

Prevalensi Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumonia* dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Empiris Berdasarkan Nilai Prediksi Farmakokinetik Terhadap Outcome Klinis di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Prevalence of MultiDrug-Resistant Klebsiella pneumonia and Evaluation of Suitability Empirics Antibiotics Based on Pharmacokinetic Prediction Value to Clinical Outcome in RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Rizqi Nurul Khasanah, Ika Puspitasari*, Titik Nuryastuti, Nunung Yuniarti

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: IkaPuspitasari: Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 20-07-2019

Revised: 30-08-2019

Accepted: 02-09-2019

ABSTRAK

Klebsiella pneumonia adalah patogen *Multidrug Resistant* (MDR) yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas. MDR *K. pneumonia* merupakan bakteri *K. pneumonia* yang sudah mengalami resistensi terhadap minimal satu antibiotik dari 3 atau lebih golongan antibiotik. Tujuan penelitian ini untuk melihat persentase prevalensi kejadian MDR *K. pneumonia* serta melihat profil kepekaan antibiotik dan prediksi parameter farmakokinetik antibiotik pada pasien rawat inap di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2017 hingga 2018. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode *cross sectional* dan pengambilan data secara retrospektif. Data yang dikumpulkan antara lain jumlah pasien rawat inap yang mengalami MDR *K. pneumonia* serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi antibiotik. Prevalensi kejadian MDR *K. pneumonia* dan evaluasi kepekaan antibiotik dianalisis secara deskriptif. Nilai prediksi farmakokinetik antibiotik pada pasien dengan MDR *K. pneumonia* dihubungkan dengan *outcome* klinis pasien dianalisis secara Chi kuadrat. Pasien yang terinfeksi *Klebsiella pneumonia* sebanyak 338 pasien didapatkan 67 pasien dengan MDR *K. pneumonia* yang memenuhi kriteria inklusi pada pasien rawat inap di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. Prevalensi kejadian MDR *K. pneumonia* pada tahun 2017-2018 sebanyak 30,17 %. Hasil analisis menunjukkan terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik empiris berdasarkan nilai prediksi farmakokinetik terhadap outcome klinis dengan nilai probabilitas $P = 0,024$ ($P < 0,05$).

Kata kunci: Resistensi Antibiotik; Antibiotik; MDR *Klebsiella pneumonia*

ABSTRACT

Klebsiella pneumonia is a multidrug resistant (MDR) pathogen that affects morbidity and mortality. MDR *K. pneumonia* is the bacterium *K. pneumonia* which has experienced resistance to at least one antibiotic from 3 or more antibiotic groups. The purpose of this study was to see the percentage prevalence of MDR *K. pneumonia* events and to see profiles of antibiotic sensitivity and predictions of antibiotic pharmacokinetic parameters in hospitalized patients at RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten from 2017 to 2018. This study was an observational study with a cross sectional method and retrospective data collection. Data collected included the number of inpatients who experienced MDR *K. pneumonia* and the factors that influence the occurrence of antibiotic resistance. The prevalence of MDR *K. pneumonia* and antibiotic sensitivity evaluation were analyzed descriptively. Prediction of antibiotic pharmacokinetics in patients with MDR *K. pneumonia* associated with patient clinical outcomes was analyzed in Chi-square. Patients infected with *Klebsiella pneumonia* as many as 338 patients found 67 patients with MDR *K. pneumonia* who met the inclusion criteria in hospitalized patients at RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. The prevalence of MDR *K. pneumonia* in 2017-2018 is 30.17%. The results of the analysis show that there is a relationship between empirical antibiotic suitability based on pharmacokinetic prediction value to clinical outcomes with a probability value of $P = 0.024$ ($P < 0.05$).

Keywords: Antibiotic resistance; antibiotics; MDR *Klebsiella pneumonia*

PENDAHULUAN

Klebsiella pneumonia merupakan bakteri gram negatif keluarga *Enterobacteriaceae* yang banyak menyebabkan infeksi. *Klebsiella pneumonia* adalah patogen *Multidrug Resistant* (MDR) dan sumber utama infeksi yang terdapat di rumah sakit yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas (Navon-Venezia dkk., 2017). Infeksi bakteri *Klebsiella pneumonia* banyak ditemui pada infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernafasan bagian bawah dan infeksi aliran darah (WHO, 2017).

