

PENELITIAN

HUBUNGAN ANTARA KESESUAIAN TERAPI ANTIBIOTIK  
EMPIRIS DENGAN MORTALITAS RUMAH SAKIT PADA PASIEN  
*HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA* YANG DIRAWAT DI  
ICU RSUP DR SARDJITO YOGYAKARTA

Rusdi Anwar Nasution, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti\*, Sudadi\*

*Peserta program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif  
FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

*\*Dokter anestesi dan staff pengajar program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan  
Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

ABSTRAK

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan mortalitas rumah sakit pada pasien HAP yang dirawat di ICU

**Desain:** Penelitian observasional kohort retrospektif

**Metode:** Data diperoleh dari penelusuran rekam medis pasien. Kriteria inklusi adalah pasien ICU usia 18 tahun atau lebih yang terdiagnosis HAP dalam periode 1 Juni 2015 - 31 Desember 2016. Kriteria eksklusi adalah HIV positif dan kriteria drop out adalah tidak adanya hasil kultur bakteri. Definisi sesuai adalah hasil kultur bakteri sensitif atau intermediet terhadap satu atau lebih antibiotik empiris. Variabel yang dinilai adalah hubungan mortalitas dengan kesesuaian antibiotik empiris, umur, jenis kelamin, lama perawatan di ICU, lama penggunaan ventilasi mekanik, jenis kasus (bedah atau medis), dan skor APACHE II (24 jam pertama saat masuk ICU). Hubungan yang bermakna adalah bila  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Sebanyak 81 pasien disertakan dalam penelitian ini. Tiga pasien dieksklusikan dan 9 pasien drop out karena tidak memiliki hasil kultur. Hasil kultur sputum didapatkan pada 59 pasien dan hasil kultur darah pada 10 pasien. Kultur sputum positif pada 44 pasien, kultur sputum negatif pada 15 pasien, dan semua kultur darah hasilnya negatif. Tidak ada perbedaan yang bermakna dengan mortalitas antara umur ( $p=0,345$ ), jenis kelamin ( $p=1,000$ ), lama perawatan di ICU ( $p=0,059$ ), lama penggunaan ventilasi mekanik ( $p=0,09$ ), jenis kasus ( $p=0,199$ ), dan skor APACHE II ( $p=0,331$ ). Tidak ada hubungan yang bermakna antara kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan mortalitas rumah sakit ( $p=1,000$ ). Antibiotik empiris tersering digunakan adalah: ceftazidime ( $n=30$ ), ciprofloxacin ( $n=21$ ), dan levofloxacin ( $n=19$ ). Bakteri paling sering tumbuh adalah *Acinetobacter baumannii* ( $n=13$ ), *Klebsiella pneumonia* ( $n=9$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=7$ ), dan *Streptococcus viridians* ( $n=7$ ).

**Kesimpulan:** tidak ada hubungan yang bermakna antara kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan mortalitas rumah sakit pada pasien HAP yang dirawat di ICU

**Kata kunci :** HAP, kesesuaian antibiotik empiris, mortalitas, ICU

ABSTRACT

**Objective:** To determine the association between appropriateness of empirical antibiotic therapy and hospital mortality in patients with hospital acquired pneumonia (HAP) admitted to ICU.

**Design:** Retrospective cohort observational study

**Methods:** Data were collected from patient's medical record. The inclusion criteria were ICU's patients aged 18 years old or older who diagnosed HAP within period of June 1, 2015 to December 31, 2016. Patients with HIV-positive were excluded and those without culture result were dropped out. The empiric antibiotic therapy was considered appropriate when all significant bacteria were susceptible or intermediate to at least one of the antibiotics. Variables determined were association between mortality and appropriateness of empirical

antibiotic therapy, age, gender, ICU length of stay, duration of mechanical ventilation (MV), type of case (surgical or medical), and APACHE II scores (within the first 24 hours after ICU admission).

