

Evaluasi *Drug Related Problems* (DRPs) Antibiotik pada Pasien Sepsis di Rumah Sakit di Yogyakarta

(Evaluation of Drug Related Problems (DRPs) Antibiotic in Sepsis Patients in Hospital X at Yogyakarta)

SAMUEL BUDI,^{1*} ZULLIES IKAWATI², IWAN DWIPRAHASTO³, TITIK NURYASTUTI⁴

¹Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Setia Budi, Surakarta, Indonesia

²Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

³Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

⁴Bagian Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Diterima 14 Desember 2016, Disetujui 16 Februari 2017

Abstrak: Sepsis merupakan manifestasi infeksi akut yang paling berat yang dapat menimbulkan kegagalan berbagai organ dan umumnya berakhir dengan kematian pada 30-50% kasus. Angka kematian akibat sepsis di negara maju dapat ditekan hingga 11-15%, namun di berbagai negara sedang berkembang dilaporkan masih di atas 45%. Penggunaan antibiotik empiris secara tepat dan adekuat dapat menurunkan risiko kematian pada sepsis dan setidaknya dapat memperpendek lama waktu perawatan pasien di rumah sakit. Penelitian ini bertujuan mengetahui pola penggunaan antibiotik, kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) dan luaran (*outcome*) klinik pada pasien sepsis di RS X di Yogyakarta. Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional selama periode Januari-Desember 2015 di bangsal penyakit dalam RS X di Yogyakarta. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan populasi pasien dewasa dengan umur >15 tahun, menjalani rawat inap dalam periode pengamatan. Dari 632 kasus sepsis, 162 subyek memenuhi kriteria inklusi. Antibiotik yang terbanyak digunakan adalah golongan sefalosporin (42,58%), kuinolon (17,46%), karbapenem (10,77%), aminoglikosida (9,33%), imidazole (8,85%), dan makrolida (4,88%). Insidensi DRPs ditemukan pada 60,49% subyek. Kejadian DRPs berkaitan dengan kebutuhan antibiotik (38,78%), ketidaktepatan antibiotik (29,59%), ketidaktepatan dosis (7,14%) dan interaksi antibiotik (26,53%). Luarannya klinik buruk yang berkaitan dengan DRPs (64,29%) lebih besar dibandingkan dengan kelompok yang menunjukkan luarannya klinik baik (35,71%). Kejadian DRPs pada penanganan sepsis masih cukup tinggi, yaitu 60,49%, dan umumnya berkaitan dengan kebutuhan antibiotik, ketidaktepatan pemilihan antibiotik, ketidaktepatan dosis dan adanya interaksi antibiotik.

Kata kunci: antibiotik, *drug related problems*, infeksi, sepsis.

Abstract: Sepsis is a manifestation of the most severe acute infections that can lead to the various organ failure generally ends with death in 30-50% of cases. The number of sepsis deaths in developed countries can be reduced to 11-15%, but in developing countries it was reported above 45%. Proper and adequate use of empirical antibiotics may decrease the risk of death in sepsis and may at least shorten patient duration of care in the hospital. Aim to this study was determine the pattern of antibiotic use, the incidence of Drug Related Problems (DRPs) and clinical outcomes in septic patients in hospital X at Yogyakarta. An observational study was carried out during the period of January-December 2015 in hospital X at Yogyakarta. Data were collected retrospectively among patients with sepsis, age > 15 years old, hospitalized during the the study period. From 632 cases, 162 patients were diagnosed as sepsis and met the inclusion criteria of the study. The antibiotics used were cephalosporin (42.58%), quinolone (17.46%), carbapenem (10.77%), aminoglycoside (9.33%), imidazole (8.85%) and macrolide (4.88%). Poor clinical outcomes associated with DRPs (64.29%) were greater than those that showed good clinical outcomes (35.71%). The incidence of DRPs in sepsis treatment is still high (60.49%), and is generally associated with antibiotic needs, the inappropriate selection of antibiotics, inadequate dosage and the presence of antibiotic interactions.

Keywords: antibiotics, drug related problems, infection, sepsis.