Resistensi antibiotik meningkat dari tahun ketahun. Dampak terjadinya resistensi obat akan mempengaruhi mortalitas dan morbiditas pasien. WHO memperkirakan 700.000 orang meninggal setiap tahun karena resistensi obat dari infeksi bakteri yang umum, HIV, TB dan malaria (WHO, 2014). Terapi yang tidak efektif akibat resistensi obat juga berdampak pada perpanjangan penyakit (*prolonged illness*), meningkatnya resiko kematian dan semakin lamanya masa rawat inap di rumah sakit (*length of stay*). Ketika pengobatan gagal atau respons terhadap pengobatan lambat, pasien mengalami infeksi dalam waktu lama menyebabkan strain resisten menyebar ke orang lain. Hal tersebut akhirnya meningkatkan jumlah infeksi di komunitas seperti rumah sakit yang meningkat (Deshpande dan Joshi, 2011).

Multidrug Resistant (MDR) *Klebsiella pneumonia* merupakan bakteri *Klebsiella pneumonia* yang sudah mengalami resistensi terhadap minimal satu antibiotik dari tiga atau lebih golongan antibiotik. Pada suatu penelitian oleh Apondi dkk. (2016) dengan judul "*High Prevalence of Multi-Drug Resistant Klebsiella Pneumoniae in a Tertiary Hospital in Western Kenya*" menyimpulkan bahwa hasil isolat dengan bakteri *K. pneumonia* sebesar 23% (231/1356 pasien). Sebagian besar isolat *K. pneumonia* ditemukan *multidrug-resistant* tertinggi lebih dari 80% pada antibiotik penisilin, sefalosporin, makrolida, tetrasiklin, sulfonamid, lincosamid dan kloramfenikol (Apondi dkk., 2016).

Penelitian lain di Indonesia tentang prevalensi *multidrug resistant organisms* (MDRO) di bangsal NICU RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten oleh Estiningsih (2016) Bakteri yang menginfeksi pasien NICU terbesar adalah *Pseudomonas sp.* (26,9%) dan

Klebsiella sp. (25%). Isolat bakteri yang termasuk kategori MDRO sebesar 98%. Pasien dengan MDR menyerang jenis bakteri paling banyak yaitu pneumonia dan sepsis (Estiningsih dkk., 2016).

Resistensi obat khususnya antibiotik dan resistensi antibiotik berganda atau kita sebut *multidrug resistant* (MDR) akan berdampak pada meningkatnya mortalitas dan morbiditas serta biaya kesehatan. Selain itu pilihan antibiotik untuk terapi semakin sempit seiring tingginya MDR. Hal tersebut perlu pencegahan resistensi antibiotik dengan penggunaan antibiotik yang bijak. Penelitian oleh Malekolkottab dkk. (2018) tentang hubungan respon klinis dan *outcome* pada pasien dengan MDR infeksi gram negatif disimpulkan hasil penelitian didapatkan 50 pasien dengan MDR infeksi gram negatif. Respon klinis lebih tinggi pada produsen ESBL (ESBL-P) dibandingkan dengan infeksi non ESBL-P (75% : 52%), namun perbedaan tidak signifikan (P = 0,09) dengan pasien dapat pulang 41,9% dan pasien meninggal 58,2% (Malekolkottab dkk., 2017).

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode penelitian *cross sectional*. Data diambil secara retrospektif. Data yang diambil adalah semua pasien rawat inap yang mengalami infeksi *Klebsiella pneumoniae* dengan *multidrug-resistant* di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten selama periode Januari 2017 - Desember 2018.

Subyek Penelitian

Subyek penelitian merupakan pasien rawat inap dengan MDR *Klebsiella pneumoniae* yang masuk ke dalam kriteria inklusi. Kriteria inklusi pasien yaitu pasien mendapatkan terapi obat antibiotik selama rawat inap, pasien semua umur dengan data rekam medis lengkap meliputi identitas pasien, diagnosis dengan infeksi bakteri *K. pneumoniae*, data penggunaan antibiotik (nama obat, dosis obat, frekuensi pemberian), tanda-tanda vital, riwayat penggunaan obat, hasil pemeriksaan laboratorium, kultur bakteri *K. pneumoniae* dari darah, sputum, swab tenggorokan dan urin, serta *outcome* klinis. Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical approval* dari Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pengumpulan data

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling* yaitu teknik pengambilan sampel dengan mencari subyek yang memenuhi kriteria inklusi hingga jumlah sampel terpenuhi..

