



Laporan Peningkatan Mutu

PENINGKATAN MUTU PENGGUNAAN ANTIBIOTIK BIJAK MELALUI KESESUAIAN TEMUAN HASIL KULTUR DENGAN KAJIAN RISIKO PASIEN MENURUT MODEL REGULASI ANTIMIKROBA SISTEM PROSPEKTIF (RASPRO)

RONALD IRWANTO NATADIDJAJA^{1,2}, HADIANTI ADLANI², HADI SUMARSONO^{2,3}

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK TRISAKTI, Jakarta

²RASPRO Indonesia Study Group

³Ikatan Apoteker Indonesia

Email korespondensi: ronald.irwanto@yahoo.com

Dikirimkan 29 Oktober 2019, Diterima 3 Juli 2020

Abstrak

Masalah Mutu: Standar 4 Kajian SNARS 2018 menyatakan bahwa rumah sakit wajib memiliki surveilans kepekaan kuman terhadap antibiotik. Hal ini harus menjadi dasar pertimbangan pembuatan Panduan Penggunaan Antibiotik (PPAB). Di sisi lain, timbulnya kuman *Multi Drug Resistance* (MDR) juga dipengaruhi oleh berbagai faktor. Pemberian antibiotik empirik, selain berdasar pada pola kuman, juga sebaiknya mempertimbangkan berbagai faktor risiko timbulnya kuman MDR.

Pilihan Solusi: Regulasi Antimikroba Sistem Prospektif (RASPRO) adalah sebuah model tataguna antimikroba yang disintesis dari berbagai kepustakaan dengan mempertimbangkan berbagai faktor yang dapat menyebabkan timbulnya kuman-kuman MDR pada surveilans kepekaan kuman, sehingga dapat mengarahkan klinisi pada perseapan antibiotik bijak.

Implementasi: Kajian risiko yang dibuat dalam RASPRO menentukan bahwa *immunocompromised* dan/atau dengan komorbid Diabetes Melitus yang tidak terkontrol atau dengan riwayat konsumsi antibiotik kurang dari 90 hari, dan/atau riwayat perawatan di rumah sakit lebih dari 48 jam dalam waktu kurang dari 90 hari, dan/atau riwayat penggunaan instrumen medis kurang dari 90 hari masuk dalam risiko MDR. Pasien-pasien yang tidak termasuk dalam kategori di atas akan masuk ke dalam prediksi infeksi oleh kuman multisensitif.

Evaluasi dan Pembelajaran: Pada surveilans kepekaan kuman dengan data sekunder diambil dari sebuah rumah sakit swasta tipe B di Jakarta antara tahun 2016-2018, dengan rumus sampel tunggal, didapatkan 106 sampel kultur dari 86 pasien. Terdapat kesesuaian pada 54 dari 57 hasil kultur yang diambil dari pasien dengan kajian risiko infeksi kuman multisensitif (94,74%). Kesesuaian antara temuan hasil kultur MDR dengan kajian risiko model RASPRO terdapat pada 44 dari 49 kultur (89,80%), dengan 9 kultur menunjukkan *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL). Total kesesuaian hasil kultur dengan kajian risiko empirik model RASPRO mencapai 92,45%. Tingginya persentase kesesuaian temuan kultur kuman penyebab infeksi dengan kajian faktor risiko model RASPRO seperti ini dapat menjadi pertimbangan dalam mengarahkan klinisi dalam pemberian antibiotik empirik spektrum sempit dan luas pada praktek klinis sehari-hari di rumah sakit. Dengan praktik seperti ini kualitas penggunaan antibiotik diharapkan dapat meningkat.

Kata kunci: antibiotik, RASPRO, risiko, kultur, *Multi-Drug Resistance*

Masalah Mutu

Saat ini resistensi antibiotik menjadi isu global dan menjadi permasalahan di seluruh dunia. Sebuah penelitian pada lima rumah sakit di Denmark dan sebuah rumah sakit di Islandia

mendapatkan 30,00% isolat *Methicillin Resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE) pada pasien-pasien rawat inap yang kemudian dikaitkan dengan penggunaan instrument medis¹. Angka resistensi terhadap antibiotika beta-laktam pada individu-individu rawat inap juga ditemukan meningkat².

Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) merupakan sebuah program yang dikaji dalam SNARS 2018³. Standar 4 SNARS 2018 tentang pelaksanaan PPRA di rumah sakit, menggarisbawahi pentingnya pola resistensi antimikroba yang diambil dari surveilans kepekaan kuman di rumah sakit. SNARS 2018 menekankan pentingnya pemberian antibiotik bijak yang didasarkan pada temuan pola kuman lokal. Hal ini perlu disadari bahwa pembuatan PPAB harus didasari pada surveilans kepekaan kuman³.

