

Evaluasi Rasionalitas Terapi Antibiotik Pasien Osteomielitis di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

Evaluation of Antibiotic Rationality in Osteomyelitis Patients of RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

Taufiq Ramadhan, Ika Puspitasari*, Rizka Humardewayanti Asdie

¹ Magister Farmasi Klinik Farmasi UGM

² Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

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

Submitted: 09-06-2022

Revised: 17-07-2022

Accepted: 19-07-2022

ABSTRAK

Osteomielitis adalah salah satu penyakit yang sulit untuk disembuhkan. Salah satu komponen penting dalam pengobatan osteomielitis adalah terapi antimikroba yang rasional dari segi pemilihan obat, durasi, hingga dosis untuk masing-masing pasien. Penelitian ini merupakan studi observasional deskriptif yang bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas regimen terapi antibiotik pada pasien osteomielitis dengan algoritma Gyssens. Data dikumpulkan secara retrospektif melalui pencarian rekam medis pada pasien RSUP Dr Sardjito Yogyakarta yang terdiagnosis osteomielitis pada kurun waktu 1 Januari 2016 hingga 31 Desember 2020, yang dipilih dengan metode *purposive sampling*. Hasil penelitian dari 198 terapi antibiotik yang diberikan 13 pasien menunjukkan bahwa hanya ada 52 terapi (26,3 %) yang tergolong rasional menurut algoritma Gyssens (kategori 0). Durasi pemberian antibiotik yang terlalu singkat (kategori IIIb) merupakan jumlah terbesar dengan 94 regimen (47,5 %), disusul oleh adanya antibiotik lain yang lebih efektif (kategori IVa) sebanyak 37 regimen (18,7 %). Rendahnya jumlah terapi yang rasional menunjukkan perlunya evaluasi lebih mendalam terkait rasionalitas terapi antibiotik pada kasus osteomielitis serta hubungannya dengan luaran klinis pasien.

Kata kunci: antibiotik; osteomielitis; rasionalitas

ABSTRACT

Osteomyelitis, albeit its low prevalence across the world, is a complex and difficult disease to cure, with a high recurrence rate. Economic burden for osteomyelitis is high, necessitating rational therapy to optimize efficacy and to prevent antimicrobial resistance. This descriptive-observational study aims to determine the rationality of each antibiotic regimen of osteomyelitis patients using Gyssens algorithm. Data from patients diagnosed with osteomyelitis between January 1, 2016 to December 31, 2020 was collected retrospectively using hospital medical record. A total of 198 regimens was collected from 13 patients who met the inclusion criteria. Duration, dosage, frequency, and route are listed for every antibiotic prescribed to treat the patient. Rational antibiotic therapy (Category 0) accounts for 52 of 198 regimens (26.3 %), with 94 regimens (47.5 %) fall under Category IIIb (sub-optimal duration) and 37 regimens (18.7 %) under Category IVa (more effective alternative is available). The low rate of rational therapy served as an illustration of challenges regarding osteomyelitis treatment. More study is needed to determine the relationship between antibiotic therapy and clinical cure.

Keywords: antibiotic; osteomyelitis; rationality

PENDAHULUAN

Osteomielitis adalah sebuah proses inflamasi yang diikuti oleh kerusakan tulang dan disebabkan oleh infeksi mikroorganisme (Berbari dkk., 2010). Meskipun memiliki prevalensi yang rendah, osteomielitis menyebabkan dampak ekonomi yang tidak kecil

serta memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi (Honkonen dkk., 2016), sehingga memerlukan pengobatan yang rasional. Selain melakukan *debridement* pada jaringan yang terdampak, komponen utama pada pengobatan osteomielitis adalah terapi antibiotik (Honkonen dkk., 2016). Pemilihan antibiotik

definitif harus sesuai dengan hasil uji sensitivitas dari kultur sel kerokan tulang, dengan durasi berkisar antara 4-6 minggu untuk terapi infeksi akut, dan bisa mencapai berbulan-bulan untuk infeksi kronis (Honkonen dkk., 2016). Dosis yang diberikan pada pasien juga memerlukan penyesuaian, mengingat masing-masing antibiotik memiliki kemampuan yang berbeda dalam mempenetrasi jaringan tulang (Thabit dkk., 2019). Penggunaan antibiotik jangka panjang serta potensi peresepannya yang kurang tepat dapat berpotensi menyebabkan berkembangnya resistensi terhadap antibiotik (Prestinaci dkk., 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas terapi antibiotik pada pasien osteomielitis di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta. Sejauh ini belum ada studi yang meneliti aspek rasionalitas terapi antibiotik pada pengobatan osteomielitis, sehingga diharapkan penelitian ini dapat mengisi celah tersebut. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi data pendukung dalam program pengendalian resistensi antimikroba dari rumah sakit serta dapat menjadi referensi dalam penelitian lain yang terkait.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional yang bersifat deskriptif. Pengambilan data dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan November 2020 – Januari 2021. Penelitian dilakukan dengan melibatkan pasien rawat jalan atau rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif melalui penelusuran data rekam medik pasien di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pengambilan data dilakukan setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada dengan nomor KE-FK-0964-EC-2020.

