

# Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Keberhasilan Terapi Antibiotik Empirik pada Pasien Sepsis Berat dan Syok Sepsis di Bangsal Rawat Inap Penyakit Dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Sudirman Katu<sup>1</sup>, Suhendro Suwanto<sup>2</sup>, Herdiman T. Pohan<sup>2</sup>, Murdani Abdullah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI

<sup>2</sup>Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

<sup>3</sup>Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Salah satu faktor utama yang berperan pada keberhasilan terapi pada pasien sepsis berat dan syok sepsis adalah penggunaan antibiotika empirik yang adekuat. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui faktor utama apa yang paling berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan antibiotika empirik pada pasien sepsis berat dan syok sepsis.

**Metode.** Studi kohort retrospektif dengan subjek dari data rekam medik (RM) pasien yang telah di rawat inap di ruang ICU dan perawatan Penyakit dalam RSCM Jakarta antara bulan Januari 2011 - Juni 2012. Kriteria inklusi adalah semua data RM pasien dewasa dengan sepsis, sepsis berat dan syok sepsis yang di rawat di ruang rawat inap penyakit dalam/ HCU/ICU RSCM. Kriteria eksklusi adalah data tidak lengkap dan SOFA skor >14. Analisis multivariat dilakukan untuk menilai kuat hubungan *relative risk* (RR) di antara masing-masing variabel determinan yang memiliki kemaknaan statistik sebagai prediktor kesesuaian dosis, jenis, kombinasi dan waktu pemberian antibiotika empirik terhadap akhir perawatan sepsis berat dan syok sepsis dengan ROC (*receiver operator curve*) dan nilai AUC (*area under curve*) serta mencari faktor yang paling berperan dari variabel determinan tersebut.

**Hasil.** Waktu pemberian antibiotika empirik lebih dari 6 jam, pemberian jenis antibiotika empirik yang tidak sesuai berdasarkan sumber infeksi, pemberian dosis antibiotika empirik yang tidak sesuai, pemberian antibiotika empirik tunggal, jumlah disfungsi organ yang lebih dari 3 berdasarkan skor SOFA berpengaruh terhadap meningkatnya angka kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis. Dari faktor tersebut di atas yang paling berpengaruh terhadap meningkatnya angka kematian adalah waktu pemberian antibiotika lebih dari 6 jam, dosis antibiotika yang tidak sesuai, penggunaan antibiotika empirik tunggal dan skor SOFA yang lebih dari 8.

**Simpulan.** Hal yang paling berpengaruh terhadap meningkatnya angka kematian adalah waktu pemberian antibiotika lebih dari 6 jam, dosis antibiotika yang tidak sesuai, penggunaan antibiotika empirik tunggal dan skor SOFA yang lebih dari 8.

**Kata kunci.** antibiotika empirik, sepsis berat, syok sepsis

## PENDAHULUAN

Penelitian metaanalisis mendapatkan salah satu faktor yang berperan dalam keberhasilan terapi pasien sepsis adalah pemberian antibiotik empirik yang adekuat. Dalam penanganan sepsis berat dan syok sepsis, penatalaksanaan pasien secara komprehensif dalam 6 jam pertama sangat menentukan keberhasilan pengobatan pasien lebih lanjut.<sup>1</sup> Terapi antibiotik merupakan salah satu modalitas yang sangat penting dalam pengobatan sepsis berat maupun syok sepsis. Perlu diperhatikan bahwa dalam terapi antibiotik empirik, pemilihan antibiotik

dengan spektrum luas mencakup waktu pemberian, kemungkinan patogen penyebab, profil farmakokinetik/farmakodinamik, dosis, cara pemberian, ditemukannya kuman *pseudomonas* atau tidak, keamanan dan biaya perlu menjadi pertimbangan.<sup>2</sup>

Dalam mengevaluasi pasien sepsis, diperlukan ketelitian dan pengalaman dalam mencari dan menentukan sumber infeksi agar dapat dieliminasi, dan juga menentukan apakah kuman penyebab sebagai patogen berdasarkan pengalaman klinis dan pola kuman di rumah sakit setempat, sebagai panduan

dalam memberikan terapi antibiotik empirik.<sup>3</sup> Namun implementasi penerapan *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2008 dalam tatalaksana sepsis berat atau syok sepsis belum konsisten, hal ini terlihat masih tingginya angka kematian pasien sepsis berat dan syok sepsis.<sup>4</sup>

