

## Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik dan Definitif pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* RSUP. Dr. Sardjito

*Rationality of Empiric and Definitive Antibiotic Usage in Sepsis Patient in the Intensive Care Unit of RSUP. Dr. Sardjito*

Mayada Rakhmima Karizki<sup>1</sup>, Ika Puspitasari<sup>1\*</sup>, Rizka Humardewayanti Asdie<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Penyakit Dalam, RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta

Corresponding author: Ika Puspitasari; Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 08-12-2020

Revised: 05-01-2021

Accepted: 05-01-2021

### ABSTRAK

Sepsis merupakan penyakit mengancam jiwa berupa disfungsi organ yang berhubungan dengan infeksi. Hingga saat ini sepsis menjadi sebab utama kematian di *Intensive Care Unit* (ICU). Penanganan yang diberikan pada 1 jam pertama akan menentukan keberhasilan terapi selanjutnya, salah satunya antibiotik. Penggunaan antibiotik yang rasional berkaitan dengan luaran klinik pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan rasionalitas antibiotik dengan luaran klinik pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Sardjito tahun 2018-2019. Penelitian dilakukan secara observasional-analitik dengan desain kohort retrospektif. Dari 59 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, diperoleh 138 antibiotik dengan rincian 112 antibiotik empirik dan 26 antibiotik definitif. Kriteria Gyssens digunakan untuk evaluasi rasionalitas antibiotik dilanjutkan analisis hubungan rasionalitas antibiotik dan variabel perancu dengan luaran klinik menggunakan uji *Chi-square* atau *Fisher's Exact*. Masing-masing uji menggunakan tingkat kepercayaan sebesar 95%. Persentase penggunaan antibiotik secara rasional (kategori 0) sebesar 13,6% (23 antibiotik) untuk antibiotik empirik dan 21,6% (8 antibiotik) untuk antibiotik definitif. Total persentase antibiotik tidak rasional (kategori I-V) dari antibiotik empirik dan definitif secara berurutan sebesar 86,4% (146 antibiotik) dan 78,4% (29 antibiotik). Terdapat hubungan yang tidak signifikan antara rasionalitas antibiotik dengan luaran klinik pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Sardjito tahun 2018-2019 ( $p>0,05$ ).

**Kata kunci:** evaluasi rasionalitas antibiotik; sepsis; ICU

### ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening disease organ dysfunction associated with infection. To date, sepsis is the main cause of death in the Intensive Care Unit (ICU). Initiated treatment within the first hour will determine the success of further therapy, one of which is antibiotics. The rational use of antibiotics is related to the patient's clinical outcome. This study was aimed to determine the relationship between the rationality of antibiotics and the clinical outcome of sepsis patients in the ICU of Dr. Sardjito Hospital in 2018-2019. The study was conducted in an observational-analytic study with a retrospective cohort design. From the total of 59 patients who met the inclusion criteria, 138 antibiotics were obtained, consisting of 112 empiric antibiotics and 26 definitive antibiotics. The Gyssens category was implemented to evaluate the rationality of antibiotics followed by an analysis of the relationship between antibiotic rationality and confounding variables with clinical outcome using the Chi-square or Fisher's Exact test with a confidence level of 95%. The percentage of rational antibiotic usage (category 0) was 13.6% (23 antibiotics) for empiric antibiotics and 21.6% (8 antibiotics) for definitive antibiotics. The total percentage of irrational antibiotics (category I-V) from empiric and definitive antibiotics was 86.4% (146 antibiotics) and 78.4% (29 antibiotics), respectively. There was no significant relationship between the rationality of antibiotics and the clinical outcome of sepsis patients in the ICU of Dr. Sardjito Hospital in 2018-2019 ( $p>0.05$ ).

**Keywords:** evaluation of antibiotic rationality; sepsis; ICU

## PENDAHULUAN

Sepsis didefinisikan sebagai suatu penyakit yang mengancam jiwa akibat adanya disregulasi respon tubuh terhadap infeksi (Singer dkk., 2016). Dari tahun ke tahun, insidensi dan prevalensi sepsis semakin meningkat secara global. Sebagian besar pasien yang memasuki *Intensive Care Unit* (ICU) dengan kasus infeksi bisa dipastikan menderita sepsis. Syok sepsis merupakan keberlanjutan dari sepsis dengan resiko kematian yang lebih besar karena terjadi abnormalitas sistem peredaran darah, seluler tubuh, dan metabolik (Genga dan Russell, 2017). Pada tahun 2007, di rumah sakit Yogyakarta terdapat 631 kasus akibat sepsis dengan persentase kematian sebesar 48,96% (Pradipta, 2009). Penyebab tingginya mortalitas di ICU yaitu kompleksitas kasus dan pelayanan (Mayr dkk., 2006).

Keberhasilan terapi sepsis dan penurunan angka mortalitas akibat sepsis bergantung pada terapi yang diberikan. Proses identifikasi yang lebih cepat dengan penanganan yang sesuai pada awal jam didiagnosis sepsis dapat meningkatkan luaran klinik pasien (Rhodes dkk., 2017). *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) (2018) mengatakan bahwa proses resusitasi dan penanganan harus diselesaikan dalam jangka waktu 1 jam setelah pasien didiagnosis sepsis. Penanganan yang diberikan berupa perhitungan kadar serum laktat, pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan mikrobiologi, pemberian antibiotik, resusitasi cairan, dan *vasopressor* (Levy dkk., 2018). Pemberian antibiotik ditujukan untuk mengatasi sumber infeksi, terapi tersebut akan mendukung keberhasilan tatalaksana pengobatan sepsis selanjutnya. Riwayat penggunaan antibiotik, jenis bakteri penyebab, lokasi terjadi infeksi, keparahan disfungsi organ pasien, dan pola resistensi antibiotik setempat termasuk dasar untuk menentukan antibiotik empirik (Zhou dkk., 2019).