Outcome Clinic

Efektifitas terapi obat atau *outcome* klinis dilihat dengan dibedakan menjadi *outcome* klinis membaik atau tidak membaik yang dinyatakan oleh klinisi. *Outcome* klinis membaik apabila tujuan terapi tercapai, pasien membaik atau sembuh dilihat dari tanda infeksi seperti suhu tubuh tidak demam ($>36^{\circ}\text{C}$ dan $<38^{\circ}\text{C}$), nadi ≤ 90 kali/menit, pernafasan ± 20 kali/menit, dan leukosit < 12.000 sel/dl. Sedangkan *outcome* klinis tidak membaik apabila tidak ada kemajuan status kesehatan setelah diberikan terapi, tujuan terapi obat tidak tercapai hingga pasien meninggal.

Analisis statistik

Uji statistik penelitian ini menggunakan *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). Faktor resiko yang mempengaruhi resistensi meliputi riwayat penggunaan antibiotik, prediksi parameter farmakokinetik serta data demografi dianalisis secara deskriptif dan regresi logistik. Prevalensi kejadian MDR *Klebsiella pneumoniae* dan profil kepekaan antibiotik dianalisis secara deskriptif. Nilai kesesuaian antibiotik berdasarkan prediksi farmakokinetik antibiotik pada pasien dengan MDR *Klebsiella pneumoniae* dihubungkan dengan *outcome* klinis pasien dianalisis secara Chi kuadrat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prevalensi MDR *Klebsiella pneumoniae*

Pasien yang memenuhi kriteria MDR *Klebsiella pneumoniae* adalah pasien yang terinfeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae* yang dilihat dari kultur bakteri yang sudah mengalami resisten terhadap tiga atau lebih golongan antibiotik. *Screening* data untuk melihat pasien dengan MDR *Klebsiella pneumoniae* dilakukan di laboratorium mikrobiologi RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten dengan melihat semua pasien rawat inap yang terinfeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae*, kemudian dilihat hasil kultur sensus umum bakteri. Hasil kultur tersebut dilihat mikroba

yang resisten terhadap minimal satu antibiotik dari tiga atau lebih golongan antibiotik.

Prevalensi angka kejadian MDR *Klebsiella pneumoniae* tahun 2017 sebesar 31,15 %, sedangkan prevalensi kejadian MDR *Klebsiella pneumoniae* tahun 2018 mengalami penurunan sebesar 29,03 %. Prevalensi MDR *Klebsiella pneumoniae* pada tahun 2017 hingga 2018 sebesar 30,17 %. Pada penelitian dalam rumah sakit yang sama tentang prevalensi *multidrug resistant organisms* (MDRO) di bangsal NICU bakteri yang menginfeksi pasien NICU terbesar salah satunya *Klebsiella sp.* (25%) dengan persentase MDRO sebesar 98 % (Estiningsih dkk., 2016). Persentase angka kejadian MDR *Klebsiella pneumoniae* termasuk besar yaitu hampir sepertiga dari populasi pasien yang terinfeksi *Klebsiella pneumoniae*. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh angka kejadian resistensi bakteri yang semakin tinggi seiring berjalannya waktu.

Identifikasi Karakteristik Subyek Penelitian terhadap *Outcome* Klinis

Identifikasi karakteristik subyek penelitian terhadap *outcome* klinis dilakukan untuk melihat apakah terdapat hubungan yang bermakna antara karakteristik subyek penelitian dengan *outcome* klinis. Tabel I menampilkan analisis hubungan karakteristik pasien dengan *outcome* klinis pasien dengan analisis *Chi-square*

Uji statistik *Chi-square* digunakan untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien terhadap *outcome* klinis dengan taraf kepercayaan (CI) 95% ($\alpha = 5\%$). Pada uji *Chi-square*, harus memenuhi syarat yaitu jika ada nilai *expected* kurang dari 5, maka jumlah sel tersebut tidak boleh lebih dari 20% jumlah sel. Apabila tidak memenuhi syarat tersebut dapat menggunakan alternatif lain yaitu *Fisher's exact Test* untuk tabel 2x2. Nilai probabilitas uji *Chi-Square* untuk tabel 2x2 menggunakan nilai dari *Continuity Correction* (Dahlan, M. Sopiudin, 2012).

