,0-1,0)	0,00 (0,0-1,0)
Eosinofil	0,00 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-9,0)
Neutrofil	89,0 (4,0-97,0)	86,0 (48,0-98,0)
Limfosit	5,0 (1,0-86,0)	7,0 (1,0-40,0)
Monosit	5,0 (1,0-13,0)	5,0 (0,0-15,0)
Ureum (mg/dl), median (rentang)	83,0 (11,5-304,0)	73,0 (2,4-325,0)
Creatinin (mg/dl), median (rentang)	1,8 (0,2-32,0)	1,2 (0,18-9,15)
Prokalsitonin (ng/L), median (rentang)	11,2 (0,05-619,1)	3,3 (0,03-429,1)

Tabel 3. Hasil kultur darah pada bakteri MDR gram negatif dan non-MDR gram negatif

Nama bakteri	MDR gram negatif, n (%)	non-MDR gram negatif, n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (16,4)	19 (25,0)
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumonia</i>	75 (56,0)	5 (6,6)
<i>Escherichia coli</i>	16 (11,9)	12 (15,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (3,0)	6 (7,9)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0,7)	9 (11,8)
Bakteri gram negatif lainnya	16 (11,9)	25 (32,9)

Tabel 4. Indeks Gyssens kualitas baik dan kurang tepat pada pasien bakteri MDR gram negatif dan non-MDR gram negatif

Kualitas	MDR gram negatif, n (%)	Non-MDR gram negatif, n (%)
Baik (kategori 0, I, II)	137 (22,4)	45 (14,2)
Kurang tepat (kategori III-VI)	475 (77,6)	273 (85,8)

pada tahun 2011 mengungkapkan bahwa predisposisi terjadinya respons infeksi sepsis dengan gagal organ adalah *congestive heart failure* (9,8%), penyakit paru obstruktif kronik/PPOK (15,8%), diabetes (23,8%), keganasan (6,4%), dan penyakit ginjal (6,6%).

Hasil kultur darah MDR gram negatif terdiri dari *Klebsiella pneumoniae ssp pneumonia* (56,0%) dan *Acinetobacter baumannii* (16,4%) (Tabel 3) menunjukkan tingginya kuman yang menyebabkan resistensi gram negatif. Penelitian prospektif *cross sectional* terhadap 95 pasien sepsis dewasa di rumah sakit khusus Universitas Jimma menemukan sebanyak 46,7% bakteri gram negatif pada subjek dengan *E. coli* (13,3%) menjadi isolat paling umum. Bakteri gram negatif lainnya adalah *P aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, dan *Salmonella*, masing-masing sebanyak 6,7%. Penelitian tersebut melaporkan bahwa secara statistik multiresisten gram negatif (terhadap tiga atau lebih obat) adalah 71,4% ($p=0,438$).¹³

Sementara itu, penelitian observasional retrospektif yang dilakukan oleh Pradipta, dkk.¹⁴ terhadap 78 biakan kultur mikroba darah, dahak, usap luka, nanah, abses, tinja, cairan asites, dan urin pasien yang didiagnosis oleh sepsis mendapatkan hasil kultur 47 (66,3%) positif dan 31 (33,7%) negatif. Hasil kultur mikroba tersebut menunjukkan pasien terinfeksi oleh lebih dari satu mikroba, di antaranya *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, dan *Candida Albicans*. *Klebsiella pneumonia* ditemukan pada darah, sputum, dan swab luka sebanyak 8,14%, *Acinetobacter baumannii* ditemukan pada darah sebanyak 1,16%, *Enterococcus faecalis* ditemukan pada darah sebanyak 1,16%, dan *Staphylococcus haemolyticus* juga ditemukan pada darah sebanyak 1,16%.¹⁴

Analisis proporsi kualitas baik (kategori 0, I, II) dan kualitas kurang tepat (kategori III-VI) MDR gram negatif

Tabel 5. Kualitas antibiotik pada bakteri MDR gram negatif dan non-MDR gram negatif