Di Amerika Serikat dengan tingkat konsistensi penggunaan SSC 2008 dan *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) dalam tatalaksana sepsis ternyata masih ditemukan sekitar 31,3% pemberian antibiotik empirik yang tidak adekuat dengan angka kematiannya sekitar 51,7% pada pasien sepsis berat dan syok sepsis.<sup>5</sup> Penelitian lain menemukan sekitar 89% antibiotik empirik pada pasien sepsis berat dan syok sepsis karena *ventilator-associated pneumoniae* (VAP) dan *blood stream infection* (BSI) di rumah sakit mendapatkan terapi antibiotik empirik tidak adekuat.<sup>6</sup>

Jika merujuk data surveilans di Indonesia khususnya RSCM, dengan masih tingginya angka kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis dan masih rendahnya implementasi SSC 2008, kemungkinan angka penggunaan antibiotik empirik yang tidak adekuat juga lebih tinggi. Selain itu jumlah gagal organ berdasarkan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) sebagai salah satu faktor yang berperan terhadap terjadinya kematian akan diteliti. Penggunaan skor ini dalam aplikasi klinis lebih mudah dibanding sistem skor lainnya. Oleh karena itu kami meneliti untuk mencari faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi pemberian antibiotik empirik berdasarkan SSC 2008 terhadap angka kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis. Hingga saat ini, belum ada satu observasi khusus mengenai faktor-faktor yang berperan pada pemberian antibiotik empirik pada rumah sakit di Indonesia. Penelitian ini kami lakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo untuk mengetahui faktor yang paling berperan pada pemberian antibiotik empirik terhadap angka kematian.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif dengan subjek dari data rekam medik (RM) pasien yang telah di rawat inap di ruang ICU dan perawatan Penyakit dalam RSCM Jakarta antara bulan Januari 2011 - Juni 2012. Populasi target adalah populasi data RM pasien yang didiagnosis dengan sepsis berat/syok sepsis yang menjalani rawat inap di ICU dan ruang rawat inap penyakit dalam RSCM. Sampel diambil dari data RM yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah semua data RM pasien dewasa dengan sepsis, sepsis berat dan syok sepsis yang di rawat di ruang rawat inap penyakit

dalam/HCU/ICU RSCM. Kriteria eksklusi adalah data tidak lengkap dan SOFA skor >14. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah dari data sekunder RM. Justifikasi kesesuaian dengan terapi antibiotik empirik menurut SSC 2008 dilakukan oleh peneliti. Dan penghitungan nilai skor SOFA dilakukan dengan bantuan kalkulator khusus nilai skor SOFA. Besar sampel minimal 63 subjek untuk kelompok hidup dan 63 subjek untuk kelompok mati. Besar sampel minimal dihitung berdasarkan rumus beda dua proporsi.

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 17.0 for windows. Data yang dianalisa pada penelitian ini akan disajikan dalam bentuk skala nominal, sehingga untuk masing-masing variabel dilakukan uji kemaknaan statistik beda dua proporsi dengan menggunakan rumus Pearson chi square atau Fisher's Exact Test bila syarat tidak terpenuhi dalam bentuk tabel 2 x 2.

Pengukuran hubungan (*measurement of association*) setiap pertanyaan penelitian akan disajikan dalam bentuk *odds ratio* (OR). Selanjutnya dilakukan analisis multivariat untuk menilai kuat hubungan *relative risk* (RR) di antara masing-masing variabel determinan yang memiliki kemaknaan statistik sebagai prediktor kesesuaian dosis, jenis, kombinasi dan waktu pemberian antibiotika empirik terhadap akhir perawatan sepsis berat dan syok sepsis dengan ROC (*receiver operator curve*) dan nilai AUC (*area under curve*) serta mencari faktor yang paling berperan dari variabel determinan tersebut.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik kedokteran FKUI/RSCM. Penelitian ini tidak mengandung unsur intervensi kepada penderita yang tunduk kepada Deklarasi Helsinki. Namun pada setiap pengambilan data rekam medik pasien kerahasiaan data tetap terjaga.