**Results:** Eighty one patients were enrolled. Three patients were excluded and 9 patients were dropped because no bacterial cultures were reported. Sputum cultures were obtained from 59 patients while blood cultures were drawn from 10 patients. The sputum cultures were positive in 44 patients and negative in 15 patients, while all blood culture were negative. No differences in hospital mortality were related to age ( $p=0,345$ ), gender ( $p=1,000$ ), length of stay in ICU ( $p=0,059$ ), duration on MV ( $p=0,09$ ), type of case ( $p=0,199$ ), and APACHE II score ( $p=0,331$ ). No significant association was found between appropriateness of empirical antibiotic therapy and hospital mortality ( $p=1,000$ ). The most common prescribed empiric antibiotics were ceftazidime ( $n=30$ ), ciprofloxacin ( $n=21$ ), and levofloxacin ( $n=19$ ). The most common bacteria were *Acinetobacter baumannii* ( $n=13$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=9$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=7$ ), and *Streptococcus viridans* ( $n=7$ ), which most of them were multi drug resistant (MDR).

**Conclusion:** No association was found between appropriateness of empirical antibiotic therapy with hospital mortality in patients with hospital acquired pneumonia (HAP) admitted to ICU.

**Keywords:** Appropriateness of empirical antibiotic, hospital mortality, hospital acquired pneumonia, ICU

## PENDAHULUAN

Hospital acquired pneumonia (HAP) adalah pneumonia yang didapat di rumah sakit (RS) dan menduduki peringkat ke-2 sebagai infeksi nosokomial di Amerika Serikat.<sup>1</sup> Di Jepang lebih kurang 10% pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) akan berkembang menjadi pneumonia dan angka kejadian HAP pada penggunaan alat bantu napas meningkat sebesar 20 – 30%.<sup>1</sup> Di RSUP DR Sardjito Yogyakarta (RSS) jumlah kematian pada HAP sebanyak 66,7% atau 6,33% dari seluruh pneumonia atau 19,2% dari seluruh kematian.<sup>2</sup>

Penelitian tentang penilaian respon terapi antibiotik empiris (AE) pada pasien HAP telah banyak dilakukan baik di Indonesia maupun internasional. Salah satu prediktor independen mortalitas pasien *ventilator associated pneumonia* (VAP) di Jakarta adalah AE yang tidak tepat.<sup>3</sup> Penelitian lain di Perancis menyebutkan pneumonia onset lambat secara independen berkontribusi terhadap mortalitas ICU ketika terapi AE tidak sesuai dengan hasil kultur.<sup>4</sup> Namun beberapa penelitian lain menyimpulkan bahwa kesesuaian AE tidak berhubungan dengan kematian.<sup>5,6,7,8</sup> Terakhir suatu review data menunjukkan efek terapi AE pada pasien VAP adalah bervariasi.<sup>9</sup> Tidak ada AE spesifik yang lebih superior sehingga pemilihannya sebaiknya berdasarkan pola bakteri lokal yang ada. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara kesesuaian terapi AE dengan mortalitas RS pada pasien HAP yang dirawat di ICU RSS.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah observasional kohort retrospektif. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Catatan Medik setelah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

### Kriteria

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang berumur 18 tahun atau lebih, dan pasien dengan diagnosis HAP. Kriteria eksklusi data rekam medis yang hilang  $\geq 10\%$ , dan HIV positif. Kriteria *drop out* adalah tidak ada hasil kultur bakteri. Variabel yang dinilai adalah luaran RS (hidup atau meninggal) kesesuaian terapi AE, umur, jenis kelamin, lama perawatan di ICU, lama penggunaan ventilator, jenis pasien ICU (bedah atau medis), skor APACHE II.

### Definisi

HAP adalah pneumonia nosokomial yang penegakan diagnosisnya dibuat oleh dokter penanggungjawab pasien dan dapat terjadi sebelum atau saat dirawat di ICU. VAP adalah pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal dan dapat terjadi sebelum atau saat dirawat di ICU. Terapi AE disebut sesuai jika bakteri hasil kultur sensitif atau intermediet terhadap satu atau lebih antibiotik empiris. APACHE II adalah skor untuk menilai beratnya suatu penyakit berdasarkan jumlah *acute physiology score* (APS) ditambah skor penyakit kronis dan skor usia, dinilai dalam 24 jam

pertama saat masuk ICU. Mortalitas RS adalah kematian yang terjadi saat pasien dirawat di RS.