Populasi penelitian ini adalah terapi antibiotik yang digunakan pada pasien yang terdiagnosis osteomielitis selama kurun waktu 1 Januari 2016 hingga 31 Desember 2020. Kriteria inklusi terapi antibiotik yang diikuti dalam penelitian ini adalah terapi harus diberikan setelah adanya diagnosis osteomielitis, dan rekam medik pasien terapi tersebut memiliki data yang diperlukan. Kriteria eksklusi dari terapi yang diikuti dalam

penelitian ini adalah terapi antibiotik untuk indikasi selain osteomielitis. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling* sesuai dengan kriteria yang ditetapkan.

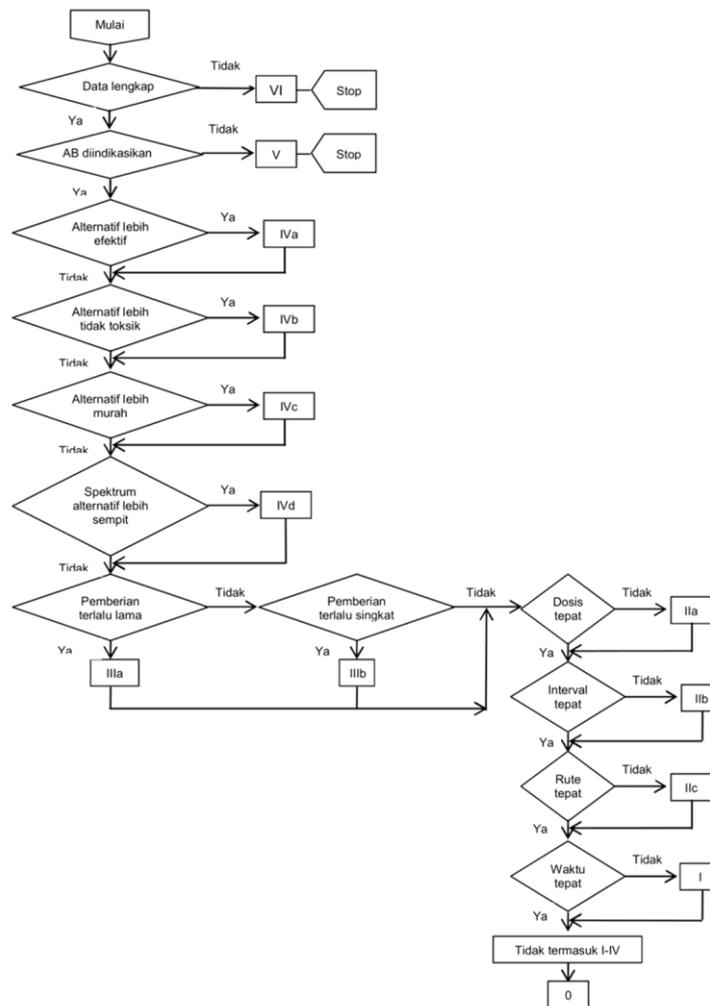
Data yang diperlukan meliputi 3 aspek : karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, riwayat pengobatan & penyakit, hasil pemeriksaan fisik & penunjang, luaran klinis), penggunaan antibiotik (jenis antibiotik, dosis, frekuensi, rute pemberian, durasi), serta uji mikrobiologi (tanggal pengambilan sampel, organisme isolat, sumber spesimen, hasil uji resistensi antibiotik). Rasionalitas dari setiap terapi antibiotik dianalisis dengan menggunakan algoritma Gyssens yang dijabarkan pada Gambar 1.

Referensi yang digunakan untuk menentukan rasionalitas terapi pada penelitian kali ini adalah Tabel 118-5 pada Bab 118 dalam buku *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Edisi 10 oleh Honkonen et al (2016). Literatur tersebut dipilih karena memuat aspek-aspek spesifik pada penyakit osteomielitis yang dibutuhkan dalam Algoritma Gyssens, seperti pemilihan obat, durasi, dosis, interval, dan rute pemberian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran awal menghasilkan daftar yang memuat 21 pasien osteomielitis dengan durasi perawatan paling lama di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta, namun data yang dapat diakses peneliti secara lengkap hanya mencakup 13 pasien, karena adanya restriksi waktu penelitian di lokasi terkait Covid-19. Penelusuran pada 13 pasien dalam penelitian ini menghasilkan data sebanyak 198 regimen terapi yang sesuai dengan kriteria inklusi/eksklusi.