Antibiotik empirik yang diberikan berupa satu atau lebih antibiotik dengan aktivitas spektrum luas agar mampu mencakup bakteri Gram positif dan Gram negatif penyebab infeksi. Selain itu, antibiotik harus dapat berpenetrasi hingga jaringan terinfeksi dengan konsentrasi terapeutik. Durasi penggunaan antibiotik empirik maksimal 3-5 hari dan pengobatan dilanjutkan dengan terapi antibiotik definitif setelah hasil kultur

sensitivitas diperoleh (Dellinger dkk., 2013). Terapi definitif secara de-eskalasi yaitu mempersempit spektrum antibiotik lebih direkomendasikan karena dapat menurunkan kejadian resistensi bakteri (Dellinger dkk., 2013). Pengambilan sampel darah untuk kultur sensitivitas dilakukan sebelum pasien menerima antibiotik, agar diperoleh hasil identifikasi bakteri secara optimal. Antibiotik dapat segera dihentikan pada pasien dengan hasil kultur negatif (Levy dkk., 2018).

Penggunaan antibiotik yang relatif tinggi dan tidak sesuai dengan aturan dapat mempercepat kejadian resistensi bakteri karena dapat meningkatkan keparahan penyakit, komplikasi, dan mortalitas (Llor dan Bjerrum, 2014). Strategi pengendalian resistensi antibiotik melalui penggunaan antibiotik dengan bijak sedang berlangsung di Indonesia. Evaluasi secara kualitatif menggunakan kriteria Gyssens adalah salah satu indikator mutu untuk mengetahui rasionalitas antibiotik di rumah sakit. Pada kriteria tersebut rasionalitas antibiotik dinilai berdasarkan ketepatan pada indikasi dalam pemilihan antibiotik meliputi efektivitas, toksisitas, harga, spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute, dan waktu pemberian (Kemenkes RI, 2015). (Gushka, 2015)

Penelitian ICU RSUD Serang oleh Gushka (2015) menghasilkan penggunaan antibiotik pada pasien sepsis yang telah memenuhi kriteria Gyssens kategori 0 (rasional) sebesar 6,9 % sedangkan 93,1 % termasuk dalam kategori I hingga kategori V (tidak rasional). Data tersebut mencerminkan bahwa penggunaan antibiotik secara tidak rasional masih banyak terjadi di rumah sakit. Kemenkes RI (2015) menyampaikan bahwa setiap rumah sakit perlu melakukan pencegahan mikroba resisten dan pengendalian resistensi antibiotik melalui pemantauan terhadap mikroba multi resisten serta evaluasi penggunaan antibiotik. Dengan demikian, pada penelitian ini dilakukan evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik dengan kriteria Gyssens pada pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Sardjito tahun 2018-2019.

## METODOLOGI

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional-analitik dengan desain retrospektif kohort. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Catatan Medik (ICM) RSUP

Dr. Sardjito secara *consecutive sampling* selama 3 bulan yaitu September – November 2020.

### Subyek Penelitian

Catatan medik yang memenuhi kriteria inklusi berupa catatan medik dari pasien ICU berusia  $\geq 15$  tahun dengan antibiotik empirik dan/atau definitif secara parenteral atau oral yang didiagnosis sepsis atau mendapatkan terapi spesifik untuk sepsis. Data catatan medik lengkap.

Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik dan Definitif pada Pasien Sepsis berupa identitas pasien (kode pasien, umur, tanggal lahir, jenis kelamin, berat badan, tanggal masuk dan keluar ICU, serta lama rawat inap di ICU), diagnosis, hasil pemeriksaan laboratorium, jenis antibiotik, dosis antibiotik, lama terapi antibiotik, dan luaran klinik. Sampel yang diperoleh yaitu 105 pasien dengan 59 pasien memenuhi kriteria inklusi. Diperoleh jumlah antibiotik yang digunakan sebanyak 138 antibiotik, dengan rincian 112 antibiotik empirik dan 26 antibiotik definitif.

### Tahap Penelitian

Catatan medik yang sesuai kriteria inklusi direkap menggunakan instrumen pengambilan data kemudian antibiotik dievaluasi secara kualitatif dengan kriteria Gyssens. Dasar penilaian rasionalitas antibiotik menggunakan Pedoman Penggunaan Antibiotik (PPAB) ICU RSUP Dr. Sardjito tahun 2019 untuk mengetahui kesesuaian antibiotik dan *Lexicomp®* untuk mengetahui kesesuaian dosis.

### Observasi luaran klinik

Membaik adalah luaran klinik yang memperlihatkan perbaikan respon terapi setelah 3-5 hari pemberian antibiotik empirik atau definitif, ditunjukkan dengan minimal 1 kriteria dari perbaikan klinik menurut dokter, perbaikan salah satu parameter tanda-tanda vital menjadi normal (suhu  $36,5^{\circ}\text{C}$ - $37,5^{\circ}\text{C}$  dan laju pernafasan 16-20x/menit), perbaikan data laboratorium, atau penurunan kebutuhan terapi sepsis. Belum membaik adalah luaran klinik yang belum memperlihatkan perbaikan respon terapi setelah 3-5 hari pemberian antibiotik empirik atau definitif, ditunjukkan dengan minimal 1 kriteria dari penurunan respon klinik menurut dokter, perburukan salah satu parameter tanda-tanda vital (suhu  $<36,5^{\circ}\text{C}$  atau  $>37,5^{\circ}\text{C}$  dan laju pernafasan  $<16$ /menit atau

$>20$ x/menit), perburukan data laboratorium, peningkatan kebutuhan terapi sepsis, atau pasien meninggal setelah mendapatkan antibiotik empirik atau definitif selama  $<3$ -5 hari.