* Penulis korespondensi, Hp. 085200303388
e-mail: sambud8011@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

SEPSIS merupakan suatu kondisi medis serius yang ditandai dengan terjadinya peradangan sistemik di seluruh tubuh yang disebabkan oleh infeksi berat. Sepsis dapat terjadi karena bakteri, jamur atau virus⁽¹⁾. Infeksi yang biasanya berkembang menjadi sepsis antara lain infeksi saluran pernafasan (40%), infeksi saluran kemih (18%) dan infeksi ruang intra abdominal (14%). Penyebab kematian terbanyak pada sepsis berasal dari bakteri gram negatif dengan persentase 60-70%⁽²⁾.

Angka kematian (mortalitas) akibat sepsis masih sangat tinggi. Meski telah ada kemajuan dalam teknologi kedokteran dan telah ditemukan metode baru dalam penanganan sepsis, sampai saat ini para ahli belum menemukan metode yang tepat untuk mencegah dan menurunkan risiko kematian pada sepsis⁽³⁾. Di Amerika Serikat, sepsis menjadi penyebab kematian ke 11 dan menduduki peringkat pertama kematian di rumah sakit pada pasien usia lanjut (di atas 65 tahun)⁽⁴⁾. Angka kematian akibat sepsis dilaporkan bervariasi yaitu 11% akibat sepsis dan 40% akibat syok septik⁽⁵⁾. Biaya yang harus ditanggung Medicare dan Medicaid dilaporkan mencapai 17,7 milyar USD⁽⁶⁾.

Tingkat kematian akibat sepsis di rumah sakit dilaporkan bervariasi menurut tingkat keparahan, berkisar antara 11% pada sepsis sampai lebih dari 40% pada syok septik. Beberapa strategi terapi yang dapat dilakukan untuk menurunkan risiko kematian pada sepsis antara lain menegakkan diagnosis secara dini, mengidentifikasi penyebab dengan cepat, mengeliminasi sumber infeksi melalui tindakan operasi, inisiasi dini penggunaan terapi antibiotik yang agresif, mencegah hal-hal/ patogenik yang dapat menyebabkan syok sepsis dan menghindari kerusakan organ^(7,8,9).

Pemberian antibiotik secara tepat dan adekuat masih merupakan salah satu terapi yang terbukti dapat menurunkan angka kematian pada sepsis maupun syok sepsis dan harus diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan. Berbagai faktor yang penting untuk dipertimbangkan meliputi sumber infeksi yang dicurigai, sifat patogen (komunitas atau nosokomial), pola resistensi lokal dan status imunologis pasien⁽⁷⁾.

Dampak penggunaan antibiotik yang tidak rasional sangat beragam, antara lain cepatnya pertumbuhan bakteri resisten, timbulnya efek samping yang potensial berbahaya bagi pasien dan peningkatan beban biaya bagi pasien⁽¹⁰⁾. Sayangnya di negara sedang berkembang infeksi masih menjadi masalah utama kesehatan, sehingga penggunaan antibiotik secara masif sering tidak dapat dihindari. Akibatnya

berbagai masalah terkait penggunaan antibiotik yang tidak rasional banyak terjadi dan semakin memicu keadaan yang dapat merugikan pasien⁽¹¹⁾.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi masalah di seluruh dunia termasuk Indonesia. Penggunaan antibiotik secara berlebihan merupakan penyebab utama munculnya bakteri resisten, apalagi bila penggunaannya tidak dilakukan secara bijak⁽¹²⁾. Prinsip utama penanganan sepsis adalah mengeliminasi agen penyebab infeksi dengan pemberian antibiotik secara tepat dan adekuat. Pemberian antibiotik yang tidak tepat dilaporkan berkaitan dengan lamanya perawatan di rumah sakit dan meningkatkan risiko kematian pada pasien sepsis⁽¹³⁾.