## HASIL

Pada penelitian ini pengambilan data sampel 126 RM pasien dewasa dengan diagnosis sepsis berat dan syok sepsis yang di rawat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta periode Januari 2011 - Juni 2012 terdiri dari 63 data kelompok hidup dan 63 data kelompok mati.

Laki-laki merupakan kelompok yang terbanyak menderita sepsis berat dan syok sepsis (65,9%) namun perempuan terbanyak yang meninggal (53,5%). Usia terbanyak kurang dari 60 tahun (76,2%) dengan kematian terbanyak pada usia lebih dari 60 tahun. Kategori sepsis yang terbanyak adalah syok sepsis (59,5%) dengan jumlah kematian 76%. Tempat perawatan pada Intensive Care

Unit/ICU (73%) dan di ruang rawat gedung A (27%) dengan angka kematian terbanyak pada perawatan gedung A (52,9%). Lama rawat di atas 10 hari lebih banyak dibanding kurang 10 hari dengan angka kematian lebih tinggi pada lebih 10 hari perawatan (54,7%). Jumlah komorbid terbanyak kurang dari dua (73,8%) dengan kematian terbanyak pada komorbid lebih dari dua (75,8%) dengan jenis penyakit penyerta terbanyak adalah DM (30,2%), CKD (7,9%), CLD (11,9%), CVD (23,8%), HIV (13,5%), keganasan (8,7%), SLE (1,6%) dan tanpa penyakit penyerta (2,4%). Fokal infeksi terbanyak CAP (48,4%), IAI (15,1%), SSTI (14,3%), UTI (11,9%) dan HCAP (10,3%). Angka kematian terbanyak dari jenis komorbid adalah berturut-turut CKD (70%), CLD (66,7%), CVD (60%). Sumber infeksi terbanyak adalah CAP (48,4%) dan merupakan sumber infeksi terbanyak sebagai penyebab kematian (54,1%). Data lengkap pada Tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik subjek data penelitian**

Karakteristik		Mati	
		n/total	(%)
Umur	> 60 tahun	16/30	53,3
	< 60 tahun	47/96	49,0
Jenis kelamin	Laki-laki	40/83	48,2
	Perempuan	23/43	53,5
Kategori	Sepsis berat	6/51	11,8
	Syok sepsis	57/75	76,0
Tempat perawatan	ICU	45/92	48,9
Lama perawatan	Gedung A	18/34	52,9
	≥ 10 hari	35/64	54,7
	< 10 hari	28/62	45,2
Jumlah komorbid	> 2	25/33	75,8
	< 2	38/93	40,9
Jenis komorbid	CKD	7/10	70,0
	CLD	10/15	66,7
	CVD	18/30	60,0
	HIV/AIDS	6/17	35,3
	DM	15/38	39,5
	Keganasan	6/11	54,5
	SLE	1/2	50,0
	Tanpa komorbid	0	0
	CAP	33/61	54,1
	HCAP	6/13	46,2
Sumber infeksi	UTI	6/15	40,00
	IAI	9/19	47,4
	SSTI	9/18	50,0

Keterangan singkatan: AIDS=acquired immune deficiency syndrome; CAP=community-acquired pneumonia; CKD=chronic kidney disease; CLD=chronic liver disease; CVD=cerebrovascular disease; HCAP=health care-associated pneumonia; HIV=human immunodeficiency virus; IAI=intra abdominal infection; SLE=systemic lupus erythematosus; UTI=urinary tract infection; SSTI=skin and soft tissue infection

Parameter penilaian skor SOFA yang terbanyak dari rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 400 mmHg (809%), leukosit < 4000 atau > 10.000/mm<sup>3</sup> (80,2%), Tekanan Darah Diastolik

< 70 mmHg (79,4%), volume urin < 500ml/24jam (71,4%), suhu tubuh > 37,80C (65,1%), trombosit >140x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (55,6%), frekwensi napas > 20 kali/menit (49,2%), skor GCS <10 (40,5%), laktat ≥ 4 (39,7%), kreatinin > 1,2 mg/dL (37,3%), bilirubin > 4 mg/dL (23,8%), frekwensi nadi > 90 kali/menit (22,2%) dan Tekanan Darah Sitolik ≤ 90 mmHg (21,4%). Nilai skor SOFA > 8 (40,5%) dengan komponen organ terbesar yang terlibat neurologik (98,4%), respirasi (84,9%), hepatis (60,3%), renal (44,4%), hematologi (43,7%) dan kardiovaskuler (42,9%). Keterangan rinci dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Karakteristik skor SOFA dan komponennya terhadap luaran**