### Analisis Statistik

Hasil penelitian disajikan dalam bentuk rerata  $\pm$  SD atau persentase. Perbandingan antara kelompok kultur, jenis kelamin, dan jenis kasus terhadap luaran RS dinilai dengan tes *Fisher's exact*. Perbandingan antara umur dengan luaran RS dengan *Independent T-test*, sedangkan perbandingan antara lama rawat ICU, lama ventilasi mekanik dan skor APACHE II terhadap luaran RS dinilai dengan tes *Mann-Whitney U*. Hubungan antara kesesuaian AE dengan luaran RS dinilai dengan tes *Fisher's exact*.<sup>10</sup> Hubungan antar variabel dianggap bermakna jika  $p < 0,05$ .<sup>11</sup> Pengolahan data menggunakan program komputer SPSS versi 23.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret 2017. Penelusuran *database* komputer dilakukan dengan mengisi kolom periode admisi RS 1 Juni 2015 - 31 Desember 2016 dan kolom perawatan dipilih ICU dewasa dan didapatkan hasil sebanyak 267 sampel.

Kolom diagnosis diisi berdasarkan format ICD 10 dengan kode j13, j14, j15, j16, j17, dan j18 dan didapatkan hasil 81 sampel. Didapatkan 2 pasien memiliki data yang tidak lengkap atau hilang, dan 1 orang terdiagnosis HIV sehingga sampel menjadi 78 orang. Kemudian 7 pasien tidak mendapatkan pemeriksaan kultur bakteri, dan 2 pasien tidak memiliki hasil kultur, sehingga hasil akhir sampel yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan *drop out* sebanyak 69 orang.

### Data Demografi Subyek Penelitian

Data demografi dan luaran RS pasien HAP yang dirawat di ICU disajikan pada tabel 1. Kultur sputum positif pada 44 pasien, kultur sputum negatif pada 15 pasien, dan 10 pasien tidak dilakukan kultur sputum dan hanya dilakukan kultur darah dengan hasil negatif. Semua kelompok berdasarkan hasil kultur menunjukkan tidak berhubungan secara bermakna terhadap luaran RS ( $p=0,457$ ). Begitu juga jenis kelamin ( $p=1,000$ ), jenis kasus (*surgical* atau *medical*,  $p=0,199$ ), usia ( $p=0,345$ ), lama perawatan di ICU ( $p=0,059$ ), lama penggunaan ventilasi mekanik ( $p=0,090$ ), dan skor APACHE II ( $p=0,331$ ).

Tabel 1 Data demografi pasien HAP dan hubungannya terhadap luaran RS

Variabel	Luaran RS (n=69)		P
	Meninggal	Hidup	
Kelompok	Kultur sputum positif	41 93,2%	0,457 <sup>a</sup>
	Kultur sputum negatif	15 100,0%	
	Kultur darah saja	10 100,0%	
jenis kelamin	Laki-laki	42 95,5%	1,000 <sup>a</sup>
	Perempuan	24 96,0%	
Jenis Kasus	<i>Surgical</i>	18 90,0%	0,199 <sup>a</sup>
	<i>Medical</i>	48 98,0%	
Usia (tahun)	54,30 $\pm$ 16,56	63,67 $\pm$ 20,53	0,345 <sup>b</sup>
lama perawatan di ICU (hari)	7,37 $\pm$ 8,95	13,67 $\pm$ 8,33	0,059 <sup>c</sup>
Lama Ventilasi Mekanik (hari)	7,04 $\pm$ 8,85	12,67 $\pm$ 8,96	0,090 <sup>c</sup>
Skor Apache II saat masuk ICU	26,27 $\pm$ 8,17	20 $\pm$ 15,72	0,331 <sup>c</sup>

Keterangan: <sup>a</sup>) *Fisher's exact test*; <sup>b</sup>) *Independent t test*; <sup>c</sup>) *Mann Whitney*

### Kesesuaian antibiotik empiris dengan mortalitas

Analisis pada kelompok kultur sputum positif ( $n=44$ ) dilakukan untuk melihat kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan mortalitas. Tampak pada tabel 2 kesesuaian terapi antibiotik empiris menunjukkan tidak berhubungan secara bermakna

terhadap luaran RS ( $p=1,000$ ). Sebanyak 30 pasien HAP yang dirawat di ICU dengan terapi AE yang tidak sesuai hasil uji sensitivitas (93,8%) meninggal, dan 11 pasien yang mendapatkan AE yang sesuai uji sensitivitas meninggal (91,7%).