Drug Related Problems (DRPs) merupakan salah satu *instrument* untuk menilai kerasionalan penggunaan obat. Dalam konteks *Pharmaceutical Care*, seorang farmasis klinik dapat menggunakan DRPs untuk mengetahui apakah suatu pemberian obat sudah tepat, adekuat dan mencapai target optimal sesuai yang diharapkan dalam proses terapeutik. Mengingat kompleksnya kondisi pasien sepsis dengan berbagai implikasi mediknya, diperlukan pengetahuan yang tepat untuk meningkatkan kemampuan penegakan diagnosis yang akurat dalam menangani pasien sepsis.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Sumber utama penelitian ini berasal dari data rekam medik pasien yang didiagnosis sebagai sepsis dan dirawat di bangsal rawat inap pada bulan Januari-Desember 2015, dari dua jenis kelamin, dengan usia 15 tahun ke atas.

METODE. Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional dan rancangan studi *cross-sectional*. Data dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medik di bangsal rawat inap RS. X di Yogyakarta pada bulan Januari-Desember 2015. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dewasa dengan sepsis yang menjalani rawat inap. Kriteria inklusi subyek penelitian, meliputi pasien dewasa dengan umur >15 tahun, menjalani rawat inap di bangsal rawat inap dalam periode dan tempat penelitian berlangsung. Selain data terkait identitas subyek, riwayat penyakit, diagnosis dan berbagai pemeriksaan yang dilakukan, penelitian ini juga melacak semua jenis terapi yang diberikan, baik sebelum maupun setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Hasil kultur bakteri, serta berbagai luaran (*outcome*) klinik juga dilacak dan ditelaah untuk mengetahui keterkaitan berbagai variabel dengan luaran klinik sepsis.

Data Analisis. Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk mengidentifikasi kejadian DRPs dan analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui

keterkaitan DRPs dengan faktor-faktor lain yang diduga berpengaruh terhadap luaran klinis pasien sepsis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

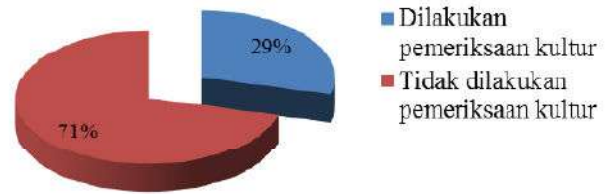
Sesuai dengan tujuan penelitian, maka hasil penelitian ini disajikan dalam tiga tahap, yaitu (1) deskripsi pola penggunaan obat antibiotik, (2) kajian DRPs dan (3) evaluasi hubungan antara kejadian DRPs dengan luaran (*outcome*) klinik dari antibiotik. Sebanyak 162 subyek yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian. Karakteristik umum dari subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Proporsi subyek perempuan (53,1%) sedikit lebih besar daripada laki-laki. Sebagian besar subyek (67,3%) berusia di atas 46 tahun. Lebih dari separuh subyek (53,2%) dirawat lebih dari 11 hari, bahkan 7,4% subyek dirawat selama lebih dari 30 hari. Angka kematian pada populasi subyek cukup besar, yaitu 47,5%.

Kultur bakteri hanya dilakukan pada 29% subyek (Gambar 1). Adapun spesimen yang digunakan untuk kultur terbanyak adalah sputum (27,3%), darah (18,2%), pus (16,7%) dan urin (15,2%). Pengulangan pemeriksaan spesimen jarang dilakukan. Dari 18 subyek yang diperiksa sputumnya, episode pemeriksaan dilakukan sebanyak 26 kali. Sedangkan untuk darah, pus, urin dan luka umumnya hanya sekali saja dilakukan pemeriksaan pada masing-masing subyek (Tabel 2.).

Jenis antibiotik yang paling sering diberikan pada subyek dengan sepsis berturut-turut adalah cephalosporin (42,58%), quinolone (17,46%), carbapenem (10,77%), aminoglikosida (9,33%), imidazole (8,85%) dan makrolida (4,88%) (Gambar

Tabel 1. Karakteristik pasien dewasa yang terdiagnosa sepsis di bangsal penyakit dalam RS. X di Yogyakarta tahun 2015

No	Karakteristik	Frekuensi	Persentase
1	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	76	46,9
	Perempuan	86	53,1
2	Umur (tahun)		
	15-30	21	13
	31-45	32	19,8
	46-60	59	36,4
	61-75	40	24,7
	76-91	10	6,2
3	Lama Rawat		
	0-5	32	32
	6-10	44	27,2
	11-15	28	17,3
	16-20	27	16,7
	21-25	10	6,2
	26-30	9	5,6
>30	12	7,4	
6	Outcome Klinik		
	Meninggal >48 jam	64	39,5
	Meninggal <48 jam	13	8
	Belum sembuh	8	4,9
	Membaik	75	46,3
	Sembuh	2	1,2



Gambar 1. Proporsi pemeriksaan kultur pasien dewasa yang terdiagnosa sepsis.