Skor SOFA dan Komponennya	Mati	
	n/total	(%)
Parameter dalam perhitungan (%)		
GCS < 10	42/51	82,4
Kadar Laktat ≥ 4	40/50	80
Tekanan darah sistolik ≤ 90	24/27	88,9
Tekanan darah diastolik < 70	56/100	56
Kadar trombosit <140.10 <sup>3</sup> atau > 400.10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	40/70	71,4
Kadar leukosit < 4000 atau >10000/mm <sup>3</sup>	45/101	44,6
Kadar kreatinin ≥ 1,2 mg/dL	34/47	72,3
Kadar bilirubin ≥ 4 mg/dL	26/30	86,7
Suhu tubuh ≥ 37,8 °C	39/82	47,6
Frekuensi napas ≥ 20 kali/menit	40/62	64,5
Frekuensi nadi > 90 kali/menit	51/98	52
Volume urin < 500 ml/24jam	51/90	56,7
Rasio PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 400 mmHg	55/102	53,9
Jumlah gangguan fungsi organ > 3	39/43	90,7
Skor SOFA > 8	49/51	96,1
Kardiovaskular	45/54	83,3
Respirasi	56/107	52,3
Renal	40/56	71,4
Hepatis	53/76	69,7
Hematologi	39/55	70,9
Neurologik	63/124	50,8

Keterangan singkatan: GCS=glasgow coma scale; SOFA=sequential organ failure assessment

Pada Tabel 3 didapatkan, waktu pemberian antibiotik empirik lebih banyak pada kelompok lebih dari 6 jam (51,6%) dengan kematian sebesar (63,1%). Kesesuaian jenis antibiotik berdasarkan sumber infeksi lebih banyak (91,3%) namun angka kematian tertinggi pada kelompok jenis antibiotik tidak sesuai (81,8%). Sebagian besar dosis yang diberikan sesuai (69%) dengan angka kematian lebih besar pada kelompok pemberian dosis yang tidak sesuai (66,7%). Pada umumnya pemberian antibiotik dengan kombinasi (69%), dengan angka kematian terbanyak ditemukan pada kelompok tanpa kombinasi (59,3%).

**Tabel 3.**Karakteristik pemberian antibiotik terhadap luaran

Pemberian antibiotik empirik		Mati	
		n/total	(%)
Jam suntik	≥ 6 jam	28/41	68,3
	< 6 jam	35/85	41,2
Jenis berdasar sumber infeksi	Tidak sesuai	9/11	81,8
	Sesuai	54/115	47
Dosis	Tidak sesuai	26/39	66,7
	Sesuai	37/87	42,5
Kombinasi	Tidak	32/54	59,3
	Ya	31/72	43,1

Dengan kuman terbanyak adalah *K. pneumoniae* ditemukan pada CAP (95,1%) dan HCAP (38,5%). Pada UTI kuman terbanyak adalah *E.coli* (46,7%) dan pada SSTI kuman terbanyak adalah *Acinetobacter sp* (55,6%). Data lengkap pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Karakteristik hasil kultur berdasarkan sumber infeksi

Sumber infeksi	Hasil kultur	n (%)
CAP	<i>K. pneumoniae</i>	58 (95,1)
	<i>Acinetobacter sp</i>	2 (3,3)
	<i>P. aeruginosa</i>	1(1,6)
HCAP	<i>P. aeruginosa</i>	7 (53,8)
	<i>K. pneumoniae</i>	5 (38,5)
	<i>E. coli</i>	1 (7,7)
UTI	<i>E. coli</i>	7 (46,7)
	<i>E. coli + C. albicans</i>	5 (33,3)
	<i>Acinetobacter sp</i>	3 (20)
IAI	<i>P. aeruginosa</i>	4 (21,1)
	<i>Acinetobacter sp</i>	1 (5,3)
	Tidak ada hasil	14 (73,7)
SSTI	<i>Acinetobacter sp</i>	10 (55,6)
	<i>E. coli</i>	5 (27,8)
	<i>S. aureus</i>	2 (11,1)
	<i>K. pneumoniae</i>	1 (5,6)