Tabel 2 Hubungan kesesuaian terapi AE terhadap luaran RS pada kelompok kultur sputum positif

	Meninggal	Luaran RS (n=44)				p
		Hidup				
Kesesuaian	Tidak sesuai	30	93,8%	2	6,3%	1,000
	Sesuai	11	91,7%	1	8,3%	

Tabel 3 Karakteristik admisi ke ICU dan penyebab kematian pada kelompok kultur sputum positif yang meninggal (n=41)

Asal pengirim pasien ke ICU	n	Rerata lama waktu perawatan sebelum masuk ICU (hari)
IGD	17	0
Bangsar	24	11,96 ± 24,96

Tabel 4 Karakteristik admisi ke ICU dan penyebab kematian pada kelompok kultur sputum positif yang meninggal (n=41)

Penyebab kematian	n	%
Sepsis <sup>a</sup>	14	34,15
<i>Hospital acquired pneumonia</i>	8	19,51
Syok tidak terklasifikasi	5	12,20
Tidak diketahui <sup>b</sup>	2	4,88
Tuberkulosis paru	1	2,44
Diabetes mellitus	1	2,44
Gagal ventrikel kiri	1	2,44
Infark cerebri	1	2,44
<i>Acute respiratory distress syndrome</i>	1	2,44
Pneumothorax	1	2,44
Abses perianal	1	2,44
Pankreatitis	1	2,44
<i>Systemic lupus erythematosus</i>	1	2,44
<i>Chronic kidney disease</i>	1	2,44
Sepsis puerperalis	1	2,44
Kecelakaan lalu lintas	1	2,44
Total	41	100,00

Keterangan: <sup>a</sup>) Sebanyak 5 kasus sepsis disebabkan oleh HAP tanpa sumber infeksi lain, <sup>b</sup>) Tidak didapatkan penyebab kematian karena alasan yang tidak diketahui

Tabel 4 menggambarkan karakteristik admisi ke ICU dan penyebab kematian pada kelompok kultur sputum positif yang meninggal (n=41). Sebanyak 17 pasien berasal dari instalasi gawat darurat (IGD) dan sisanya dari bangsal. Penyebab kematian terbanyak adalah: sepsis (34,15%), HAP (19,51%) dan syok (12,20%).

#### Terapi antibiotik empiris, definitif dan jenis bakteri

Karakteristik terapi AE yang diberikan kepada 69 pasien HAP yang dirawat di ICU dapat dilihat pada tabel 5. Antibiotik yang paling sering diberikan adalah ceftazidime (n=30), ciprofloxacin (n=21) levofloxacin (n=19),. Rerata lama pemakaian AE adalah 4,91 ± 2,81 hari.

Tabel 5 Karakteristik obat antibiotik empiris

Antibiotik Empiris	n	rerata lama pemakaian (hari)	SD	Lama pemakaian minimal (hari)	Lama pemakaian maksimal (hari)
Ceftazidime	30	4,57	2,47	1,00	10,00
Ciprofloxacin	21	5,38	2,82	1,00	10,00
Levofloxacin	19	4,74	2,90	1,00	10,00
Meropenem	15	4,20	2,65	1,00	8,00
Ceftriaxone	14	5,14	3,16	1,00	12,00
Cefotaxime	4	3,50	1,91	2,00	6,00
Amikacin	3	10,00	1,73	9,00	12,00
Gentamicin	3	5,67	2,31	3,00	7,00
Cefepime	2	6,00	4,24	3,00	9,00
Ampicillin	1	3,00	.	3,00	3,00
Azithromycin	1	1,00	.	1,00	1,00
Cefoperazone	1	2,00	.	2,00	2,00
Clindamycin	1	8,00	.	8,00	8,00
Fosfomicin	1	8,00	.	8,00	8,00
Moxifloxacin	1	2,00	.	2,00	2,00
Tygecycline	1	4,00	.	4,00	4,00
Vancomycin	1	8,00	.	8,00	8,00
Total	119	4,91	2,81		

Pada tabel 6 terlihat sebanyak 28 pasien (51,85%) tidak mendapatkan antibiotik definitif karena meninggal sebelum hasil uji sensitivitas

keluar. Antibiotik definitif yang paling sering diberikan adalah: amikacin (n=6), meropenem (n=6), dan tygecycline (n=4).