Tabel 2. Proporsi pemeriksaan kultur berdasarkan jenis spesimen pasien terdiagnosa sepsis dewasa.

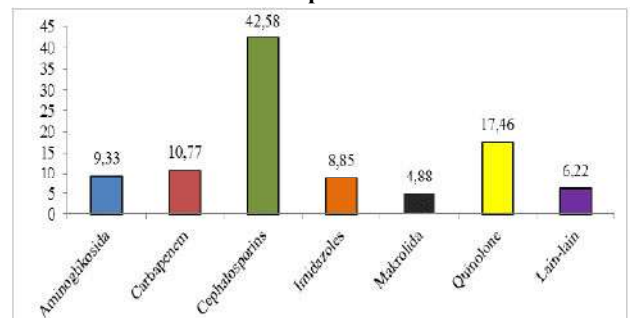
No	Tempat spesimen kultur	Jumlah	Persentase (%)
1	Sputum	18	27,3
2	Darah	12	18,2
3	Urine	10	15,2
4	Darah luka	5	7,6
5	Pus	11	16,7
6	Paring swab	4	6,1
7	Swab nasofaring	1	1,5
8	Faeces	2	3
9	Cairan pleura	1	1,5
10	Jaringan	1	1,5
11	Ulkus pedis	1	1,5
	Total	66	100

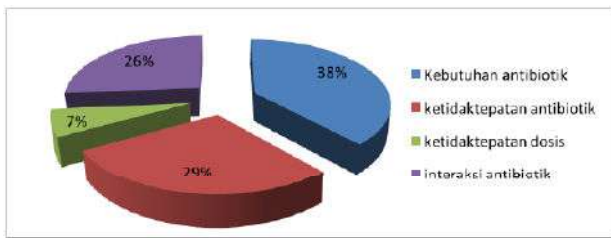
2).

Dalam penelitian ini kejadian *drug related problems* (DRPs) ditemukan pada 60,49% subyek, proporsi ini jauh lebih besar dibandingkan dengan subyek yang tidak mengalami DRPs (39,51%). Adapun kategori DRPs yang terjadi disajikan pada Gambar 3, yaitu terkait dengan kebutuhan antibiotik (38%), ketidaktepatan antibiotik (29%), interaksi obat (26%) dan ketidaktepatan dosis (7%).

Kebutuhan antibiotik dalam penelitian ini didefinisikan sebagai kebutuhan antibiotik pada subyek dengan sepsis sebagai terapi, tetapi subyek tidak mendapatkan secara tepat. Ketidaktepatan antibiotik didefinisikan sebagai ketidaktepatan penggunaan antibiotik untuk terapi ataupun mencegah

Gambar 2. Proporsi antibiotik yang digunakan pada pasien sepsis.





Gambar 3. Proporsi jenis DRPs pada pasien yang terdiagnosa sepsis di bangsal rawat inap penyakit dalam RS. X di Yogyakarta.

terjadinya sepsis. Untuk kriteria ketidaktepatan antibiotik ini dikelompokkan ke dalam 5 kategori yaitu ketidaktepatan berdasarkan pola resistensi kuman, kombinasi antibiotik, ketidaksesuaian dengan hasil kultur dan sensitivitas antibiotik, ketidaktepatan berdasarkan dugaan sumber infeksi dan ketidaktepatan berdasarkan kerawanan berkembangnya resistensi antibiotik (Tabel 4).