### Analisis Data

Analisis hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien sepsis (variabel bebas) dengan luaran klinik (variabel tergantung) serta analisis hubungan antara usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta (variabel perancu) dengan luaran klinik (variabel tergantung) menggunakan uji *Chi-square* atau uji *Fisher's Exact* dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Pasien

Data karakteristik pasien sepsis (Tabel I) menghasilkan  $p > 0,05$ . Hal tersebut menunjukkan bahwa variabel perancu tidak mempengaruhi luaran klinik untuk besar sampel 138 antibiotik. Keterkaitan antara usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta dengan luaran klinik memberikan hasil yang berbeda-beda pada setiap penelitian. Menurut penelitian Martin dkk (2006), resiko terjadi sepsis 13,1 kali lebih besar pada orang tua dibandingkan usia yang lebih muda, dengan keparahan penyakit meningkat seiring bertambahnya usia. Namun, terdapat penelitian yang menyatakan usia tidak menentukan tingkat kematian pada pasien sepsis (Chen dkk., 2014). (Martin dkk., 2006)

Beberapa penelitian menjelaskan bahwa sepsis lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal tersebut dikaitkan dengan hormon dan polimorfisme yang akan menentukan mekanisme terjadinya sepsis (Christophe, 2007). Disisi lain, Pietropaoli dkk (2010) menyebutkan bahwa pasien perempuan dengan *severe sepsis* dan syok sepsis mempunyai resiko untuk meninggal lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan besar sampel penelitian 18.757 pasien. Kematian pada sepsis dipengaruhi oleh penyakit komorbid, terutama komorbid yang sudah parah seperti kanker dengan metastasis, *stroke* berat, demensia berat, dan penyakit paru kronik yang sudah mencapai tahap akhir (Rhee dkk, 2019). Adanya variasi hasil menunjukkan bahwa hasil penelitian bergantung pada subyek dan besar sampel yang digunakan. (Pietropaoli dkk., 2010)

Tabel I. Karakteristik Pasien Sepsis

Karakteristik Pasien	Jumlah (n=59)	%	p
<b>Usia</b>			
15-59 tahun	37	62,7	0,186
≥ 60 tahun	22	37,3	
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	35	59,3	0,864
Perempuan	24	40,7	
<b>uCCI*</b>			
uCCI ≤ 3	53	89,8	0,336
uCCI ≥ 4	6	10,2	

\*uCCI: *updated Charlson Comorbidity Index*

Tabel II. Diagnosis Infeksi Primer dan Sekunder

Jenis Diagnosis	Penyakit Infeksi	Jumlah	%
Primer	Pneumonia	4	50
	Tetanus	2	25
	Leptospirosis	1	12,5
	Peritonitis	1	12,5
	Total	8	100
Sekunder	Pneumonia	39	76,5
	Peritonitis	3	5,9
	Appendicitis	2	3,9
	ISK*	2	3,9
	Leptospirosis	2	3,9
	Cholecystitis	1	2,0
	Encephalitis	1	2,0
	Konjungtivitis	1	2,0
Total	51	100	

\*ISK: Infeksi Saluran Kemih

Pneumonia merupakan penyakit infeksi tertinggi yang terjadi pada pasien sepsis. Tabel II menunjukkan rincian infeksi yang mendasari dan menyertai sepsis berdasarkan jenis diagnosis. Diagnosis primer dan sekunder tertinggi yaitu pneumonia, dengan persentase masing-masing sebesar 50 % dan 76,5 %. Setengah dari kasus sepsis didasari dengan pneumonia, diikuti infeksi *intra abdominal* dan infeksi saluran kemih (Angus dan Van Der Poll, 2013). Hasil yang serupa juga terjadi pada penelitian Rhee dkk (2019), infeksi yang paling sering menjadi sumber infeksi pada sepsis adalah pneumonia (50,5%), infeksi *intra abdominal* (19,2%) dan infeksi endovaskular (12,6%). Pneumonia yang terjadi di ICU diakibatkan oleh *Extended Spectrum Beta-Lactamase - Producing Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) dan *Carbapenem-Resistant Bacteria*

(CRB). Pasien dengan pneumonia ESBL-PE terjadi peningkatan skor *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment* (SOFA) dengan onset kejadian syok sepsis lebih sering dan tingkat kematian yang lebih tinggi (Razazi, 2017).

#### Kategori V

Kategori V merupakan kategori antibiotik yang tidak terdapat indikasi. Apabila antibiotik termasuk dalam kategori V maka analisis Gyssens tidak dilanjutkan. Antibiotik empirik yang paling banyak masuk kategori V adalah metronidazole 500mg/8 jam (54,5%) diikuti moxifloxacin 400mg/24 jam (13,6%), levofloxacin 750 mg/24 jam (9,1%) selanjutnya ceftriaxone 2 gr/12 jam, linezolid 600mg/12 jam, metronidazole 1 gr/12 jam, metronidazole 500mg/12 jam, dan vancomycin 500 mg/12 jam

masing-masing 4,5% (Tabel III).

Metronidazole spesifik digunakan untuk bakteri anaerob sedangkan meropenem merupakan antibiotik spektrum luas yang dapat mencakup hingga bakteri anaerob (Brook dkk., 2013). Untuk pasien sepsis tanpa peritonitis, antibiotik cukup dengan meropenem. Apabila disertai dengan peritonitis maka diperlukan tambahan antibiotik yang sensitif pada bakteri anaerob yaitu metronidazole atau clindamycin (Cainzos, 2008). Berdasarkan PPAB RSUP Dr. Sardjito (2019) clindamycin termasuk antibiotik lini 3 sehingga dapat dipilih untuk kombinasi terapi dengan meropenem.