Tabel 6 Karakteristik obat antibiotik definitif

Antibiotik Definitif	n	Rerata lama pemakaian (hari)	SD	lama pemakaian minimal (hari)	lama pemakaian maksimal (hari)
Tidak diberikan <sup>a</sup>	28	0	0	0	0
Amikacin	6	9,2	4,07	4	14
Meropenem	6	7,5	4,04	3	14
Tygecycline	4	7,3	4,57	2	13
Gentamicin	2	9,5	0,71	9	10
Levofloxacin	2	10	.	10	10
Vancomycin	2	5	.	5	5
Ampicilin	1	9	.	9	9
Cefepime	1	4	.	4	4
Ceftazidime	1	9	.	9	9
Fosfomicin	1	7	.	7	7
Total <sup>b</sup>	54				

Keterangan: <sup>a</sup>) antibiotik definitif tidak diberikan karena pasien lebih dahulu meninggal sebelum hasil kultur keluar. <sup>b</sup>) 5 dari 44 pasien mendapat 2 antibiotik definitif dan 2 orang mendapat 3 antibiotik definitif.

Tabel 7 memperlihatkan pola bakteri pada 44 pasien dalam kelompok kultur sputum positif. Total sebanyak 58 bakteri tumbuh pada kultur sputum. Bakteri yang paling sering tumbuh adalah:

*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Streptococcus viridans* (13 vs 9 vs 7 vs 7). Tampak sebagian besar bakteri yang tumbuh merupakan bakteri *multi drug resistant* (MDR).

Tabel 7 Pola bakteri pada hasil kultur sputum

Nama Bakteri	n	%	Kriteria MDR (n)	%
Acinetobacter baumannii	13	22,4	12	92,30
Klebsiella pneumoniae	9	15,5	6	66,67
Pseudomonas aeruginosa	7	12,1	4	57,14
Streptococcus viridans	7	12,1	5	71,43
Staphylococcus haemolyticus	6	10,3	6	100,00
Enterococcus faecalis	5	8,6	4	80,00
Enterobacter cloacae	4	6,9	2	50,00
Erysipelothrix rhusiopathiae	1	1,7	0	0,00
Escherichia coli	1	1,7	1	100,00
Leuconostoc pseudomesenteroides	1	1,7	1	100,00
Morganella morganii	1	1,7	1	100,00
Staphylococcus coagulase negatif	1	1,7	1	100,00
Stenotrophomonas maltophilia	1	1,7	1	100,00
Streptococcus parasanguinis	1	1,7	1	100,00
Total	58	100,0		

## PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran status didapatkan sebanyak 81 pasien (30%) menderita HAP dari 267 pasien yang dirawat di ICU RSS selama periode Juni 2015 - Desember 2016. Semua pasien yang menderita HAP pada penelitian ini menggunakan alat bantu ventilasi mekanik, sehingga besar kemungkinan pada pasien dalam penelitian ini terjadi episode VAP.

Rerata usia pasien HAP yang dirawat di ICU adalah 54 tahun untuk kelompok yang meninggal dan 63 tahun untuk kelompok yang hidup. Penelitian di Jakarta menyebutkan median usia pasien VAP di ICU adalah 45 tahun<sup>3</sup> sedangkan di Perancis disebutkan median usia pasien yang menderita *late onset* pneumonia di ICU adalah 66 tahun.<sup>4</sup> Berbeda dengan penelitian ini dimana usia bukan merupakan suatu faktor prognostik mortalitas.