Sepsis	Kualitas antibiotik		RR (IK 95%)	Nilai p
	Baik, n (%)	Kurang tepat, n (%)		
MDR gram negatif	110 (20,6)	425 (79,4)	1,517 (1,1 - 2,1)	0,015
Non-MDR gram negatif	37 (13,6)	236 (86,4)		

Tabel 6. Keberhasilan terapi pada bakteri MDR gram negatif dan non-MDR gram negatif

Sepsis	Keberhasilan terapi		RR (IK 95%)	Nilai p
	Berhasil, n (%)	Tidak berhasil, n (%)		
MDR gram negatif	62 (57,4)	46 (42,6)	1,470 (1,0 - 2,1)	0,02
Non-MDR gram negatif	25 (39,1)	39 (60,9)		

yang mana kualitas kurang tepat jauh lebih besar (Tabel 4) menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik (khususnya di rumah sakit) merupakan tantangan terhadap persepsian yang bijaksana sebagai agen terapi dalam perawatan kesehatan. Rumah sakit rujukan memiliki kondisi dilematis terkait merawat pasien sepsis dan syok sepsis terhadap pendekatan diagnostik dan dampak klinis antibiotik yang diberikan. Dukungan catatan klinis (*electronic health record*), pendanda, dan kecepatan identifikasi patogen, memiliki potensi luar biasa untuk meningkatkan efektivitas dan efikasi pemberian antibiotik yang didukung oleh penelitian.¹⁵

Suatu literatur menyebutkan bahwa prinsip ketepatan pemberian antibiotik mencakup obat, dosis, deeskalasi, dan durasi dengan berfokus kepada antimikroba yang tepat dengan dosis yang tepat untuk pasien yang tepat. Tujuannya adalah untuk menghindari dosis berlebihan dan dosis tidak optimal dengan cakupan penyakit infeksi yang sudah terbukti melalui parameter klinis dan laboratorium. Prinsip ini diberlakukan baik di fasilitas rawat inap maupun emergensi, khususnya dalam menghadapi pasien sepsis berdasarkan indikasi yang tepat, dosis eskalasi berdasarkan peta kuman, dan manajemen deeskalasi berdasarkan hasil kultur.¹⁵

Sedikit literatur yang membahas mengenai kualitas antibiotik yang tepat dan keberhasilan terapi, terutama pada pasien dengan MDR gram negatif. Beberapa penelitian mengungkapkan hubungan antara waktu pemberian antibiotik dan kesesuaian antibiotik dengan hasil klinis pasien sepsis. Secara faktual, untuk mendapatkan terapi empiris antibiotik yang optimal memerlukan ketepatan pemilihan antibiotik dengan memperhatikan kerentanan menginfeksi organisme dan meminimalkan resistensi yang timbul dari penggunaan agen spektrum luas. Efektivitas pemberian antibiotik ditentukan oleh kepatuhan terhadap bundel sepsis melalui pengambilan kultur darah, pemberian antibiotik

dalam waktu satu jam, dan upaya untuk menurunkan mortalitas. Kualitas antibiotik dianggap tepat dalam terapi jika bakteri yang diidentifikasi dalam biakan darah rentan terhadap setidaknya satu antibiotik yang diberikan dalam waktu 24 jam setelah pengambilan kultur. Pemantauan lebih lanjut adalah melalui *monitoring* dari laboratorium jika mikroorganisme yang diisolasi tidak rentan dengan uji *in vitro* terhadap antibiotik yang digunakan.^{16,17}

Sebuah studi dengan 74,2% (n=247) subjek menerima terapi antimikroba yang memadai dan sebesar 7,0% (n=25) subjek dengan infeksi aliran darah polimikroba menunjukkan bahwa kesesuaian penggunaan antibiotik berkontribusi terhadap penurunan angka kematian pada pasien sepsis, dengan penurunan mortalitas dari 55% menjadi 20%. Pemilihan antibiotik ditentukan oleh berbagai faktor, termasuk dugaan tempat infeksi, pola kerentanan lokal, dan faktor spesifik pasien. Situs yang diduga infeksi menunjukkan patogen potensial yang umum dan dengan demikian menunjukkan antibiotik yang dapat mencapai konsentrasi yang memadai di target jaringan.¹⁶⁻¹⁷