SNARS 2018 juga menekankan bahwa rumah sakit wajib membentuk Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA). KPRA bertanggungjawab untuk pelaksanaan program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit. Namun, berdasarkan pengamatan, kesulitan menjalankan program tataguna antibiotik oleh KPRA sering kali disebabkan oleh tidak adanya persamaan persepsi antara klinisi sebagai pengguna antibiotik dengan program KPRA dalam memutuskan antibiotik apa yang digunakan untuk pasien. Sebanyak 93,86% dari 114 rumah sakit yang tersurvei belum menjalankan PPRA, menyatakan bahwa yang dibutuhkan dalam menjalankan PPRA adalah konsep pelaksanaan yang jelas⁴.

Surveilans kepekaan kuman menjadi tulang punggung pelaksanaan PPRA. Berbagai kajian faktor risiko yang dapat mengarahkan klinisi terkait kapan memberikan antibiotik spektrum sensitif (dengan kajian faktor risiko kuman multisensitif sebagai penyebab infeksi) serta kapan memberikan antibiotik empirik sepektrum luas (dengan kajian faktor risiko kuman MDR sebagai penyebab infeksi) sangat perlu dilakukan agar pembuatan PPAB persepan antibiotik empirik di rumah sakit menjadi lebih terarah.

Pilihan Solusi

Berbagai kepustakaan telah membahas berbagai faktor yang dapat melatarbelakangi munculnya kuman MDR. Regulasi Antimikroba Sistem Prospektif (RASPRO) adalah sebuah model tataguna antibiotik yang dikembangkan dengan tujuan untuk memandu klinisi dalam memberikan antibiotik, kapan menggunakan antibiotik spektrum luas, kapan menggunakan antibiotik spektrum sempit, sesuai dengan faktor risiko yang melatarbelakanginya.

Pada sebuah studi kuasi-experimental model RASPRO, dengan pembuatan PPAB, berdasar surveilans kepekaan kuman lokal dan berbagai faktor timbulnya MDR yang terimplementasi pada persepan antibiotik empirik awal tercatat penurunan persepan antibiotik spektrum luas dari 1.339 ampul pada tiga bulan sebelum implementasi, menjadi 320 ampul pada tiga bulan setelah implementasi⁴. Hal ini sesuai dengan amanah Permenkes 8/2015 pasal 11 butir a, yang menyebutkan bahwa salah satu indikator mutu pelaksanaan PPRA di rumah sakit adalah perbaikan kuantitas penggunaan antimikroba.

Beberapa peneliti telah menyatakan adanya berbagai risiko munculnya kuman MDR yang kemudian membutuhkan persepan antibiotik spektrum luas. Gambaran kemungkinan pneumonia oleh kuman MDR antara lain apabila terdapat riwayat penggunaan antibiotik atau perawatan lebih dari 48

jam dan kurang dari 90 hari sebelumnya serta berbagai kondisi multipatologi^{5,6}.

Assessment of Risk of Multidrug resistant pathogens in Community-onset Pneumonia (ARUC) score menyatakan bahwa kemungkinan terjadinya infeksi MDR pada pneumonia tidak hanya dipengaruhi oleh kondisi *Health Care Associated Pneumonia (HCAP)*, melainkan ada berbagai faktor lain seperti riwayat perawatan di rumah sakit kurang dari 90 hari disertai dengan riwayat pemberian antibiotik kurang dari 30 hari dan perawatan di instalasi kesehatan, disertai dengan infiltrat bilateral, efusi pleura dan penurunan PaO₂/FiO₂ kurang dari 300 untuk prediksi infeksi MDR pneumonia⁷. Peneliti lain menuliskan bahwa prediksi MDR pada infeksi saluran kemih harus mempertimbangkan penggunaan antibiotik dalam kurang dari 30 hari terakhir, penggunaan urin kateter, riwayat perawatan kurang dari 30 hari, tindakan invasif kurang dari 30 hari, jenis kelamin laki-laki, serta riwayat infeksi saluran kemih dalam satu tahun terakhir⁸.

Untuk prediksi kuman *Enterbacteriaceae* ESBL, Tumbarelo memprediksi infeksi oleh *Enterobacteriaceae* ESBL memperhitungkan penggunaan antibiotik kurang dari 90 hari, kondisi *immunocompromised* (Charlson Comorbidity), pasien geriatri, riwayat hospitalisasi dalam satu tahun serta riwayat penggunaan instrumen medis (kateter urin) kurang dari 30 hari⁹.