Ketidaktepatan dosis antibiotik dalam penelitian ini didefinisikan sebagai ketidaktepatan dosis atau interval pemberian antibiotik untuk mengobati atau mencegah berkembangnya sepsis. Untuk DRPs jenis ini terbagi dalam 3 kategori yaitu ketidaktepatan berdasarkan kadar kreatinin klirens, jenis penyakit dan jenis antibiotik yang diberikan. Hasil proporsi DRPs pada jenis ketidaktepatan dosis antibiotik disajikan pada Tabel 5.

Selanjutnya untuk mengidentifikasi terjadinya interaksi obat pada penelitian ini digunakan perangkat lunak *Drug Interaction Checker*. Interaksi obat dalam penelitian ini didefinisikan sebagai interaksi antar antibiotik atau antara antibiotik dengan obat lain yang berpotensi menyebabkan kegagalan terapi dan atau berisiko memperberat penyakit pada subyek. Dari 98 kejadian DRPs ditemukan 26 episode jenis interaksi obat. Adapun bentuk interaksinya mulai dari yang terbanyak, yaitu antara rifampisin-INH (26,92%), disusul dengan metronidazole-metil prednisolone (23,08%), rifampisin-methyl prednisolone (15,38%), gentamycin-kanamycin (7,69%) ceftazidim-amikasin (7,69%) dan ceftriaxone-kanamycin (3,85%).

Gambaran karakteristik pasien secara umum pasien sepsis dan dirawat di Instalasi Rawat Inap RS.X adalah: **a. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin.** Dari penelitian ini ditemukan bahwa proporsi subyek dengan sepsis relatif hampir sama antara laki-laki (53,1%) dengan perempuan (46,9%). Hal ini berbeda dengan yang dilaporkan di Jerman melalui analisis statistik data dari 2007 hingga 2013, jumlah penderita sepsis di Jerman pada laki-laki 1,8 kali lebih banyak daripada perempuan. Masih dari studi tersebut, risiko terjadinya sepsis pada laki-laki 2 kali lebih besar dibandingkan perempuan⁽¹⁴⁾.

b. Distribusi pasien berdasarkan umur.

Dalam penelitian ini ditemukan bahwa sepertiga dari subyek dengan sepsis berusia di atas 60 tahun (30,9%). Kelompok usia lanjut memiliki risiko paling besar untuk terjadinya sepsis dengan berbagai komplikasinya, termasuk mortalitasnya. Risiko sepsis pada kelompok ini meningkat akibat berbagai sebab seperti komorbiditas, penurunan fungsi ginjal dan hepar serta respons tubuh yang rendah untuk mengatasi sepsis^(15,16).

c. Distribusi pasien berdasarkan lama rawat inap. Lebih dari separuh subyek dengan diagnosis sepsis pada penelitian ini (53,2%) dirawat lebih dari 11 hari, bahkan 7,4% subyek dirawat selama lebih dari 30 hari. Lama rawat inap yang terlama adalah 35 hari disertai dengan komplikasi diabetes militus, namun luaran klinik membaik. Suatu penelitian yang melibatkan 124 rumah sakit akademik di Amerika Serikat melaporkan rata-rata lama rawat inap pada pasien sepsis 12,5 hari dengan terpendek 11,2⁽¹⁷⁾. Usia lanjut, komorbiditas, komplikasi dan kegagalan dalam diagnosis dini sepsis merupakan prediktor untuk lama perawatan pada pasien sepsis⁽⁴⁾.

d. Distribusi pasien berdasarkan outcome klinik. Data terkait luaran klinik menunjukkan bahwa 46,3% pasien dinyatakan membaik. Namun proporsi yang mengalami luaran klinik buruk, yaitu meninggal mencapai 47,5%. Untuk luaran klinik meninggal, sebagian besar subyek (83,11%) meninggal setelah dirawat lebih dari 48 jam dan hanya 16,89% yang meninggal kurang dari 48 jam setelah dirawat. Sepsis merupakan penyebab utama kematian pada unit rawat intensif di seluruh dunia, dengan angka mortalitas sebesar 11-20% untuk sepsis hingga 40% untuk syok sepsis⁽¹⁸⁾.