Dari tabel I, *outcome* klinis membaik sebanyak 51 pasien (76,1%) dan *outcome* klinis belum membaik sebanyak 16 pasien (23,9%). Pada tabel II, karakteristik yang memiliki nilai $P > 0,05$ yaitu jenis kelamin, usia, penyakit penyerta dan jumlah mikroba, sedangkan pada karakteristik ruang perawatan dan lama rawat inap memiliki nilai $P < 0,05$.

Tabel I. Analisis Bivariat *Chi-square* Karakteristik terhadap *Outcome* Klinis

Karakteristik	<i>Outcome</i> Klinis		P
	Membaik n (%)	Belum Membaik n (%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	38 (79,2)	10 (20,8)	0,360**
Perempuan	13 (68,4)	6 (31,6)	
Usia (tahun)			
18-60	33 (84,6)	6 (15,4)	0,102*
≥60	18 (64,3)	10 (35,7)	
Ruang Perawatan			
Non-ICU	42 (100)	0 (0)	0,000*
ICU	9 (36)	16 (64)	
Penyakit Penyerta			
Tidakada	10 (100)	0 (0)	0,102**
Ada	41 (71,9)	16 (28,9)	
Lama Rawat Inap			
<7 hari	5 (45,5)	6 (54,5)	0,017**
≥7 hari	46 (82,1)	10 (17,9)	
Jumlah mikroba			
Monomikrobal	26 (78,8)	7 (21,2)	0,827
Polimikrobal	25 (73,5)	9 (26,5)	

Keterangan: Data dianalisis dengan menggunakan *Chi-square* dengan taraf kepercayaan 95%.
* menggunakan data *Continuity Correction Chi-Square*; ** menggunakan data *Fisher's Exact Test*.

Hubungan karakteristik pasien terhadap *outcome* klinis dinyatakan bermakna apabila nilai probabilitas (P) <0,05.

Karakteristik pasien jenis kelamin memiliki nilai probabilitas P=0,541 (P>0,05) dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap *outcome* klinis pasien secara statistik. Karakteristik pasien usia memiliki nilai probabilitas P=0,102 (P>0,05) dapat disimpulkan bahwa usia tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap *outcome* klinis pasien. Pada karakteristik ruang perawatan memiliki nilai P=0 (P<0,05) dapat diartikan terdapat hubungan yang bermakna ruang perawatan terhadap *outcome* klinis pasien. Pada suatu penelitian oleh Gorrie *et al.*, tahun 2018 bahwa terdapat hubungan antara karier pembawa bakteri *K. pneumonia* pada saluran cerna terhadap bertambahnya usia dan ruang perawatan intensif. Usia yang semakin tua dan perawatan intensif selama dirawat di rumah sakit beresiko dalam karier infeksi *K. Pneumonia* (Gorrie dkk., 2018).

Lama rawat inap di rumah sakit dipengaruhi oleh perkembangan penyakit pada

pasien. Penelitian oleh Venkatachalam et al pada tahun 2014 bahwa perawatan jangka panjang merupakan faktor resiko dalam perkembangan terjadinya *Multidrug-Resistant gram negatif bloodstream infection* dari 675 kejadian infeksi gram negatif di aliran darah (P<0,01) (Venkatachalam dkk., 2014). Hal ini sejalan dengan penelitian kami pada karakteristik lama perawatan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik terhadap *outcome* klinis pasien dengan nilai probabilitas P=0,026 (P<0,05).

Karakteristik jumlah mikroba memiliki nilai probabilitas P=0,827 (P>0,05) dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap *outcome* klinis pasien secara statistik.