Luaran klinis ditentukan melalui hasil pemeriksaan terakhir pada pasien, yang meliputi hasil pemeriksaan fisik (gejala, status lokalis) dan hasil pemeriksaan penunjang berupa kecepatan endap darah (KED), kadar *C-reactive Protein* (CRP), serta tanda osteomielitis yang tidak tampak pada pemeriksaan radiologi. Pasien dinyatakan sembuh apabila sudah tidak ditemukan abnormalitas pada hasil pemeriksaan fisik dan penunjang. Luaran klinis bukan merupakan komponen yang berpengaruh dalam analisis rasionalitas pada penelitian ini, namun ditampilkan untuk memberikan gambaran dari hasil terapi tersebut.



Gambar 1. Algoritma Gyssens

Tiga kategori yang paling banyak diberikan pada penelitian ini adalah IIIb (durasi terlalu singkat) sebanyak 94 regimen terapi atau 47,5 %, disusul oleh kategori 0 (terapi tepat dan rasional) sebanyak 52 regimen terapi atau 26,3 %, dan kategori IVa (adanya antibiotik alternatif yang lebih efektif) sebanyak 37 regimen terapi atau 18,7 %. Jumlah terapi dengan kategori 0 yang rendah menunjukkan bahwa mayoritas terapi antibiotik pada penelitian ini tidak rasional.

Durasi pengobatan antibiotik pada kasus osteomielitis yang disarankan adalah 4-6 minggu, didasari oleh waktu revascularisasi jaringan tulang yang mengalami kerusakan akibat infeksi atau pembedahan (Spellberg dan Lipsky, 2012). Belum ada penelitian prospektif

skala besar yang dapat memberikan rekomendasi durasi optimal pada terapi antibiotik osteomielitis, sehingga standar durasi dalam penelitian ini masih mengikuti konsensus tersebut. Banyaknya terapi yang berdurasi kurang dari 4 minggu diduga disebabkan oleh respon terapi yang kurang baik, dilihat dari perbaikan gejala ataupun pemeriksaan klinis (KED, CRP, radiologi) lainnya, sehingga mendorong klinisi untuk mengeksplorasi terapi alternatif.

Salah satu pertimbangan pemilihan antibiotik yang efektif dalam kasus osteomielitis adalah penetrasi pada jaringan tulang. Eritromisin memiliki bioavailabilitas serta penetrasi tulang yang kurang baik (Landersdorfer dkk., 2009; Thabit dkk., 2019).

Tabel I. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah (n)	(%)
Jenis Kelamin		
Pria	11	84,6
Wanita	2	15,4
Usia		
Balita & anak (< 13 tahun)	1	7,7
Dewasa (13 – 65 tahun)	12	92,3
Geriatric (> 65 tahun)	0	
Jenis Osteomyelitis		
Kronis	13	100
Akut	0	0
Sumber infeksi		
<i>Contiguous / Direct inoculation</i>	12	92,3
<i>Diabetic foot</i>	1	7,7
<i>Hematogenous</i>	0	0
Faktor risiko lokal		
Tidak ada	13	100
Ada	0	0
Faktor risiko sistemik		
Tidak ada	10	76,9
Ada	3	23,1
DM	2	
Penyakit imun	1*	
Imunosupresi	1*	

* : Ditemukan pada pasien yang sama

Tabel III. Evaluasi Rasionalitas Terapi Antibiotik

Kategori	Keterangan Kategori	Jumlah (n)	(%)
V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik	0	0,0
IVa	Ada antibiotik lain yang lebih efektif	37	18,7
IVb	Ada antibiotik lain yang lebih aman/kurang toksik	0	0,0
IVc	Ada antibiotik lain yang lebih murah	0	0,0
IVd	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit	0	0,0
IIIa	Penggunaan antibiotik terlalu lama	0	0,0
IIIb	Penggunaan antibiotik terlalu singkat	94	47,5
IIa	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis	12	6,1
IIb	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian	3	1,5
IIc	Penggunaan antibiotik tidak tepat rute pemberian	0	0,0
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu	0	0,0
0	Penggunaan antibiotik sudah tepat dan rasional	52	26,3

Selain itu, adanya azitromisin dan klindamisin, antibiotik yang sama-sama termasuk golongan makrolida, memiliki spektrum yang identik namun memiliki penetrasi dan bioavailabilitas yang jauh lebih tinggi, sehingga pemilihan eritromisin sebagai antibiotik untuk osteomyelitis kurang rasional (Landersdorfer dkk., 2009; Thabit dkk., 2019).