Dari 69 pasien HAP yang dirawat di ICU, sebanyak 44 pasien memiliki hasil uji sensitivitas bakteri pada kultur sputum. Kendala dalam penegakan diagnosis HAP adalah sulitnya memperoleh spesimen sputum dibandingkan dengan VAP.<sup>12,13</sup> dalam penelitian ini didapatkan 17 pasien HAP (22%) tidak dilakukan pemeriksaan sputum. Hasil kultur sputum negatif dan kultur darah negatif bisa disebabkan oleh faktor-faktor antara lain: kondisi spesimen, teknik pengambilan dan pengolahan, tidak terdapat

bakteri atau mungkin sudah musnah akibat terapi antibiotik saat pengambilan spesimen. HAP jarang terjadi bakteremia dan bila positif mungkin mengindikasikan adanya infeksi organ lainnya.<sup>12,13</sup>

Skor APACHE II pada pasien HAP yang dirawat di ICU menunjukkan angka yang tinggi (hidup =  $20 \pm 15,72$  vs meninggal =  $26,27 \pm 8,17$ ). Bila melihat interpretasi skor APACHE II maka angka kematian berkisar 40-55%.<sup>14</sup> Perbandingan skor APACHE II antara kelompok yang meninggal dengan kelompok yang hidup menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Penelitian di Jakarta menyebutkan skor APACHE II merupakan variabel yang berpengaruh terhadap mortalitas pada pasien VAP di ICU.<sup>3</sup>

Jenis kelamin tidak memiliki perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) terhadap mortalitas pasien HAP yang dirawat di ICU RSS. Demikian juga jenis kasus walaupun kasus *medical* lebih banyak dibanding kasus *surgical* (48 vs 18) tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas ( $p > 0,05$ ). Pembedahan merupakan faktor resiko eksogen terhadap kejadian pneumonia nosokomial.<sup>1</sup> Pada penelitian ini tidak diamati jenis pembedahan pada kasus *surgical*, sehingga tidak bisa dinilai hubungannya sebagai faktor predisposisi HAP.

Kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan hasil kultur tidak berhubungan dengan mortalitas

( $p > 0,05$ ). Kemungkinan penyebabnya adalah angka mortalitas yang sangat tinggi (41 dari 44 atau 93,5%) sehingga berpengaruh terhadap perbandingan antar variabel dimana keseluruhan variabel yang dinilai menjadi tidak bermakna. Penyebab kematian terbanyak adalah sepsis (34,15%), HAP (19,51%), dan syok yang tidak terklasifikasi (12,20%). Sesuai literatur, HAP bukan merupakan penyebab kematian terbanyak.<sup>12,23</sup> Selain itu skor APACHE yang sangat tinggi ( $26,27 \pm 8,17$  untuk kelompok yang meninggal, prediksi mortalitas 55%) menggambarkan kondisi pasien yang lemah saat pertama masuk ICU. Terakhir, dari hasil kultur bakteri terlihat sebagian besar bakteri yang tumbuh adalah MDR sehingga sulit untuk diterapi dan mengakibatkan tingginya mortalitas.

Penelitian tentang hubungan kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan hasil kultur terhadap mortalitas sebenarnya sudah banyak dilakukan di negara lain namun dengan hasil yang bervariasi. Penelitian di USA pada 111 pasien VAP di ICU yang mendapatkan bantuan ventilasi mekanik  $\geq 48$  jam menyebutkan bahwa kesesuaian antibiotik empiris berhubungan dengan berkurangnya mortalitas dan berkurangnya lama perawatan di ICU.<sup>15</sup> Rerata umur sampel pada penelitian tersebut adalah lebih tinggi ( $62 \pm 14$  tahun) dibandingkan dengan penelitian ini dan skor SAPS II  $48 \pm 18$  (mortalitas hampir 50%), yang berarti tidak jauh berbeda dengan penelitian ini. Beberapa penelitian lainnya juga menyebutkan adanya hubungan yang bermakna antara kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan mortalitas pada pasien VAP.<sup>16,17,18</sup>

Penelitian di Kanada menyebutkan bahwa mortalitas pasien ICU yang mengalami infeksi nosokomial tidak berbeda bermakna pada pasien yang mendapatkan antibiotik sesuai hasil kultur dibandingkan dengan yang tidak ( $p = 0,53$ ).<sup>5</sup> Perbedaannya dengan penelitian ini adalah populasinya bukan hanya pasien pneumonia saja namun mencakup semua infeksi nosokomial di ICU, dan jumlah pasien yang memiliki hasil kultur lebih sedikit yaitu 39 orang.