Keterangan singkatan: CAP=community-acquired pneumonia; HCAP=health care-associated pneumonia; IAI=intra abdominal infection; UTI=urinary tract infection; SSTI=skin and soft tissue infection

Antibiotik empirik tunggal yang terbanyak digunakan pada CAP adalah levofloxacin (21,3%), meropenem (18,1%), ceftriaxon (4,9%) dan moxifloxacin (4,9%) dan jenis antibiotik empirik kombinasi pada CAP yang terbanyak ceftriaxon-azytromicin (18%), ceftriaxon-levofloxacin (16,4%), meropenem-levofloxacin (9,8%), meropenem-caftazidim (6,6%).Pada HCAP antibiotik empirik tunggal (15,4%) sedangkan kombinasi yang terbanyak meropenem-levofloxacin (38,4%), ceftriaxon-levofloxacin/azytromicin (23,1%), ceftazidim-amikacin/ciprofloxacin/ levofloxacin (15,4%), dan piperacillin-tazobactam (7,7%).Uraian lengkapnya pada Tabel 5.

Pada IAI antibiotik empirik tunggal yang terbanyak digunakan adalah meropenem (31,5%) , dengan kombinasi antibiotik empirik terbanyak piperacillin-tazobactam (15,7%), ciprofloxacin-metronidazole (15,8%), meropenem-amikacin (10,5%), ceftazidim-metronidazole (5,3%). Pada SSTI tidak didapatkan penggunaan antibiotik

empirik tunggal, kombinasi yang terbanyak adalah ampicillin-sulbactam (66,6%), ciprofloxacin-metronidazole (16,6%), meropenem-metronidazole (5,6%). Sedangkan pada UTI sebagian besar penggunaan antibiotiknya tanpa kombinasi (93,3%) dan hanya kombinasi meropenem-levofloxacin (6,7%) yang didapatkan.

**Tabel 5.** Karakteristik antibiotik empirik berdasarkan sumber infeksi

Sumber infeksi	Antibiotik	n/total (%)
CAP	Tunggal	30/61 (49,2)
	Ceftriaxon	3/61 (4,9)
	Meropenem	11/61 (18,1)
	Levofloxacin	13/61 (21,3)
	Moxifloxacin	3/61 (4,9)
	Kombinasi	31/61 (50,8)
	Ceftriaxon – Azytromicin	11/61 (18)
	Ceftriaxon - Levofloxacin	10/61 (16,4)
	Meropenem – Levofloxacin	6/61 (9,8)
	Meropenem – Ceftazidim	4/61 (6,6)
HCAP	Tunggal	2/13 (15,4)
	Meropenem	0/13 (0)
	Ceftazidim	1/13 (7,7)
	Ceftriaxon	1/13 (7,7)
	Kombinasi	11/13 (84,6)
	Meropenem - Levofloxacin	5/13 (38,4)
	Ceftazidim-amikacin/ ciprofloxacin/levofloxacin	2/13 (15,4)
	Ceftriaxon – Levofloxacin/ azytromicin	3/13 (23,1)
	Piperacilin Tazobactam	1/13 (7,7)
IAI	Tunggal	8/19 (42,1)
	Meropenem	6/19 (31,5)
	Ciprofloxacin	0/19 (0)
	Ceftazidim	1/19 (5,3)
	Cefoperazon	1/19 (5,3)
	Kombinasi	11/19 (57,9)
	Piperacilin Tazobactam	3/19 (15,7)
	Meropenem – Amikacin	2/19 (10,5)
	Ciprofloxacin – Metronidazole	3/19 (15,8)
	Ceftazidim – Metronidazole	1/19 (5,3)
	Cefepim – Metronidazole	1/19 (5,3)
	Cefoperazone – Metronidazole	
SSTI	Tunggal	0
	Kombinasi	18/18 (100)
	Ampicillin sulbactam	12/18 (66,6)
	Ampicillin sulbactam – Metronidazole	1/18 (5,6)
	Ciprofloxacin – Metronidazole	3/18 (16,6)
	Meropenem – Metronidazole	1/18 (5,6)
UTI	Tunggal	14/15 (93,3)
	Meropenem	6/15 (40)
	Levofloxacin	6/15 (40)
	Ciprofloxacin	2/15 (13,3)
	Kombinasi	1/15 (6,7)