Profil Kepekaan Antibiotik

Profil kepekaan antibiotik menunjukkan antibiotik yang masih masih poten pada pasien dengan MDR *K. pneumonia*. Pada tabel II berisi profil kepekaan antibiotik berdasarkan data mikrobiologi. Hasil profil kepekaan antibiotik menunjukkan dari 73 isolat kultur bakteri *K. pneumonia*, antibiotik yang masih poten paling besar yaitu amikasin (87,67 %), meropenem (84,93 %) dan levofloxacin (47,94 %). Pada data

Tabel II. Profil Kepekaan Antibiotik pasien dengan MDR *K. Pneumoniae*

Antibiotik	Jumlah Isolat (n = 73)	%
Golongan Cefalosporin		
Cefazoline (Generasi 1)	3	4,11
Cefuroksim (Generasi 2)	8	10,96
Ceftriakson (Generasi 3)	11	15,07
Cefepime (Generasi 4)	1	1,37
Golongan Aminoglikosida		
Gentamisin	26	35,62
Amikasin	64	87,67
Tobramicin	26	35,62
Golongan Penicilin		
Amoksislav	26	35,62
Golongan Kuinolon		
Ciprofloksasin	10	13,70
Levofloksasin	35	47,94
Golongan Carbapenem		
Meropenem	62	84,93
Golongan Monobactam		
Aztreonam	1	1,37
Golongan Penicilin		
Piperacilintazobactam	10	13,70
Golongan Sulfonamid		
Cotrimoxazole	10	13,70
Golongan Antibiotik lain		
Nitrofurantoin	1	1,37
Fosfomisin	2	2,74

AST (*Antimicrobial Susceptibility Testing*) dari CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*), ketiga antibiotik tersebut adalah antibiotik yang dapat membunuh bakteri enterobacteriaceae salah satunya adalah *Klebsiella pneumoniae*.

Identifikasi Kesesuaian Antibiotik Empiris berdasarkan Nilai Prediksi Farmakokinetik terhadap *Outcome* klinis

Evaluasi kesesuaian antibiotik empiris terhadap guideline dilakukan dengan mengevaluasi jenis antibiotik, kesesuaian dosis, kesesuaian frekuensi dan kesesuaian durasi. Kesesuaian jenis antibiotik dievaluasi dengan melihat guideline penyakit utama yang diderita pasien. *Guideline* penyakit yang digunakan antara lain *Survival Sepsis Campaign 2016*, guideline IDSA (*Infectious Disease Society of America*) untuk setiap penyakit, DIH tahun 2017, pedoman penatalaksanaan terapi di Indonesia dan lain-lain.

Sampel pasien yang masuk kriteria inklusi sejumlah 67 pasien didapatkan 137 antibiotik empiris yang diberikan selama perawatan. Evaluasi 137 antibiotik dilakukan secara bertahap. Evaluasi kesesuaian jenis antibiotik didapatkan 133 pasien yang sesuai, kemudian dievaluasi dosis didapatkan 109 pasien yang sesuai dosis. Evaluasi kesesuaian frekuensi didapatkan 88 pasien yang sesuai frekuensi antibiotik, selanjutnya dievaluasi kesesuaian durasi sebesar 65 pasien

Prediksi kadar antibiotik dalam darah dilakukan untuk mengetahui kadar antibiotik empiris berada pada kisaran terapeutik atau tidak. Pemantauan kadar obat dalam darah pasien bermanfaat terhadap keberhasilan terapi dan meminimalkan efek yang tidak diinginkan (Hakim, 2012). Antibiotik yang dilakukan dalam perhitungan prediksi kadar obat adalah antibiotik parenteral iv bolus, infus maupun peroral yang sudah dievaluasi kesesuaian

Tabel III. Hasil Analisis Bivariat *Chi-square* untuk Melihat Kesesuaian Antibiotik Empiris dengan Prediksi Kadar Obat dalam Darah terhadap *Outcome* Klinis

Prediksi Kadar Obat	<i>Outcome</i> klinis				P	OR	95% CI
	Belum Membaik		Membaik				
	N	%	N	%			
Di bawah MIC	1	4,5 %	21	95,5 %	0,024*	0,110	0,013 – 0,906
Di atas MIC	13	30,2 %	30	69,8 %			

Keterangan : Data dianalisis dengan menggunakan *Chi-square* dengan taraf kepercayaan 95%.
* menggunakan data *Fisher's Exact Test*.

antibiotik sebanyak 66 antibiotik. Prediksi kadar obat dalam darah dilakukan saat keadaan tunak (Css) dengan menghitung Css^{maks} dan Css^{min} . Setelah didapatkan hasil Css^{min} dibandingkan dengan nilai MIC literatur.