Kepatuhan dan konsistensi terhadap bundel sepsis terhadap pemberian antibiotik yang benar dan waktu yang tepat berkontribusi terhadap pemulihan pasien yang efektif, mengurangi waktu pajanan organisme dan angka kematian.¹⁶ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kualitas antibiotik yang tepat (alur Gyssens) dan keberhasilan terapi (klinis) merupakan parameter penting untuk menilai efektivitas pengobatan baik pada MDR gram negatif dan non-MDR gram negatif. Prinsip utama adalah sejauh mana setiap klinisi berkemampuan menaati *antibiotic stewardship* sebagai bagian dari bundel sepsis, terutama disiplin mengorganisir secara komprehensif saat pasien sepsis masuk ke UGD. Prinsip tersebut terimplementasi dengan pengambilan kultur, menentukan beratnya sepsis, dan pemberian antibiotik satu jam setelah ditegakkan diagnosis.

Hasil penelitian ini yang mengungkapkan adanya perbedaan proporsi kualitas antibiotik pada MDR gram negatif dan non-MDR, serta perbedaan keberhasilan terapi pada MDR gram negatif dan non-MDR (Tabel 5 dan 6) menunjukkan bahwa rumah sakit tersier memerlukan suatu strategi pengendalian menghadapi MDR. Strategi pengendalian MDR mencakup beberapa aspek yaitu: (1) stratifikasi pasien dan pemilihan antibiotik, (2) pencegahan, (3) heterogenitas antibiotik, dan (4) durasi pemberian antibiotik. Stratifikasi pasien dan pemilihan antibiotik merupakan tantangan menghadapi MDR gram negatif, yaitu pencapaian kesesuaian diantara efikasi dan ekologi.

Terdapat peningkatan bermakna terhadap tingkat kematian apabila terjadi keterlambatan pemberian antibiotik jangka panjang. Tiga kategori penting dapat memengaruhi pemilihan antibiotik yaitu: karakteristik pasien (usia dan komorbid), faktor risiko infeksi dengan patogen spesifik, dan beratnya penyakit. Hal lain yang perlu diperhatikan yaitu terkait kontak dengan sistem pelayanan kesehatan, di antaranya riwayat perawatan 30 hari sebelumnya, penggunaan antibiotik 90 hari sebelumnya, serta penggunaan prosedur invasif di *setting* rawat jalan dengan risiko kolonisasi. Data lokal mikrobiologi per unit kerja termasuk stratifikasi adanya MDR khususnya *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL, *Carbapenemase* dan *Enterobacteriaceae* juga diperlukan.²

Strategi pencegahan merupakan faktor penting dalam mengontrol resistensi antibiotik. Beberapa strategi yang dapat dilakukan di antaranya adalah *rapid diagnostic* terhadap pasien kritis/sepsis untuk menurunkan tingkat mortalitas melalui pemeriksaan mikrobiologi dengan kultur terhadap patogen yang menginfeksi, identifikasi kepekaan kuman antibiotika, dan membatasi penggunaan inisiasi antibiotik empirik spektrum luas. Diagnosis akurat dan dini akan mengurangi tekanan selektif, yaitu mekanisme tekanan lingkungan, bakteri yang memiliki mutasi memungkinkan untuk bertahan dan potensi terjadinya resistensi antibiotik. Strategi kedua yaitu pencegahan kolonisasi terutama ditujukan terhadap pasien ICU dengan *carbapenemase* endemik *enterobacteriaceae*, karena memiliki mortalitas 1,8 kali lebih besar. Infeksi *Enterobacteriaceae* dapat menghasilkan *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) dalam perawatan jangka panjang. Strategi ketiga yaitu heterogenitas antibiotik yang merupakan suatu pola mengenai bagaimana mengevaluasi penggunaan antibiotik empirik melalui protokol rotasi untuk mengurangi berkembangnya resistensi antibiotik. Penelitian Bennet, dkk.⁴ di ICU dengan melaksanakan siklus antibiotik utama untuk mengobati gram negatif menunjukkan peningkatan