Keterangan singkatan: CAP=community-acquired pneumonia; HCAP=health care-associated pneumonia; IAI=intra abdominal infection; UTI=urinary tract infection; SSTI=skin and soft tissue infection

Penelitian ini mendapatkan hubungan bermakna antara waktu pemberian antibiotika empirik yang lebih dari 6 jam terhadap terjadinya kematian sebesar 3,1

kali dibanding pemberian kurang dari 6 jam. Terdapat hubungan bermakna antara pemilihan jenis antibiotik empirik terhadap sumber infeksi yang tidak sesuai dengan kematian sebesar 5,1 kali dibanding yang sesuai. Dosis antibiotik empirik yang tidak sesuai berhubungan bermakna dengan terjadinya kematian sebesar 2,7 kali dibanding dengan dosis yang sesuai. Pada pemberian dengan kombinasi antibiotik empirik tidak didapatkan hubungan yang bermakna terhadap terjadinya kematian. Terdapat hubungan bermakna antara skor SOFA yang lebih dari 8 terhadap terjadinya kematian sebesar 76 kali dibanding dengan skor SOFA yang kurang dari 8. Terdapat hubungan bermakna antara jumlah gagal organ yang lebih dari tiga terhadap terjadinya kematian sebesar 38,1 kali dibanding dengan jumlah gagal organ yang kurang dari tiga. Dari segi umur dan komorbid tidak didapatkan hubungan bermakna. Data lengkap pada Tabel 6.

**Tabel 6. Hasil uji hubungan variabel dependen dengan luaran kematian**

Variabel		P	OR	95% IK
Jam suntik antibiotik empirik	≥ 6 jam	0,002	3,1	1,465-6,258
	< 6 jam			
Jenis antibiotik empirik	Tidak sesuai	0,027	5,1	1,052-24,564
	Sesuai			
Dosis antibiotik empirik	Tidak sesuai	0,012	2,7	1,227-5,954
	Sesuai			
Antibiotik empirik	Tunggal	0,072	1,9	0,940-3,935
	Kombinasi			
Skor SOFA	> 8	<0,001	76	24,038-240,285
	≤ 8			
Jumlah gagal organ	> 3	<0,001	38,1	4,961-293,453
	≤ 3			
Kriteria umur	> 60 tahun	0,676	1,2	0,524-2,709
	≤ 60 tahun			
Jumlah komorbid	> 2	0,001	4,5	1,844-11,093
	≤ 2			

Jumlah semua subjek yang terdapat pada data sebanyak 126 kasus, semua kasus masuk dalam analisis karena data lengkap. Pada analisis bivariat variabel dependen jam pemberian antibiotik empirik, kesesuaian jenis terhadap sumber infeksi, kesesuaian dosis, kombinasi, skor SOFA, jumlah gagal organ, jumlah komorbid terhadap terjadinya kematian memenuhi syarat untuk diikuti dalam analisis multivariat ( $p < 0,25$ ) kecuali umur. Karena jumlah gagal organ merupakan bagian dari skor SOFA maka kami menganalisa hanya skor SOFA. Analisis ini dilakukan untuk mencari faktor yang paling berperan dalam keberhasilan pemberian antibiotik empirik terhadap kejadian kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis.

Hasil analisis multivariat terhadap variabel skor SOFA, kesesuaian dosis antibiotik empirik, kesesuaian

jenis antibiotik empirik terhadap sumber infeksi, adanya kombinasi antibiotik empirik, jam penyuntikan antibiotik empirik di dapatkan faktor yang paling berperan terhadap meningkatnya angka kematian adalah jam pemberian antibiotik empirik > 6 jam, dosis antibiotik empirik yang tidak sesuai, tanpa kombinasi antibiotik empirik dan skor SOFA > 8. Data lengkap pada Tabel 7.