Antibiotik definitif yang masuk kategori V adalah ampicillin-sulbactam 1,5 gr/6 jam dan cotrimoxazole 960mg/12 jam. Ampicillin-sulbactam 1,5 gr/6 jam diberikan pada pasien yang sudah membaik, ditunjukkan dengan angka leukosit yang normal yaitu  $6,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ . Pasien dengan hasil kultur berupa *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinobacter baumannii* telah mendapatkan antibiotik definitif berupa amikacin 250mg/24jam, namun tetap diberikan cotrimoxazole 960mg/12 jam. Dengan demikian, ampicillin-sulbactam dan cotrimoxazole masuk kategori V.

#### Kategori IVA

Kategori IVA yaitu alternatif antibiotik yang lebih efektif. Antibiotik empirik ceftriaxone 1gr/12jam dan ciprofloxacin 400mg/12jam merupakan 2 antibiotik tertinggi yang masuk kategori IVA yaitu sebesar 19,6% dan 15,2%. Kedua antibiotik tersebut merupakan antibiotik lini 2 sedangkan pasien sudah didiagnosis sepsis atau telah mendapatkan terapi spesifik. Antibiotik spektrum luas menjadi pilihan terapi awal sepsis untuk memaksimalkan jangkauan terhadap potensial bakteri penyebab infeksi yang mendasari sepsis. Pemberian antibiotik empirik dengan tepat menjadi hal yang kritis untuk mendapatkan hasil terapi yang diharapkan. Karena pemakaian antibiotik yang tidak tepat, secara fungsional setara dengan tidak menggunakan antibiotik. Lokasi anatomi infeksi juga menentukan pemilihan antibiotik, agar antibiotik mampu mencapai konsentrasi efektif pada jaringan atau cairan yang terinfeksi (Liang dan Kumar, 2015). Berdasarkan antibiogram, panduan penentuan antibiotik empirik, meropenem dipilih untuk terapi sepsis pada RSUP Dr. Sardjito karena termasuk antibiotik lini 3 dengan spektrum luas.

Pergantian antibiotik empirik (spektrum luas) menjadi definitif (spektrum sempit disesuaikan dengan hasil kultur sensitivitas bakteri masing-masing pasien (Levy dkk., 2018) Kategori IVA antibiotik definitif adalah amikacin 1.250 mg/24 jam dan chloramphenicol 500 mg/6 jam dengan persentase masing-masing 50%. Pilihan alternatif antibiotik yang sesuai hasil kultur adalah fosfomycin dan aztreonam sensitif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* serta doxycycline sensitif dengan tingkat *intermediate* terhadap *Staphylococcus coagulase negatiff* (MRCONS). Pada pasien lain, antibiotik yang sensitif dari hasil kultur yaitu ampicillin, ampicillin-sulbactam, penicillin-G, imipenem, vancomycin, amoxicillin-clavuanate, dan amoxicillin. Namun, pasien mendapatkan chloramphenicol. Oleh sebab itu, amikacin dan chloramphenicol masuk kategori IVA.

#### Kategori IVC

Antibiotik dikategorikan pada IVC saat terdapat alternatif lain yang lebih murah. Pada penelitian ini, antibiotik yang masuk kategori IVC hanya antibiotik empirik. Imipenem dan tigecycline adalah antibiotik yang tidak masuk dalam daftar formularium nasional. Apabila antibiotik tersebut merupakan satu-satunya antibiotik yang dapat mengobati pasien maka diperlukan surat dari Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) dan direktur rumah sakit untuk dapat memberikannya. Meropenem merupakan alternatif antibiotik yang lebih murah karena meropenem termasuk obat formularium nasional serta salah satu pilihan terapi utama sepsis di RSUP. Sardjito. Harga meropenem, imipenem, dan tigecycline secara berurutan Rp 40.931, Rp 199.597, dan Rp 884.897 untuk tiap vial. Dari harga tersebut menunjukkan bahwa meropenem lebih murah dibandingkan imipenem dan tigecycline. Apabila pasien sepsis mendapatkan moxifloxacin *branded* maka moxifloxacin masuk dalam kategori IVC.

Moxifloxacin dan meropenem merupakan antibiotik yang masuk daftar formularium nasional. Namun, harga moxifloxacin *branded* lebih mahal dibandingkan dengan meropenem yaitu Rp 276.500. Meropenem merupakan alternatif yang lebih murah untuk pasien tersebut. Pada penelitian ini imipenem, tigecycline, moxifloxacin termasuk kategori IVC.