Identifikasi patogen merupakan komponen penting dalam pemilihan antibiotik pada terapi osteomyelitis (Berbari dkk., 2010). Tabel VI menunjukkan hasil kultur sel gabungan yang diambil dari pasien-pasien dalam penelitian ini. Spesimen yang digunakan bervariasi, mulai dari nanah, usap luka, hingga darah, namun hanya ada 5 isolat dari daftar

Tabel IV. Rekapitulasi Durasi Terapi Antibiotik

Rute	Oral	Intravena
Jumlah (n)	177	21
Rata-rata (hari)	33,8	8,5
Minimal (hari)	3	1
Maksimal (hari)	807	27
Modus (hari)	7	14

Tabel V. Rekapitulasi Antibiotik yang Digunakan

Antibiotik	Penggunaan (n)	(%)
Kotrimoksazol	38	19,2
Siprofloksasin	33	16,7
Klindamisin	22	11,1
Levofloksasin	16	8,1
Sefiksim	16	8,1
Rifampisin	12	6,1
Moksifloksasin	10	5,1
Azitromisin	7	3,5
Eritromisin	7	3,5
Amikasin	5	2,5
17 antibiotik lain	32	16,2

pada Tabel VI yang berasal dari spesimen tulang. Spesimen tulang merupakan *gold standard* dari identifikasi patogen dalam kasus osteomielitis (Hirschfeld dkk., 2019), sementara spesimen nanah atau usap luka memiliki kemungkinan tinggi terkontaminasi oleh flora normal atau bakteri *colonizer* (Lipsky dkk., 2012). Hal lain yang dapat mengurangi akurasi dari identifikasi patogen dalam penelitian ini adalah tidak adanya periode bebas antibiotik menjelang pengambilan sampel, karena penggunaan antibiotik sebelum melakukan pengambilan spesimen dapat meningkatkan kemungkinan *false-negative* (Hirschfeld dkk., 2019).

Meski mikroorganisme penyebab osteomielitis bisa beragam, *Staphylococcus aureus* menjadi bakteri yang sering ditemukan karena kemampuannya dalam menghasilkan zat adhesin untuk dapat melekat pada jaringan tulang (Lew dan Waldvogel, 2004). Hasil pada tabel menunjukkan bahwa bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *S.aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, yang kurang lebih membuktikan hal tersebut. Namun, data pada penelitian ini menunjukkan adanya 16 regimen terapi dengan sefiksim, antibiotik yang tidak

memiliki aktivitas tinggi terhadap kedua jenis bakteri tersebut (Broden dan Campoli-Richards, 1989). Hal ini juga diperkuat dengan data hasil uji sensitivitas terhadap sefiksim dalam penelitian ini, karena dari 20 isolat yang diujikan, tidak satupun organisme masih sensitif terhadap sefiksim. Penggunaan antibiotik sefiksim dalam penelitian ini menjadi tidak rasional karena banyak antibiotik lain dengan hasil baik pada uji sensitivitas atau memiliki aktivitas yang lebih tinggi terhadap *S.aureus* dan *P.aeruginosa*.

Salah satu keterbatasan penelitian ini adalah kepatuhan pasien yang tidak dapat dimonitor karena data yang bersifat retrospektif. Kepatuhan pasien dalam menggunakan obat sangat krusial dalam terapi antibiotik, sementara durasi pengobatan berkisar antara 4 minggu hingga berbulan-bulan lamanya, yang berpotensi meningkatkan ketidakpatuhan pasien dalam menggunakan obatnya. Kepatuhan pasien dapat berdampak pada luaran klinis yang juga dapat mempengaruhi pemilihan obat, sehingga perlu adanya penelitian prospektif dengan observasi langsung pada pasien untuk mengatasi masalah ini.