Nilai MIC (*minimum inhibitory concentration*) diambil dari literatur AST (*Antimicrobial Susceptibility Testing*) dari CLSI (*Clinical and Laboratory Standart Institute*) tahun 2019. Jika kadar obat berada di bawah MIC maka antibiotik tidak dapat membunuh mikroorganisme. Sedangkan jika kadar obat sama dengan atau berada di atas MIC maka mikroorganisme dapat terbunuh oleh antibiotik (Hakim, 2012).

Uji statistik untuk melihat hubungan kesesuaian antibiotik empiris dengan prediksi kadar obat terhadap *outcome* klinis dengan taraf kepercayaan (CI) 95 %. Pada tabel III tentang analisis kesesuaian antibiotik dengan prediksi kadar obat dalam darah terhadap *outcome* klinis didapatkan hasil nilai probabilitas $P = 0,024$ ($P < 0,05$). Kesimpulannya adalah terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik empiris berdasarkan nilai prediksi farmakokinetik terhadap *outcome* klinis. Nilai Odds Ratio (OR) 0,110 dengan interval kepercayaan CI sebesar 0,013-0,906, dapat ditarik kesimpulan bahwa antibiotik empiris yang di bawah MIC memiliki resiko 0,11 kali menghasilkan *outcome* klinis belum membaik / memperburuk *outcome* klinis. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian oleh Dewi tahun 2017 yang menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kesesuaian antibiotik empiris dan definitif berdasarkan profil farmakokinetik terhadap *clinical outcome* pasien HCAP ($P > 0,05$) (Febria, Nugroho Kusuma Dewi, 2017).

KESIMPULAN

Prevalensi kejadian MDR *Klebsiella pneumonia* pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2017-2018 sebanyak 30,17 %. Profil kepekaan antibiotik 73 isolat kultur bakteri *K. pneumonia*, antibiotik yang masih poten dengan proporsi paling besar amikasin (87,67 %), meropenem (84,93 %) dan levofloxacin (47,94 %). Pada penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik empiris berdasarkan nilai prediksi farmakokinetik terhadap *outcome* klinis dengan nilai probabilitas $P = 0,024$ ($P < 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

- Apondi, O.E., Oduor, O.C., Gye, B.K., dan Kipkoech, M.K., 2016. High Prevalence of Multi-Drug Resistant *Klebsiella Pneumoniae* in a Tertiary Hospital in Western Kenya. *African Journal of Infectious Diseases*, **10**: 89–95.
- Dahlan, M. Sopiudin, 2012. *Analisis Survival: Dasar-Dasar Teori Dan Aplikasi Dengan Program SPSS*, 11. Epidemiologi Indonesia, Jakarta.
- Deshpande, J.D. dan Joshi, M., 2011. Antimicrobial Resistance: The Global Public Health Challenge. *International Journal of Students' Research*, **1**: 41–44.
- Estiningsih, D., Puspitasari, I., dan Nuryastuti, T., 2016. Identifikasi infeksi Multidrug-Resistant Organisms (MDRO) pada pasien yang dirawat di bangsal Neonatal Intensive Care Unit (PICU) RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, **6**: 6.
- Febria, Nugroho Kusuma Dewi, 2017. Evaluasi

- Penggunaan Antibiotik Empiris dan Definitif pada Pasien Health-Care Associated Pneumonia (HCAP) Rawat Inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta*.
- Gorrie, C.L., Mirceta, M., Wick, R.R., Judd, L.M., Wyres, K.L., Thomson, N.R., dkk., 2018. Antimicrobial-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Carriage and Infection in Specialized Geriatric Care Wards Linked to Acquisition in the Referring Hospital. *Clinical Infectious Diseases*, **67**: 161–170.
- Hakim, L., 2012. *Farmakokinetik Klinik: Konsep Untuk Rasionalisasi Regimen Dosis, Therapeutic Drug Monitoring, Konseling Pasien dan Pengembangan Obat*. PT. Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Malekolkottab, M., Shojaei, L., Khalili, H., dan Doomanlou, M., 2017. Clinical response and *outcome* in patients with multidrug resistant gram-negative infections. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, **6**: 44.
- Venkatachalam, I., Yang, H.L., Fisher, D., Lye, D.C., Lin, L.M., Tambyah, P., dkk., 2014. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infections among Residents of Long-Term Care Facilities. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **35**: 519–526.
- WHO, 2014. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014. *World Health Organization*.
- WHO, 2017. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016-2017*. World Health Organization.