Tabel IIIa. Sebaran Antibiotik Empirik Berdasarkan Kategori Gyssens

No	Antibiotik Empirik	n	0 (%)	V (%)	IVA (%)	IVC (%)	IIIA (%)	IIIB (%)	IIA (%)	IIB (%)	IIC (%)
1	Ampicillin-sulbactam 1,5 gr/8 jam	1								2,9	
2	Azithromycin 500 mg/24jam <i>intra vena</i>	1	4,3								
3	Azitromycin 500 mg/24 jam <i>per oral</i>	2									66,7
4	Cefoperazone 1gr/8 jam	1			2,2				4,5		
5	Cefoperazone-sulbactam 1gr/8 jam	1			2,2		9,1		4,5	2,9	
6	Ceftazidime 1 gr/12 jam	3			6,5			20	13,6	8,8	
7	Ceftazidime 1 gr/8 jam	4			6,5				13,6	2,9	
8	Ceftazidime 1gr/24 jam	2			4,3			20	4,5		
9	Ceftazidime 2gr/8 jam	2			4,3		9,1				
10	Ceftazidime 500mg/24 jam	1			2,2				4,5		
11	Ceftriaxone 1gr/12jam	9			19,6		18,2	20		26,5	
12	Ceftriaxone 1gr/24 jam	1			2,2						
13	Ceftriaxone 1gr/8jam	2			4,3					5,9	
14	Ceftriaxone 2 gr/12 jam	3		4,5	4,3					2,9	
15	Ceftriaxone 2gr/24jam	2			4,3		9,1				
16	Ciprofloxacin 200mg/8jam	1			2,2					2,9	
17	Ciprofloxacin 400 mg/24 jam	1			2,2						
18	Ciprofloxacin 400 mg/8 jam	2			4,3						
19	Ciprofloxacin 400mg/12jam	7			15,2			20		8,8	
20	Ciprofloxacin LD 750 mg; MD 400 mg/24 jam	1			2,2				4,5	2,9	
21	Cotrimoxazole 960 mg 2 tablet/8 jam PO	1									33,3
22	Fosfomycin 1gr/12 jam	1							4,5		
23	Gentamicin 320mg/24jam	1			2,2				4,5	2,9	
24	Gentamicin 80mg/12jam	1			2,2				4,5	2,9	
25	Gentamicin 490mg/24 jam	1			2,2		9,1				
26	Imipenem 1 gr/8 jam	1				33,3			4,5	2,9	
27	Levofloxacin 750 mg/24 jam	7	8,7	9,1	2,2		18,2		4,5	5,9	
28	Linezolid 600 mg/12 jam	1		4,5							

Tabel IIIb. Sebaran Antibiotik Empirik Berdasarkan Kategori Gyssens

No	Antibiotik Empirik	n	0 (%)	V (%)	IVA (%)	IVC (%)	IIIA (%)	IIIB (%)	IIA (%)	IIB (%)	IIC (%)
29	Meropenem 1 gr/12 jam	6	4,3						9,1	8,8	
30	Meropenem 1 gr/8 jam	19	73,9				9,1		4,5	2,9	
31	Meropenem 400mg/8 jam	1							4,5		
32	Meropenem 500mg/12jam	1	4,3								
33	Meropenem 500mg/24 jam	1					9,1				
34	Meropenem 500 mg/8jam	1							4,5		
35	Metronidazole 1 gr/12 jam	1		4,5							
36	Metronidazole 500 mg/12 jam	1		4,5							
37	Metronidazole 500 mg/8jam	12		54,5							
38	Moxifloxacin 400mg/24 jam	4		13,6	2,2	33,3	9,1				
39	Tigecycline LD 100 mg/24 jam; MD 50 mg/24 jam	1				33,3		20		2,9	
40	Tigecycline LD 100 mg; MD 50mg/12 jam	1	4,3								
41	Vancomycin 250 mg/12 jam	1							4,5	2,9	
42	Vancomycin 500 mg/12 jam	1		4,5							

Kategori antibiotik untuk durasi penggunaan yang terlalu lama adalah kategori IIIA. Antibiotik empirik yang masuk kategori IIIA yaitu ceftriaxone 1gr/12jam dan levofloxacin 750 mg/24 jam dengan persentase masing-masing 18,2% serta cefoperazone-sulbactam 1gr/8 jam, ceftazidime 2gr/8 jam, ceftriaxone 2gr/24jam, gentamicin 490mg/24 jam, meropenem 1 gr/8 jam, meropenem 500mg/24 jam, dan moxifloxacin 400mg/24 jam memiliki persentase yang sama yaitu 9,1%. Pada antibiotik definitif terdapat 5 antibiotik yang termasuk kategori IIIA dengan masing-masing persentase sebesar 16,7%.

Pemberian antibiotik secara tepat pada pasien sepsis akan menghasilkan perbaikan luaran klinik yang dapat diketahui setelah 48-72 jam. Luaran klinik dilihat sesuai dengan RSUP Dr. Sardjito yaitu setelah 3-5 hari pemberian

antibiotik. Kultur sensitivitas ditujukan untuk memberikan terapi yang spesifik sesuai dengan sumber infeksi. Dengan demikian, pergantian antibiotik menjadi definitif dapat segera dilakukan saat tidak terdapat perbaikan luaran klinik (Levy dkk., 2018). Menurut Seok dkk (2020), pemberian antibiotik jangka pendek (5-7 hari) efektif dan aman untuk pasien ICU dengan bakteremia, pneumonia, ISK, dan infeksi *intra abdominal*. Durasi antibiotik yang terlalu lama merupakan penyebab terbesar dari penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Memperpendek durasi antibiotik di ICU merupakan salah satu strategi untuk mengurangi resistensi antibiotik. Perbandingan antibiotik durasi pendek (5-7 hari) dengan durasi panjang (7-21 hari) memberikan hasil yang sama pada perbaikan luaran klinik dan data mikrobiologi (Timsit dkk., 2014). Pada

**Tabel IV. Sebaran Antibiotik Definitif Berdasarkan Kategori Gyssens**

No	Antibiotik Definitif	n	0 (%)	V (%)	IVA (%)	IIIA (%)	IIIB (%)	IIA (%)	IIB (%)	IIC (%)
1	Amikacin 1 gr/24 jam	3	25					10,0		
2	Amikacin 1.250 mg/24 jam	2			50	16,7				
3	Amikacin 250 mg/24jam	1						10,0	14,3	
4	Amikacin 500 mg/24jam	1				16,7				
5	Ampicillin 1 gr/6 jam	1						10,0	14,3	
6	Ampicillin 1,5 gr/24 jam	1					100			
7	Ampicillin-sulbactam 1,5 gr/6 jam	1		50						
8	Ampicillin-sulbactam 1,5 gr/8 jam	1				16,7		10,0	14,3	
9	Ceftazidime 1gr/12 jam	1				16,7		10,0	14,3	
10	Chloramphenicol 1gr/8jam	1				16,7			14,3	
11	Chloramphenicol 500 mg/6jam	1			50			10,0		
12	Cotrimoxazole 960 mg/12 jam <i>per oral</i>	1								100
13	Cotrimoxazole 960 mg/12 jam <i>intra vena</i>	1		50						
14	Gentamicin 320 mg/24 jam	1						10,0		
15	Gentamicin 80 mg/8 jam	1						10,0	14,3	
16	Meropenem 1 gr/8 jam	2	25							
17	Meropenem 500 mg/24 jam	1	13							
18	Tigecycline LD 100 mg; MD 50mg/12 jam	2	25							
19	Vancomycin 1 gr/12 jam	2	13					10,0		
20	Vancomycin 500 mg/12jam	1				16,7		10,0	14,3	