Tabel VI. Hasil Kultur Sel

Gram Positif				Gram Negatif			
No	Jenis Organisme	Jumlah (n)	(%)	No	Jenis Organisme	Jumlah (n)	(%)
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	30	28,0	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31	29,0
2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	4,7	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	6,5
3	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2,8	3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	4,7
4	<i>Kocuria kristinae</i>	3	2,8	4	<i>Escherichia coli</i>	4	3,7
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2,8	5	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	1,9
6	<i>Coagulase-negative Staphylococci</i>	1	0,9	6	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,9
7	<i>Enterococcus avium</i>	1	0,9	7	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,9
8	<i>Micrococcus luteus</i>	1	0,9	8	<i>Morganella morganii</i>	1	0,9
9	<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	0,9	9	<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,9
10	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,9	10	<i>Providencia stuartii</i>	1	0,9
11	<i>Streptococcus viridans</i>	1	0,9	11	<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,9
				12	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0,9
				13	<i>Serratia rubidaea</i>	1	0,9

Sifat data retrospektif dari penelitian ini juga berpengaruh pada kelengkapan data yang diperlukan. Dari pengamatan peneliti, pemeriksaan penunjang tidak dilakukan pada interval yang tetap, sehingga berpotensi menimbulkan kerancuan terkait kondisi pasien pada saat-saat tertentu. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan setiap 4 minggu atau setiap pergantian jenis obat akan dapat memberikan gambaran respon terapi yang lebih baik.

Keterbatasan lain dari penelitian ini adalah terkait sampel dan populasi penelitian. Masih banyak pasien dengan diagnosis osteomyelitis yang mungkin dapat dimasukkan dalam penelitian ini, namun keterbatasan waktu penelitian mengharuskan peneliti untuk fokus pada pasien dengan periode perawatan paling lama. Selain itu, randomisasi tidak dilakukan dalam pemilihan sampel terapi yang dianalisis, sehingga berpotensi menimbulkan bias.

Penelitian ini merupakan studi deskriptif yang memaparkan rasionalitas terapi antibiotik. Analisis mendalam untuk menggambarkan keterkaitan antara rasionalitas dengan luaran klinis tidak dilakukan, sehingga dampak dari hal-hal selain terapi antibiotik tidak dianalisis dalam penelitian ini, seperti ada tidaknya tindakan *debridement*, faktor risiko pasien, atau adanya reinfeksi bagian yang terdampak. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu

perancangan dan pelaksanaan studi lanjutan yang bersifat analitik untuk dapat memberikan rekomendasi yang lebih tepat.

KESIMPULAN

Hanya ada 52 dari 198 (26,3 %) terapi antibiotik pada pengobatan osteomyelitis di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta pada penelitian ini yang termasuk dalam kategori rasional, dengan durasi pengobatan yang terlalu singkat serta adanya antibiotik alternatif yang lebih efektif menjadi penyebab utama tidak rasionalnya terapi tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada RSUP Dr Sardjito Yogyakarta yang telah memberikan izin penelitian, akses pada rekam medik fisik, serta fasilitas yang diberikan dalam pengumpulan data.

Tidak ada pendanaan dari pihak luar yang diterima peneliti selama penelitian dilaksanakan.

DAFTAR PUSTAKA

Berbari, E.F., Steckelberg, J.M., dan Osmon, D.R., 2010. Osteomyelitis, dalam: Mandell, G.L., Bennett, J.E., dan Dolin, R. (Editor), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*.

- Elsevier, Philadelphia, hal. 1457–1467.
- Brogden, R.N. dan Campoli-Richards, D.M., 1989. Cefixime. *Drugs*, **38**: 524–550.
- Hirschfeld, C.B., Kapadia, S.N., Bryan, J., Jannat-Khah, D.P., May, B., Vielemeyer, O., dkk., 2019. Impact of diagnostic bone biopsies on the management of non-vertebral osteomyelitis: A retrospective cohort study. *Medicine (United States)*, **98**: .
- Honkonen, M.N., Shehab, Z., dan Armstrong, E.P., 2016. Bone and Joint Infections, dalam: Dipro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., dan Posey, L.M. (Editor), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill, New York, hal. 5199–5227.
- Landersdorfer, C.B., Bulitta, J.B., Kinzig, M., Holzgrabe, U., dan Sörgel, F., 2009. Penetration of antibacterials into bone: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, **48**: 89–124.
- Lew, D.P. dan Waldvogel, F.A., 2004. Osteomyelitis. *The Lancet*, **364**: 369–379.
- Lipsky, B.A., Berendt, A.R., Cornia, P.B., Pile, J.C., Peters, E.J.G., Armstrong, D.G., dkk., 2012. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*, **54**: 132–173.
- Prestinaci, F., Pezzotti, P., dan Pantosti, A., 2015. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*, **109**: 309–318.
- Spellberg, B. dan Lipsky, B.A., 2012. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clinical Infectious Diseases*, **54**: 393–407.
- Thabit, A.K., Fatani, D.F., Bamakhrama, M.S., Barnawi, O.A., Basudan, L.O., dan Alhejaili, S.F., 2019. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases*, **81**: 128–136.