kerentanan antibiotik, yang diperkuat oleh pedoman IDSA 2007. Sedangkan, strategi keempat yaitu pemberian antibiotik jangka pendek untuk mewaspadai terjadinya mekanisme resistensi yaitu melalui: (a) terapi melalui data mikrobiologi lokal untuk mengurangi tekanan selektif, (b) deeskalasi setelah adanya hasil kultur, (c) pemberian antibiotik optimal selama 7-10 hari, dan (d) pemeriksaan prokalsitonin sebagai alat ukur kinetik perbaikan manajemen infeksi.⁴

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya yaitu metode penelitian kohort retrospektif dengan data yang tidak sepenuhnya lengkap untuk merangkai data diagnosis sepsis dan laboratorium bersinergi dengan penggunaan antibiotik dengan MDR dan non-MDR. Penelitian ini belum dapat mengakomodasi konsep untuk kebijakan pengendalian antibiotik secara komprehensif yang membutuhkan suatu penelitian kohort prospektif dengan desain alat dan parameter yang disiapkan dengan terukur. Namun demikian, hasil penelitian ini menjadi dasar bahwa peran program pengendalian resistensi antibiotik (PPRA) selain menentukan kebijakan penggunaan antibiotik, juga memberikan perspektif terkait pentingnya strategi preventif dan pengendalian antibiotik.

SIMPULAN

Terdapat kualitas yang lebih baik pada penggunaan antibiotik dengan alur Gyssens pasien akibat infeksi bakteri MDR gram negatif dibandingkan non-MDR di rumah sakit tersier. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa keberhasilan pengobatan pasien sepsis dengan infeksi bakteri MDR gram negatif lebih baik dibandingkan dengan non-MDR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Campbell J, Sprenger M. WHO competency framework for health workers' education and training on antimicrobial resistance. World Health Organization. Geneva: WHO; 2018.
2. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*. 2016;20(1):136
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2013.
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259–72.
5. Clermont G, Lidicker J, Angus DC, Pinsky MR, Carrillo J, Linde-Zwirble WT. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2003;29(7):1303–10.
6. Tambajong R, Lalenoh DC, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *J e-Clinic*. 2015;4(1):452-7.
7. Sarada D. Efek kortikosteroid dosis rendah terhadap perbaikan klinis pasien sepsis dengan menggunakan evaluasi skor APACHE II T [Tesis]. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret;

2009.

8. Susanti F, Dewi AD, Setyawati S. Hubungan procalcitonin dengan hasil positif kultur bakteri pada pasien sepsis [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2015.
9. Serpa-Pinto L, Cardoso T. Risk factors for multi-resistant organisms in sepsis. *Crit Care*. 2014;18(Suppl 1):342.
10. Oktavina MN. Analisa kualitatif pada penggunaan antibiotik. *Fatmawati Hosp J*. 2016;1(4):1-5.
11. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Guillaumet CV, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18:596.
12. Howell MD, Talmor, Schuetz P, Hunziker S, Jone AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med*. 2011;39:322-7.
13. Kumalo A, Kassa T, Daka D, Henok A. Bacterial profile of adult sepsis and their antimicrobial susceptibility pattern at Jimma University Specialized Hospital, South West Ethiopia. *Health Sci J*. 2016;10(2):3.
14. Pradipta IS, Sodik DC, Lestari K, Parwati I, Halimah E, Diantini A, Abdulah R. Antibiotic resistance in sepsis patients: evaluation and recommendation of antibiotic use. *North Am J Med Sci*. 2013;5(6):342-52.
15. Pulia MS, Redwood, Sharp B. Antimicrobial stewardship in the management of sepsis. *Emerg Med Clin N Am*. 2017;35:199–217.
16. Yokota PK, Marra AR, Martiona MDV, Victor ES, Dura M, Edmond MB, Santos OF. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock- a quality improvement study. *Plos One*. 2014;9(11):e104475.
17. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate Antibiotic Therapy. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:25–42.