Duke melakukan simplifikasi terhadap kriteria Tumbarelo, dengan mempertimbangkan penggunaan antibiotik kurang dari 90 hari dengan riwayat penggunaan immunopresuran (kondisi *immunocompromised*) kurang dari 90 hari terakhir disertai dengan riwayat perawatan di rumah sakit kurang dari satu tahun serta penggunaan instrumen medis (kateter urin) kurang dari 30 hari untuk memprediksi infeksi oleh *Enterobacteriaceae* ESBL⁹. ESBL pada kriteria Magiorakos masuk ke dalam kategori MDR⁶. Kajian faktor risiko kuman multisensitif dan kuman MDR pada model RASPRO disintesis dari beberapa kepustakaan di atas.

Implementasi

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta nomor: 148/KER/FK/VIII/2019 tertanggal 14 Agustus 2019. Penerapan model RASPRO dalam menjalankan fungsi KPRA di rumah sakit harus diawali dengan menentukan pola kuman dan kajian faktor risikonya. Kajian faktor risiko ini kelak akan digunakan sebagai salah satu dasar pertimbangan pemberian antibiotik empirik, yang mengarahkan kapan klinisi dapat memberikan antibiotik spektrum sempit dan kapan klinisi dapat memberikan antibiotik spektrum luas (dengan kajian faktor risiko kuman MDR sebagai penyebab infeksi).

RASPRO membuat sebuah terobosan dengan mensintesis berbagai jurnal akademik dan mencoba mengkaji kemungkinan risiko infeksi oleh kuman multisensitif dan kemungkinan infeksi oleh kuman MDR.

Pada survey ini, kami mencoba menilai kesesuaian kajian faktor risiko model RASPRO dengan temuan kuman multisensitif atau kuman MDR sebagai penyebab infeksi. Survei terbatas ini mencoba menggambarkan persentase ketepatan kuman penyebab infeksi dengan prediksi menurut kajian faktor risiko model RASPRO. Hal ini diharapkan dapat menjadi asupan dalam pembuatan PAB dan persepan antibiotik empirik. Dalam praktek sehari-hari, yang dapat mengarahkan kapan klinisi harus memberi antibiotik empirik spektrum sempit dan kapan memberi antibiotik spektrum luas.

Pengambilan sampel dilakukan pada data sekunder status antara tahun 2016–2018. Jumlah sampel yang diambil dari hasil rumus perhitungan sampel adalah 106 kultur dari berbagai spesimen yang diambil dari 86 pasien secara acak dengan *consecutive sampling* ($p < 0,05$). Data kultur diambil dari rekam medis yang tercatat lengkap riwayat perawatan dan penggunaan antibiotiknya. Penentuan MDR kuman gram negatif dan gram positif berdasarkan kriteria yang dikemukakan oleh Magiorakos, dikategorikan sebagai MDR apabila kuman resisten terhadap lebih dari atau sama dengan 1 antibiotik pada lebih dari atau sama dengan 3 grup antibiotik¹⁰.

MDR kuman gram positif termasuk *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)/*Methicillin Resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE)/*Methicillin Resistant Streptococcus haemolyticus* (MRSH). Berdasarkan kriteria tersebut dilakukan perbandingan antara kesesuaian hasil kultur dan kajian risiko pasien sesuai model RASPRO.

Evaluasi dan Pembelajaran

Pada penelitian ini diperoleh mayoritas subjek berjenis kelamin wanita (67,44%). Data pada tabel 2 menunjukkan infeksi infeksi terbanyak diambil dari infeksi saluran kemih (32,08%), disusul dengan infeksi paru (18,87%). Sebuah penelitian menunjukkan terdapat 34,50% isolat MDR terkategori ESBL pada kultur yang diambil dari pasien-pasien di luar rumah sakit. Pertimbangan faktor risiko yang digunakan di sini antara lain adalah riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, riwayat hospitalisasi sebelumnya, usia lanjut (lebih dari 65 tahun) dan jenis kelamin laki-laki¹¹.

Di sisi lain, sebuah review menjelaskan bahwa berbagai faktor risiko prediksi infeksi MDR adalah: riwayat kolonisasi MDR, riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, riwayat hospitalisasi, dan adanya komorbiditas dengan tempat infeksi terutama pada daerah luka, penggunaan kateter, plak gigi dan pada subjek dengan gangguan struktur paru¹². RASPRO mencoba menggunakan kriteria yang lebih sederhana untuk mengkaji kemungkinan infeksi kuman MDR.