Menurut PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe*) V5.01 (2006) DRPs adalah kejadian atau permasalahan terkait terapi obat yang secara aktual maupun potensial berpengaruh terhadap luaran terapi yang diharapkan⁽¹⁹⁾. Dalam pemberian obat ke pasien sepsis lebih baik mencegah DRPs daripada mengatasi DRPs yang sudah terjadi. Akan tetapi hal ini tidak

Tabel 3. Proporsi DRPs jenis kebutuhan antibiotik pada pasien sepsis dewasa di bangsal IRNA RS.X Yogyakarta.

No	Jenis DRPs kebutuhan antibiotik	Jumlah episode	Persentase (%)
1	Kebutuhan antibiotik berdasarkan sumber infeksi	24	63,16
2	Kebutuhan antibiotik berdasarkan hasil kultur dan sensitifitas	14	36,84
	Total	38	100

Tabel 4. Proporsi DRPs jenis ketidaktepatan antibiotik pada pasien sepsis dewasa di bangsal IRNA RS.X Yogyakarta.

No	Jenis DRPs ketidaktepatan antibiotik	Jumlah episode	Persentase (%)
1	Ketidaktepatan berdasarkan pola resistensi kuman	10	34,48
2	Ketidaktepatan penggunaan kombinasi antibiotik	7	24,14
3	Ketidaktepatan berdasarkan hasil kultur dan sensitifitas antibiotik	4	13,80
4	Ketidaktepatan berdasarkan dugaan sumber infeksi	5	17,24
5	Ketidaktepatan berdasarkan kerawanan berkembangnya resistensi antibiotik	3	10,34
	Total	29	100

selalu dapat dilakukan karena kompleksitas kondisi pasien dan proses terapi, kurangnya pengetahuan para petugas kesehatan, serta perilaku dari pasien pengguna obat-obatan itu sendiri⁽²⁰⁾.

Pada penelitian ini kejadian DRPs terkait kebutuhan antibiotik pada pasien sepsis ditemukan bahwa kebutuhan antibiotik yang tidak berdasarkan sumber infeksi terjadi pada peresepan piperasilin-tazobactam untuk mengatasi sepsis yang bersumber dari infeksi paru, dan infeksi saluran kencing (ISK), terapi oportunistik pada pasien HIV-AIDS, dan metronidazole sebagai terapi patogen anaerob. Sedangkan kebutuhan antibiotik yang tidak sesuai hasil kultur dan sensitifitas antibiotik ditemukan pada pemberian amikasin, amoxicillin-asam klavulanat dan gentamisin.

Untuk kejadian ketidaktepatan antibiotik pada pasien sepsis dalam penelitian ini terkait dengan pola resistensi kuman. Ceftriaxone memiliki tingkat resistensi pada pasien ISK, infeksi paru dan diabetes militus. Demikian juga dengan cefotaxim yang memiliki tingkat resistensi terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, dan ceftazidim terhadap infeksi paru.

Kategori DRPs selanjutnya adalah ketidaktepatan penggunaan antibiotik kombinasi. Penggunaan kombinasi beta laktam dan aminoglikosida tidak lebih baik daripada penggunaan beta laktam tunggal. Pemberian antibiotik kombinasi dalam satu generasi seperti ceftazidim dan ceftriaxone sangat tidak dianjurkan karena tidak akan meningkatkan efek antibiotiknya. Kombinasi antara metronidazole dan ceftriaxone jika memungkinkan sebaiknya dihindari, karena ceftriaxone adalah antibiotik spektrum luas.

Ketidaktepatan antibiotik berdasarkan hasil kultur dan sensitivitas antibiotik terjadi pada penggunaan antibiotik ciprofloxacin untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Demikian juga dengan penggunaan ceftazidim pada pasien sepsis padahal infeksi yang terjadi disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli* yang telah resisten terhadap ceftazidim.