penelitian ini antibiotik dikategorikan dalam IIIA karena antibiotik tetap dilanjutkan meskipun tidak ada perbaikan, kondisi sudah membaik, atau hasil kultur negatif.

#### Kategori IIIB

Durasi pemberian antibiotik yang terlalu cepat dikategorikan dalam kategori IIIB. Untuk antibiotik empirik terdapat 5 antibiotik dengan persentase yang sama yaitu 20% meliputi ceftazidime 1 gr/12 jam, ceftazidime 1gr/24 jam, ceftriaxone 1gr/12jam, ciprofloxacin 400mg/12jam, dan tigecycline *loading dose* (LD) 100 mg/24 jam; *maintanance dose* (MD) 50 mg/24 jam sedangkan untuk antibiotik definitif hanya ada 1 antibiotik yaitu ampicillin 1,5 gr/24 jam. Contoh salah satu kasus, ceftazidime 1gr/24 jam termasuk kategori IIIB karena hanya diberikan selama 4 hari sedangkan menurut Seok dkk (2020), durasi penggunaan antibiotik di ICU adalah 5-7 hari.

#### Kategori IIA

Kategori IIA merupakan kesesuaian dosis antibiotik. Ceftazidime 1 gr/12 jam dan ceftazidime 1 gr/8 jam adalah antibiotik empirik dengan jumlah tertinggi dari kategori IIA, dengan masing-masing persentase 13,6%. Untuk antibiotik definitif memiliki persentase yang sama yaitu 10%, dengan rincian antibiotik pada Tabel IV. Pada pasien sepsis terjadi perubahan farmakokinetik berupa peningkatan volume distribusi darah akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Untuk antibiotik yang bersifat hidrofilik seperti carbapenem, cephalosporin, penicillin, aminoglikosida dibutuhkan peningkatan dosis sedangkan antibiotik yang bersifat hidrofobik seperti fluoroquinolon, makrolida, metronidazole, tetracycline, dan lincosamide tidak diperlukan penyesuaian dosis (Blot dkk., 2014; Freitas dkk., 2016; Kumar dan Singh, 2015; Shah dkk., 2015). Pada pasien *Acute Kidney Injury* (AKI) tanpa



disertai hemodialisis, kecuali aminoglikosida tidak diperlukan penyesuaian dosis karena AKI merupakan kondisi akut dari sepsis akibat gangguan perfusi dari mikrosirkulasi (Sakr dkk., 2018). Penggunaan antibiotik yang optimal dibutuhkan untuk menghindari terjadinya subterapeutik dan toksisitas antibiotik, mengingat tingginya tingkat morbiditas dan mortalitas pada sepsis (Shah dkk., 2015).

Pasien sepsis tanpa gangguan ginjal yang menggunakan antibiotik golongan carbapenem, cephalosporin, penicillin, aminoglikosida, fluoroquinolon, makrolida, metronidazole, tetracycline, dan lincosamide, dosis antibiotik yang digunakan adalah dosis normal. Untuk meropenem, meskipun masih banyak pasien yang diberikan dosis 1 gr/8 jam, tidak dikategorikan IIA karena masih dalam rentang rekomendasi dosis untuk sepsis. Selain itu, peningkatan dosis pada beta laktam termasuk carbapenem tidak memberikan hasil yang signifikan pada daya bunuh bakteri (Shah dkk., 2015). Berdasarkan *Lexicomp®* (2020), pada kondisi pasien tanpa ada gangguan ginjal dosis ceftazidime dan meropenem untuk pasien sepsis yaitu 2 gr/8 jam dan 1-2 gr/8 jam.

#### Kategori IIB

Antibiotik dengan interval yang tidak tepat termasuk kategori IIB. Tiga persentase teratas dari kategori IIB yaitu 26,5% (ceftriaxone 1gr/12jam), 8,8% (ceftazidime 1 gr/12 jam, ciprofloxacin 400mg/12jam, dan meropenem 1 gr/12 jam), 5,9% (ceftriaxone 1gr/8jam). Untuk kategori IIB dari antibiotik definitif memiliki persentase yang sama sebesar 14,3% dengan rincian antibiotik dapat dilihat pada Tabel IV. Dosis ceftriaxone dan ceftazidime untuk pasien infeksi pada peredaran darah yaitu 2 gr/24 jam dan 2 gr/8 jam. Namun, pada ciprofloxacin tidak tertulis dosis untuk infeksi peredaran darah sehingga dosis yang digunakan disesuaikan dengan infeksi yang mendasarinya.