Data pada tabel 3 diambil dari 86 subjek dengan 106 kultur. Pengambilan kultur ada yang dilakukan pada pasien yang sama, namun dari saat yang berbeda, sehingga bisa berbeda dari segi kajian faktor risikonya.

Data tersebut juga menunjukkan bahwa sebagian besar penyebab infeksi yang mungkin juga dinyatakan sebagai MDR adalah gram negatif. Hal ini erat kaitannya dengan perkembangan dan penggunaan antibiotik yang akhir-akhir ini

cenderung untuk menargetkan infeksi oleh kuman-kuman gram negatif¹³.

Tabel 3 menunjukkan total kesesuaian temuan kultur dengan kajian risiko model RASPRO yang mungkin lebih sederhana dari yang digunakan pada penelitian Ben-Ami et al dengan mengeksklusi kriteria jenis kelamin¹¹. Pada tabel ini, secara keseluruhan dapat kita lihat bahwa dari total 106 kultur yang diambil, sebanyak 98 (92,45%) kultur sesuai dengan kajian risiko model RASPRO sementara 8 kultur lainnya (7,55%) tidak sesuai.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=86)

Variabel	n	%
Jenis Kelamin		
Pria	28	32,56
Wanita	58	67,44
Umur		
18 - 27	8	9,30
28 - 37	24	27,91
38 - 47	14	16,28
48 - 57	11	12,79
58 - 67	8	9,30
> 67	21	24,42
Total	86	100,00

Pada Tabel 4 dijumpai kesesuaian hasil kultur dengan kajian risiko pasien model RASPRO untuk kuman multi-sensitif mencapai 94,74% dari sampel. Kesesuaian prediksi kajian risiko model RASPRO dengan temuan hasil kultur MDR mencapai 89,80% dari sampel. Kajian risiko model RASPRO mencakup prediksi pasien-pasien dari luar rumah sakit dengan mempertimbangkan berbagai kriteria yang telah dijelaskan sebelumnya yang tidak hanya mencakup kemungkinan kejadian atau riwayat infeksi di rumah sakit saja. Demikian pula pada berbagai penelitian terdahulu, juga menyebutkan bahwa adanya berbagai faktor lain yang menyebabkan MDR tidak lagi hanya dijumpai sebagai penyebab infeksi didapat di rumah sakit, namun juga mulai banyak dijumpai di komunitas¹⁴.

Tingginya persentase kesesuaian temuan kultur kuman penyebab infeksi dengan kajian faktor risiko model RASPRO, sepertinya dapat dipertimbangkan menjadi sebuah asupan dalam mengarahkan klinisi dalam saat memberikan antibiotik spektrum sempit (dengan kajian faktor risiko kuman multisensitif sebagai penyebab infeksinya) dan saat memberikan antibiotik spektrum luas (dengan kajian faktor risiko kuman MDR sebagai penyebab infeksinya). Pada PPAB kajian faktor risiko RASPRO ini dapat dituliskan sehingga meningkatkan kualitas persepan antibiotik empirik pada praktek klinis sehari-hari di rumah sakit.

Peningkatan Mutu Penggunaan Antibiotik Bijak Melalui Kesesuaian Temuan Hasil Kultur

Tabel 2. Kultur berdasarkan Fokus Infeksi dan Spesimen (n=106)

Fokus Infeksi	n	%	Spesimen	n	%
Abses	4	3,77	Pus	11	10,38
Ulkus	5	4,72	Swab Nasal dan Tenggorok	10	9,43
ISPA dan Sinusitis	12	11,32	Feses	3	2,83
Gastroenteritis	3	2,83	Urine	37	34,91
Infeksi Saluran Kemih	34	32,08	Sputum	24	22,64
Pneumonia	20	18,87	Ejakulat	1	0,94
Prostatitis	4	3,77	Sekret Vagina	16	15,09
Infeksi Intra Vaginal	14	13,21	Darah	4	3,77
Sepsis	5	4,72			
Lain-lain	5	4,72			
Total	106	100,00	Total	106	100,00

Tabel 3. Kesesuaian Temuan Hasil Kultur dengan Kajian Risiko Pasien Menurut Model RASPRO