Ketidaktepatan berdasarkan dugaan sumber infeksi dapat ditemukan pada penggunaan cefotaxime pada pasien infeksi paru (*hospital acquired pneumonia/HAP*) dan infeksi intra abdomen yang pilihan pertama terapinya adalah ciprofloxacin, meropenem atau ciprofloxacin-metronidazol. Selain itu juga ditemukan penggunaan ciprofloxacin pada diabetes militus yang seharusnya lebih tepat apabila diberikan piperasilin-tazobactam.. Ketidaktepatan berdasarkan kerawanan berkembangnya resistensi antibiotik juga ditemukan, antara lain pada penggunaan meropenem yang merupakan antibiotik lini ketiga. Antibiotika pilihan pertama dan/atau kedua sebaiknya dipilih dan diberikan terlebih dahulu sebelum beralih ke antibiotik lini ke dua.

Untuk DRPs dengan kategori ketidaktepatan dosis antibiotik, ditemukan adanya pemberian ciprofloxacin pada pasien dengan klirens kreatinin yang abnormal tanpa disertai penyesuaian dosis. Diperlukan penyesuaian dosis ciprofloxacin jika klirens kreatinin kurang dari 50 mL/menit, untuk menghindari efek toksik antibiotik akibat peningkatan kadarnya dalam darah karena tidak dapat diekskresi secara sempurna. Dosis yang diberikan 500 mg/12 jam disarankan menjadi 500 mg/24 jam. Pada kasus lain seperti pemberian ceftazidime pada pasien dengan klirens kreatinin 30 mL/menit seharusnya dilakukan pengurangan dosis 1 g/8 jam menjadi 1 g/24 jam. Kasus lain dengan DRPs pada kategori ini yaitu pasien dengan diagnosis TBC kategori 1, INH seharusnya diberikan pada dosis 300 mg/24 jam tetapi hanya diberikan 100 mg/24 jam. Kasus lain adalah pemberian antibiotik cefepime dengan

Tabel 5. Proporsi DRPs jenis ketidaktepatan dosis antibiotik pada pasien sepsis dewasa di bangsal IRNA RS.X Yogyakarta.

No	Jenis DRPs ketidaktepatan dosis	Jumlah episode	Persentase (%)
1	Ketidaktepatan berdasarkan kreatinin klirens	3	42,86
2	Ketidaktepatan jenis penyakit	2	28,57
3	Ketidaktepatan berdasarkan jenis antibiotik	2	28,57
	Total	7	100

dosis 1g/12 jam yang seharusnya diberikan dengan dosis 1g/24 jam. Hal ini karena cefepime bersifat *concentration dependent* yaitu tetap memiliki efikasi yang baik meskipun konsentrasinya dibawah area MIC. Ditemukan juga subyek yang mendapat cefixime 100 mg/24 jam, yang seharusnya 100 mg/6-12 jam, karena antibiotik ini bersifat *time dependent*.

Selanjutnya kejadian DRPs yang termasuk kategori interaksi obat dapat ditemukan beberapa kasus, beberapa di antaranya pemberian kombinasi ceftriaxon dengan gentamisin. Kombinasi ini seharusnya dihindari karena akan meningkatkan nefrotoksisitas, apalagi jika pasien mengalami penurunan fungsi ginjal. Terdapat pula pasien yang mendapat antibiotik kombinasi gentamisin dan kanamisin. Mengingat keduanya dari golongan yang sama, yaitu aminoglikosida, pemberian bersamaan akan meningkatkan risiko nefrotoksik dan ototoksik, khususnya pada subyek usia lanjut atau yang disertai dengan penurunan fungsi ginjal. Risiko efek toksik yang mirip dan juga ditemukan dalam penelitian ini adalah pemberian kombinasi ceftriaxone dengan kanamisin, dan ceftazidim dengan amikasin.

Ditemukan juga subyek yang secara bersamaan mendapat rifampisin dan metilprednisolon. Kombinasi ini akan menurunkan efek metilprednisolon akibat peningkatan klirensnya jika diberikan bersamaan dengan rifampisin⁽²¹⁾. Salah satu subyek juga mendapat metronidazole yang diberikan bersamaan dengan metilprednisolon. Kombinasi ini akan menurunkan metabolisme metronidazole, sehingga efek yang diharapkan mungkin tidak dapat tercapai.