#### Kategori IIC

Kategori IIC merupakan kategori antibiotik dengan rute penggunaan tidak tepat. Pada kategori ini antibiotik digunakan melalui rute *oral*. Azitromycin 500 mg/24 jam (66,7%) dan cotrimoxazole 960 mg 2 tablet/8 jam (33,3%) adalah antibiotik empirik yang masuk kategori IIC sedangkan untuk antibiotik definitif hanya terdapat 1 antibiotik yaitu cotrimoxazole 960 mg/12 jam. Pada pasien kritis, beberapa

faktor yang mempengaruhi absorpsi obat secara *oral* yaitu dismotilitas lambung, interaksi dengan komponen lain, atau perubahan pH lambung akibat obat *proton pump inhibitor*. Hal yang sama juga terjadi pada saat pemberian secara *subcutaneous*, absorpsi obat akan berkurang karena menurunnya sirkulasi peredaran darah pada kulit yang diperburuk dengan terjadinya edema. Pada pasien kritis penggunaan antibiotik lebih disarankan secara *intra vena* (Freitas dkk., 2016).

#### Kategori 0

Terapi antibiotik untuk pasien sepsis merupakan hal penting yang berkaitan dengan keberhasilan terapi. Penggunaan secara tepat dapat memberikan perbaikan terhadap luaran klinik dengan maksimal dan menurunkan angka mortalitas (Zhou dkk., 2019). Antibiotik rasional atau kategori 0 yaitu antibiotik yang tidak termasuk kategori VI hingga I. Persentase kategori 0 dari antibiotik empirik adalah 13,6% dengan 6 antibiotik memberikan luaran klinik membaik dan 17 antibiotik memberikan luaran klinik tidak membaik. Untuk antibiotik definitif, persentase antibiotik rasional adalah 21,6% dengan 2 antibiotik membaik dan 6 antibiotik tidak membaik (Tabel V).

Luaran klinik yang tidak membaik masih lebih banyak dibandingkan yang membaik meskipun telah menggunakan antibiotik yang rasional. Karena waktu pemberian antibiotik pada sepsis sangat menentukan hasil terapi, pemberian antibiotik yang tepat pada *"golden time"* yaitu 1 jam pertama dari pasien didiagnosis sepsis, dapat mengurangi jumlah bakteri dan menghentikan bakteri untuk memproduksi substansi toksik (Lertwattanachai dkk., 2020; Levy dkk., 2018).

Penyakit komorbid juga menentukan luaran klinik pasien. Penyebab kematian dari sepsis berkaitan dengan adanya penyakit komorbid yang sudah parah. Kematian tertinggi diakibatkan karena sepsis dan sebagian besar dari kematian tidak dapat terhindarkan meskipun sudah mendapatkan perawatan dengan baik. (Rhee dkk., 2019).

Antibiotik rasional dengan jumlah tertinggi dari antibiotik empirik yaitu meropenem 1gr/8 jam dengan persentase 73,9%. Untuk antibiotik definitif, persentase antibiotik rasional lebih merata karena terdapat 3 antibiotik dengan persentase yang sama sebesar 25% yaitu amikacin 1 gr/24 jam,

**Tabel V. Analisis Hubungan Rasionalitas Antibiotik Empirik dengan Luaran Klinik**

Antibiotik	Rasionalitas Antibiotik	Luaran Klinik		Total	%	p
		Membaik	Belum Membaik			
Empirik	Rasional	6	17	23	13,6	0,829
	Tidak Rasional	45	101	146	86,4	
Definitif	Rasional	2	6	8	21,6	0,232
	Tidak Rasional	16	13	29	78,4	

meropenem 1 gr/8 jam, dan tigecycline LD 100 mg; MD 50mg/12 jam sedangkan persentase meropenem 500 mg/24 jam dan vancomycin 1 gr/12 jam masing-masing 13%.

### Rasionalitas Antibiotik

Tabel V menunjukkan analisis hubungan rasionalitas antibiotik empirik dan definitif dengan luaran klinik. Diperoleh sebanyak 169 kategori untuk antibiotik empirik dan 37 kategori untuk antibiotik definitif. Masing-masing diperoleh  $p > 0,05$ , menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara rasionalitas antibiotik dengan luaran klinik. Hal tersebut dikarenakan terdapat banyak faktor yang menentukan keberhasilan terapi sepsis meliputi keparahan penyakit yang dinilai dari skor SOFA, macam dan proses pemberian terapi, serta keparahan sumber infeksi dan penyakit penyerta (Levy dkk., 2018; Rhee dkk., 2019; Singer dkk., 2016). Meskipun antibiotik merupakan terapi yang penting untuk menentukan luaran klinik, namun terdapat terapi lain yang berperan menentukan keberhasilan terapi antibiotik. Menurut SSC (2018), penanganan sepsis diperlukan proses sesegera mungkin yaitu dalam waktu 1 jam setelah pasien didiagnosis sepsis. Terapi yang sangat direkomendasikan adalah pemberian antibiotik dengan prinsip de-eskalasi, pemberian infus kristaloid untuk pasien hipotensi atau kadar serum laktat  $\geq 4$  mmol/L serta pemberian *vasopressor* untuk MAP  $< 65$  mmHg.

Skor SOFA yang semakin tinggi sebanding dengan meningkatnya resiko kematian. Persentase kematian yang terjadi pada skor antara 0–6, 13–14, dan  $> 15$  berturut-turut sebesar  $< 10\%$ ,  $50\%$  dan  $90\%$  (Gül dkk., 2017). Namun, pada penelitian ini banyak skor SOFA tidak dapat dihitung secara keseluruhan karena terdapat beberapa data laboratorium yang tidak lengkap. Penelitian Avni dkk (2015)

menyebutkan bahwa norepinephrine (NE) merupakan *vasopressor* lini 1 untuk terapi syok sepsis. Pemberian NE secara konsisten dapat menurunkan mortalitas pada hari ke-28 dengan resiko terjadinya efek samping dan aritmia lebih rendah dibandingkan dopamin. Pada penelitian ini pilihan *vasopressor* yang utama adalah NE. (Avni dkk., 2015)