Penelitian yang dilakukan pada 130 pasien VAP di ICU baik *surgical* maupun *medical* di Turki menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang

bermakna antara kesesuaian antibiotik empiris dengan mortalitas ( $p = 0,497$ ).<sup>7</sup> Pada penelitian tersebut kultur diperoleh dari *bronchoalveolar lavage* (BAL) dan pasien yang mendapatkan antibiotik empiris yang sesuai hasil kultur bakteri sebanyak 65,1% meninggal sedangkan yang tidak sesuai 72,7% meninggal. Penelitian lainnya pada 82 pasien trauma di ICU menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kesesuaian antibiotik empiris dengan mortalitas ( $p = 0,62$ ).<sup>8</sup> Pada penelitian tersebut kultur diperoleh dari BAL dan mortalitas pada kelompok antibiotik empiris yang sesuai hasil kultur 3,6% dan mortalitas pada kelompok yang tidak sesuai 8,8%.

Penatalaksanaan HAP khususnya antibiotik pada penelitian ini masih mengacu pada *ATS/IDS guidelines* 2005 sesuai periode saat pasien dirawat. *Guidelines* HAP terbaru merekomendasikan antibiotik empiris yang terpisah untuk kasus HAP dan VAP.<sup>12</sup> Sebanyak 28 pasien HAP (48,3%) tidak mendapatkan terapi antibiotik definitif. Keseluruhan pasien tersebut sudah dilakukan kultur sputum dan memiliki hasil positif, namun hasil keluar saat pasien sudah meninggal.

Pola bakteri terbanyak pada penelitian ini adalah *acinetobacter baumannii*, *klebsiella pneumoniae*, *pseudomonas aeruginosa* dan *streptococcus viridans*. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di RSS.<sup>2,19</sup> Penelitian di Bandung menyebutkan bahwa bakteri terbanyak penyebab pneumonia di ICU adalah *E. coli*.<sup>20</sup> *Guidelines* HAP menyebutkan pola bakteri terbanyak adalah *P. aeruginosa*, *E. coli*, dan *K. pneumoniae*.<sup>12,23</sup> Pola bakteri yang beranekaragam ini menunjukkan perlunya evaluasi secara kontinyu di masing-masing RS sehingga diharapkan terapi HAP akan lebih tepat sasaran.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pengambilan sampel dilakukan di unit rekam medis dan bukan dari data yang dimiliki ICU sehingga sangat tergantung dari ketersediaan *database* di unit rekam medis. Karena merupakan studi retrospektif peneliti tidak mengetahui proses pengambilan spesimen sputum untuk diperiksa kultur bakteri. Penelitian prospektif mungkin diperlukan sehingga pengendalian pengambilan sputum dan *follow up*

hasil kultur bisa lebih baik serta evaluasi pemberian antibiotik empiris dan definitif lebih baik.

## KESIMPULAN

Dalam penelitian ini kesesuaian terapi antibiotik empiris dengan hasil kultur sputum tidak berhubungan secara bermakna dengan mortalitas rumah sakit pada pasien HAP yang dirawat di ICU RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