	Multisensitif		MDR				Prediksi	
	n	%	ESBL		Non ESBL		Sesuai	Tidak Sesuai
			n	%	n	%		
Gram Negatif								
Acinetobacter sp.	0	0,00	0	0,00	4	10,00	4	0
Pseudomonas sp.	0	0,00	0	0,00	7	17,50	7	0
Klebsiela pneumonia	15	26,32	2	22,22	6	15,00	21	2
Eschecheria coli	18	31,58	7	77,78	6	15,00	28	3
Citrobacter koseri	0	0,00	0	0,00	1	2,50	1	0
Enterobacter sp.	1	1,75	0	0,00	1	2,50	2	0
Proteus sp.	0	0,00	0	0,00	2	5,00	2	0
Providencia stuartii	0	0,00	0	0,00	1	2,50	1	0
Pantoea agglomerans	1	1,75	0	0,00	0	0,00	1	0
Raoultella ornithinolytica	0	0,00	0	0,00	1	2,50	1	0
Serratia fonticola	1	1,75	0	0,00	0	0,00	1	0
Total	36	63,15	9	100,00	29	72,50	69	5
Gram Positif								
Staphylococcus aureus	4	7,02	0	0,00	1	2,50	5	0
Staphylococcus epidermidis	1	1,75	0	0,00	2	5,00	3	0
Enterococcus faecalis	4	7,02	0	0,00	2	5,00	5	1
Enterococcus faecium	1	1,75	0	0,00	1	2,50	1	1
Streptococcus sp.	8	14,04	0	0,00	4	10,00	12	0
Staphylococcus sp.	3	5,26	0	0,00	1	2,50	3	1
Total	21	36,84	0	0,00	11	27,50	29	3
TOTAL	57	100,00	9	100,00	40	100,00	98	8

* MRSA ** MRSE

Tabel 4. Persentase Kesesuaian Hasil Kultur dengan Kajian Risiko Infeksi Multisensitif dan MDR Model RASPRO

	Sesuai		Tidak Sesuai		Total	
	n	%	n	%	n	%
Multisensitif	54	94,74	3	5,26	57	100,00
MDR	44	89,80	5	10,20	49	100,00

Referensi

1. Miragaia M, Couto I, Pereira FFS, dkk. Molecular characterization of methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40(2):430-8. Doi:10.1128/JCM.40.2.430-438.2002.
2. Livermore DM. Management of multiple drugs resistant infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;54(6):1162. Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkh466>.
3. Komisi Akreditasi Rumah Sakit. Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit (SNARS) Edisi 1. Jakarta: Komisi Akreditasi Rumah Sakit; 2018.
4. Irwanto R, Widodo D, Ariyani A, dkk. Survey Kebutuhan dan Hambatan Rumah Sakit dalam Menjalankan Fungsi Panitia Pengendalian Resistensi Antibiotik. *Journal of Hospital Accreditation* 2019;1(2):36-40. Doi: <https://doi.org/10.35727/jha.v1i2>.
5. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, dkk. Stratifying risk factors for multi-drug resistant pathogens in hospitalized patients coming from community with pneumonia. *Clin Inf Dis* 2012;54(4):470-8. Doi: 10.1093/cid/cir840.
6. Irwanto R. Translasi Antibiogram Kumulatif ke Dalam Bentuk Panduan Penggunaan Antibiotik (PPAB) dan Implementasi Model RASPRO dalam Tataguna Antibiotik di Rumah Sakit. Makalah dipresentasikan pada The 11th Continuing Professional Development on Clinical Pathology and Laboratory Medicine and Medical Equipment EXPO; 2019 27 Februari-1 Maret:150-157. Surakarta: UNS Press; 2019.
7. Falcone M, Russo A, & Giannella M. Individualizing risk of multi-drug resistant pathogens in community setting pneumonia. *PLOS One* 2015. Doi: 10.1371/journal.pone.0119528.
8. Gomila A, Shaw E, Carratalà J, dkk. Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018;7:111. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0401-6>.
9. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, dkk. Utility of a Clinical Risk Factor Scoring Model in Predicting Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(4):385-92. Doi: 10.1086/669858281.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey AB, dkk. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;18(3):268-281. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
11. Ben-Ami R, Rodrigueze-Bano J, Arslan H, dkk. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(5):682-90. Doi: 10.1086/604713.
12. Drynka P, Niederman MS, El-Solh AA, dkk. Assessment of risk factors for multi-drug resistant organisms to guide empiric antibiotic selection in long term care: a dilemma. *American Medical Directors Association* 2010:321-5. Doi: 10.1016/j.jamda.06.012.
13. Kollef MH, Golan Y, Micek ST, dkk. Appraising Contemporary Strategies to Combat Multidrug Resistant Gram-Negative Bacterial Infections—Proceedings and Data from the Gram-Negative Resistance Summit. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(S2):S33-S55. Doi:10.1093/cid/cir475.
14. Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. The Rising Influx of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli into a Tertiary Care Hospital. *Clin Inf Dis* 2005;40:1792-8. Diakses dari: <https://pdfs.semanticscholar.org/357a/d230191133feae9c4e4ed52736de92acdf20.pdf>.