Dari penelitian ini ditemukan bahwa 64,28% subyek yang mengalami DRPs mengalami luaran yang buruk. Meskipun hubungan sebab dan akibat tidak dapat dikonfirmasi karena studi ini menggunakan rancangan *cross-sectional*, namun hasil penelitian ini dapat dijadikan masukan untuk para klinisi terkait peningkatan risiko terjadinya luaran klinik yang buruk pada pasien sepsis yang mendapat terapi namun mengalami DRPs.

SIMPULAN

Penelitian ini menemukan proporsi kejadian DRPs yang cukup tinggi, yaitu 64,28% pada pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit X di Yogyakarta. Adapun kejadian DRPs berkaitan dengan kebutuhan antibiotik (38,78%), ketidaktepatan antibiotik (29,59%), ketidaktepatan dosis (7,14%) dan interaksi antibiotik (26,53%). Jika dikaitkan dengan luaran klinik maka hampir separuh dari subyek yang meninggal berhubungan dengan terjadinya DRPs.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada para dokter, perawat apoteker dan staf catatan medik rumah sakit yang telah membantu dalam memfasilitasi penelitian. Manuskrip ini belum pernah di publikasikan dalam seminar maupun jurnal. Penelitian ini telah mendapatkan *Ethical clearance* dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC), Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tanggal 7 Januari 2016 dengan No. KE/FK/27/EC/2016.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee GC and Burgess DS. Antimicrobial regimen selection, pharmacotherapy a pathophysiologic approach. McGraw Hill Professional; 2014.
2. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Innapropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *The American Journal of Medicine*. 2003. 115:529-35.
3. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often. *Crit Care Med*. 2012.40(4):1404-9.
4. Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Cesar de Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein*; 2015.13(3):357-63.
5. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, et al. Milwaukee initiative in critical care outcomes research group of investigators. nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011.140:1223-31.
6. Torio CM, Andrews RM. Agency for Healthcare Research and Quality. HCUP statistical brief 160. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by Payer, 2011. Aug. 2013 <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.pdf> . diakses 15 Desember, 2015.
7. Armen SB, Freer CF, Showalter, JW, Crook T, Whitener CJ, West C, Terndrup, TE, Grifasi, M, DeFlitch, CJ and Hollenbeak, CS. *Am J Med Qual*. 2016.31(1):56-63.
8. Birken SLK and DiPiro JT. Septis and septic shock. In: JT DiPiro RL, Talbert GC, Yee GR, Matzke, BG, Wells LM, Posey (Eds). *Pharmacotherapy A pathophysiologic approach*. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. 2131-42.
9. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006.355(16):1699-1712.
10. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for actions. 2012. Available at: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/index.html>.

11. Bochud YP, Glauser PPM, Chalandra T. Antibiotics in sepsis. *Intensiv Care Med.* 2001.27:S33-S48.
12. Mouton JW, Ambrose PG, Cantón R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, *et al.* Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat.* 2011;14:107-17.
13. Kyle A, Weant, Stephanie N, Baker. Emergency medicine pharmacist and sepsis management. *Journal of Pharmacy Practice.* 2012.
14. Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital incidence and mortality rates of sepsis. An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013 *Dtsch Arztebl Int.* 2016.113: 159–66.
15. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand. *JAMA.* 2014. 311(13):1308-16.
16. Tsertsvadze A, Royle P, Seedat F, Cooper J, Crosby R and McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review. *BMC.* 2016.5:81.
17. Walkey AJ and Wiener RS. Hospital case volume and outcomes among patients hospitalized with severe sepsis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2014. 189(5):548-55.
18. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Disbot M, Masud F, Shirkey BA, Wray NP. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2015. 41(11):483–91.
19. Cipolle R, Strand L, dan Morley PC. *Pharmaceutical care practise: The clinician’s guide.* New York: McGraw –Hill, Health Professions Division; 1998.
20. Cipolle R, Strand L, dan Morley PC. *Pharmaceutical care practise: The clinician’s guide.* Second edition. new York: McGraw –Hill Companies, Incorporated. 2004.
21. Lacy FP, Amtrong LL, Goldmann PM, Lance LL. *Drug information handbook.* 14th edition. Ohio: Lexi-comp. Hudson; 2006.