## SARAN

Perlu dievaluasi faktor-faktor selain kesesuaian antibiotik empiris yang dapat meningkatkan mortalitas pasien HAP di ICU. Penelitian prospektif mungkin diperlukan sehingga pengendalian pengambilan sputum dan *follow up* hasil kultur bisa lebih baik serta evaluasi pemberian antibiotik empiris dan definitif akan lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2003, *Pneumonia Komuniti, Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
2. Hisyam, B., Suseno, H. 1998, the Pattern of Bacterias Causes Pneumonia on Sardjito General Hospitas January 1, 1990 – December 31, 1994, *Berkala Ilmu Kedokteran*; 30:145-48.
3. Saragih, R. J., Amin, Z., Sedono, R., Pitoyo, C. W., Rumende, C. M. 2014, Prediktor Mortalitas Pasien dengan Ventilator-Associated Pneumonia di RS Cipto Mangunkusumo, *eJKI*; 2: 77-84.
4. Moine, P., Timsit, J. F., De Lassence, A., Troché, G., Fosse, J. P., Alberti, C., et al. 2002, Mortality Associated with Late-Onset Pneumonia in the Intensive Care Unit: Results of a Multi-Center Cohort Study, *Intensive Care Med*; 28: 154-63.
5. Aarts, W. M. A. , Brun-Buisson, C., Cook, D. J., Kumar, A., Opal, S., Rocker, G., et al. 2007, Antibiotic Management of Suspected Nosocomial ICU-Acquired Infection: Does Prolonged Empiric Therapy Improve Outcome? *Intensive Care Med*; 33:1369-78.
6. Vallés, J., Martin-Loeches, I., Torres, A., Diaz, E., Seijas, I., José-López, M., et al. 2014, Epidemiology, Antibiotic Therapy and Clinical Outcomes of Healthcare-Associated Pneumonia in Critical Ill Patients: a Spanish Cohort Study, *Intensive Care Med*; 40:572-81.
7. Piskin, N.; Aydemir, H.; Oztoprak, N.; Akduman, D.; Comert, F.; Kokturk, F.; Celebi, G. 2012, Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: Risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect. Dis.*; 12: 268.
8. Mueller, E.W.; Hanes, S.D.; Croce, M.A.; Wood, G.C.; Boucher, B.A.; Fabian, T.C. 2005, Effect from multiple episodes of inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia on morbidity and mortality among critically ill trauma patients. *J. Trauma*: 58, 94–101.
9. Swanson, J. M., Wells, D. L. 2013, Review: Empirical Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia, *Antibiotics*; 2: 339-351.
10. Sastroasmoro, S., Ismael, S. 2011, *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Edisi 5, Jakarta: Binarupa Aksara.
11. Dahlan, M. S. 2014, Langkah-Langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan, Seri *Evidence Based Medicine*, Ed. 2 (Seri 3), Jakarta : Sagung Seto.
12. American Thoracic Society. 2016, Guideline for the Managerment of Adults with Hospital aquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associate, Pneumonia. Tersedia di <http://cid.oxfordjournals.org>. Diakses tanggal 15 Juli 2016.
13. American Thoracic Society. 2005, Guideline for the Managerment of Adults with Hospital aquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*; 171: 388-416.
14. Timmers TK, Verhofstad MH, Moons KG, Leenen LP. 2011, Long-term Survival after Surgical Intensive Care Unit Admission: Fifty Percen Die within 10 Years. *Ann Surg*; 253(1): 151-7.
15. Dupont, H., Mentec, H., Sollet, J. P., Bleichner, G. 2001, Impact of Appropriateness of Initial Antibiotic Therapy on the Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia, *Intensive Care Med*; 27: 355-62.



16. Teixeira, P.J.; Seligman, R.; Hertz, F.T.; Cruz, D.B.; Fachel, J.M. 2007, Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J. Hosp. Infect*; **65**: 361–367.
  17. Garnacho-Montero, J.; Sa-Borges, M.; Sole-Violan, J.; Barcenilla, F.; Escoresca-Ortega, A.; Ochoa, M.; Cayuela, A.; Rello, J. 2007, Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit. Care Med*; **35**: 1888–1895.
  18. Leroy, O.; Meybeck, A.; d'Escrivan, T.; Devos, P.; Kipnis, E.; Georges, H. 2003, Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*; **29**: 2170–2173.
  19. Dewi, Y. P. 2014, Tren Perubahan Pola Kuman dan Sensitivitas Antimikroba dari Isolat Darah di Unit Perawatan Intensif, RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta 2008-2012, *Makalah Bebas PIT XIII*, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
  20. Delong MF, Widjaja JT, Ivone J. 2013, Perbandingan Pola Resistensi Kuman pada Penderita Pneumonia di Ruang ICU dan Non ICU Rumah Sakit Immanuel Bandung Tahun 2012. *Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah*.
-