### KESIMPULAN

Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Sardjito tahun 2018-2019 yaitu kategori 0 (rasional) sebanyak 13,6% (23 antibiotik) untuk antibiotik empirik dan 21,6% (8 antibiotik) untuk antibiotik definitif. Total persentase antibiotik empirik dan antibiotik definitif yang tidak rasional (kategori I-V) secara berurutan sebesar 86,4% (146 antibiotik) dan 78,4% (29 antibiotik). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas antibiotik dengan luaran klinik.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) sebagai penyandang dana dalam penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Angus, D.C. dan Van Der Poll, T., 2013. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, **369**: 840–851.
- Avni, T., Lador, A., Lev, S., Leibovici, L., Paul, M., dan Grossman, A., 2015. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **10**: 1–17.
- Blot, S.I., Pea, F., dan Lipman, J., 2014. The Effect of Pathophysiology on Pharmacokinetics in The Critically Ill Patient — Concepts Appraised by The Example of

- Antimicrobial Agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **77**: 3–11.
- Brook, I., Wexler, H.M., dan Goldstein, E.J.C., 2013. Antianaerobic Antimicrobials: Spectrum and Susceptibility Testing. *Clinical Microbiology Reviews*, **26**: 526–546.
- Canzos, M., 2008. Review of The Guidelines for Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Intra-Abdominal Infections—are They Applicable Today? *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **14**: 9–18.
- Chen, C.-M., Cheng, K.-C., dan Yu, W.-L., 2014. Age May Not Influence the Outcome of Patients with Severe Sepsis in Intensive Care Units. *International Journal of Gerontology*, **8**: 22–26.
- Christophe, A., 2007. Influence of Gender on the Outcome of Severe Sepsis. *Critical Care Medicine*, **132**: 1786–1793.
- Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., dkk., 2013. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine*, **41**: 580–637.
- Freitas, F.M., Zamoner, W., Souza Garms, D.S., Oliveira, M.G., Balbi, A.L., dan Ponce, D., 2016. The Use of Antimicrobials in Septic Patients with Acute Kidney Injury. *Antimicrobials in critical patients*, **39**: 323–328.
- Genga, K.R. dan Russell, J.A., 2017. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *Journal of Innate Immunity*, **9**: 441–455.
- Gushka, H., 2015. 'Evaluasi Penggunaan Antibiotika pada Pasien Sepsis di Ruang ICU Rumah Sakit Umum Daerah Serang'. Tesis, M.Sc., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Kemenkes RI, 2015. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor 8 Tahun 2015, Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba Di Rumah Sakit*. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumar, A. dan Singh, N.P., 2015. Antimicrobial Dosing in Critically Ill Patients with Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **19**: 99–106.
- Lertwattanachai, T., Montakantikul, P., Tangsujaritvijit, V., Sanguanwit, P., Sueajai, J., Auparakkitanon, S., dkk., 2020. Clinical Outcomes of Empirical High-Dose Meropenem in Critically Ill Patients with Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Intensive Care*, **8**: 1–10.
- Levy, M.M., Evans, L.E., dan Rhodes, A., 2018. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Intensive Care Medicine*, **44**: 925–928.
- Liang, S.Y. dan Kumar, A., 2015. Empiric Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: Optimizing Pathogen Clearance. *Current Infectious Disease Reports*, **17**: 36.
- Llor, C. dan Bjerrum, L., 2014. Antimicrobial Resistance: Risk Associated with Antibiotic Overuse and Initiatives to Reduce the Problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **5**: 229–241.
- Martin, G.S., Mannino, D.M., dan Moss, M., 2006. The Effect of Age on The Development and Outcome of Adult Sepsis. *Crit Care Med*, **34**: 15–21.
- Mayr, V.D., Dünser, M.W., Greil, V., Jochberger, S., Luckner, G., Ulmer, H., dkk., 2006. Causes of Death and Determinants of Outcome in Critically Ill Patients. *Critical Care*, **10**: R154.
- Pietropaoli, A.P., Glance, L.G., Oakes, D., dan Fisher, S.G., 2010. Gender Differences in Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Gender Medicine*, **7**: 422–437.
- Pradipta, I.S., 2009. 'Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis di Bangsal Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP DR. Sardjito Yogyakarta Periode September-November 2008'. Universitas Gadjah Mada, Tesis, M.Sc., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Razazi, K., 2017. Frequency, Associated Factors and Outcome of Multi-Drug-Resistant Intensive Care Unit-Acquired Pneumonia Among Patients Colonized with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae 7.
- Rhee, C., Jones, T.M., Hamad, Y., Pande, A., Varon, J., O'Brien, C., dkk., 2019. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute

- Care Hospitals. *Critical Care Medicine*, **2**: 1–14.
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., dkk., 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, **43**: 304–377.
- Sakr, Y., Jaschinski, U., Wittebole, X., Szakmany, T., Lipman, J., Namendys-Silva, S.A., dkk., 2018. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data from the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infectious Diseases*, **5**: 1–9.
- Seok, H., Jeon, J.H., dan Park, D.W., 2020. Antimicrobial Therapy and Antimicrobial Stewardship in Sepsis. *Infection & Chemotherapy*, **52**: 19.
- Shah, S., Barton, G., dan Fischer, A., 2015. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *Journal of the Intensive Care Society*, **16**: 147–153.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., dkk., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**: 801–810.
- Timsit, J.-F., Soubirou, J.-F., Voiriot, G., Chemam, S., Neuville, M., Mourvillier, B., dkk., 2014. Treatment of Bloodstream Infections in ICUs. *BMC Infectious Diseases*, **14**: 1–11.
- Zhou, X., Su, L.-X., Zhang, J.-H., Liu, D.-W., dan Long, Y., 2019. Rules of Anti-Infection Therapy for Sepsis and Septic Shock. *Chinese Medical Journal*, **132**: 589–596.