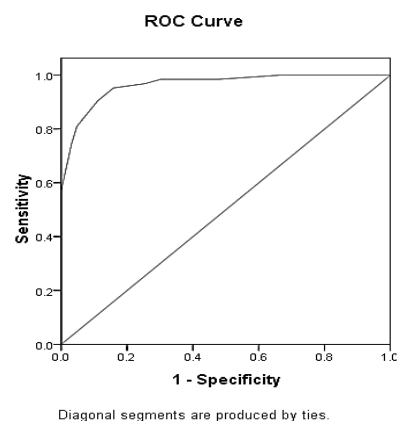
**Tabel 7. Hasil analisis multivariat regresi logistik dikaitkan luaran**

Faktor yang berperan	p	OR	95% CI
Faktor yang berperan	0,020	5,5	1,305-22,738
Jam suntik antibiotik empirik > 6 jam			
Dosis antibiotik empirik tidak sesuai	0,052	4,5	0,990-20,365
Antibiotik empirik tunggal	0,015	13,7	1,651-113,345
Skor SOFA > 8	<0,001	44,9	4,528-169,003

Variabel-variabel yang terpilih ini dari analisis regresi logistik secara statistik dapat dijadikan model prognostik karena memiliki aspek kalibrasi model variabel yang baik berdasarkan nilai yang didapatkan dari Tabel 8. Nilai uji Hosmer dan Lemeshow 0,889 ( $> 0,05$ ), dan dari aspek diskriminasinya juga diperoleh hasil yang baik sesuai dengan analisa ROC (Gambar 1) dengan nilai AUC mendekati angka satu sebesar 0,931 (IK95% 0,885-0,976).

**Tabel 8. Aspek kalibrasi model variabel yang berperan terhadap luaran**

Uji Hosmer Lemeshow	AUC	Std. Error <sup>a</sup>	P	95% IK
0,889	0,964	0,014	<0,001	0,936-0,992



**Gambar 1. Grafik ROC**

## PEMBAHASAN

Umur terbanyak pada penelitian ini kurang dari 60 tahun, dengan kematian terbanyak pada umur di atas 60 tahun (53,3%), berbeda dengan temuan Rodger dkk<sup>7</sup>, yang

melaporkan usia terbanyak di atas 65 tahun sebesar 42,1%. Sedangkan Valles dkk<sup>8</sup> melaporkan kelompok usia kurang dari 60 tahun sebesar 44,8% dan usia lebih dari 60 tahun sebesar 55,2%. Umur lebih dari 60 merupakan salah satu faktor prediktor penyebab kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis dan semakin meningkat jika tidak diberikan antibiotik empirik yang adekuat.<sup>9</sup> Dengan bertambahnya umur terjadi penurunan fungsi dari beberapa organ tubuh.<sup>8</sup> Di Amerika Serikat dilaporkan bahwa setiap tahun 1,5% pertambahan risiko terjadinya sepsis dihubungkan dengan pertambahan usia.<sup>10</sup> Penelitian dengan menggunakan tikus dilaporkan terdapat perbedaan respon inflamasi pada saluran cerna karena terganggunya respon antiapoptosis di usus tikus tua dibanding tikus muda.<sup>11</sup>

Perubahan hemodinamik terjadi seiring meningkatnya usia karena terjadi perubahan kadar mediator penyebab vasodilatasi, disfungsi jantung dan gangguan pengambilan dan penggunaan oksigen, sehingga pada orang tua dengan kasus sepsis berat atau syok sepsis perlu kontrol ketat tatalaksana pendukung hemodinamik.<sup>12</sup> Pada kelompok usia tua yang dirawat dengan sepsis berat dan syok sepsis lebih membutuhkan banyak intervensi alat penunjang sehingga risiko kematian juga bertambah meskipun telah diberikan antibiotik yang adekuat.<sup>9,13</sup>

Pada penelitian ini didapatkan pria (65,9%) sebagai subjek sepsis berat dan syok sepsis terbanyak dibandingkan wanita. Data ini lebih tinggi dari data yang dilaporkan oleh Rodger dkk<sup>7</sup> yang mendapatkan pria sebesar 59,7%. Dan hampir sama dengan laporan dari Richard dkk<sup>14</sup> yang mendapatkan jumlah laki-laki sebesar 61,9%. Pada penelitian ini, proporsi jenis kelamin subjek pada kelompok yang hidup maupun yang mati hampir sama, sehingga dapat dikatakan tidak ada hubungan secara khusus antara jenis kelamin dengan prognosis pasien sepsis berat dan syok sepsis untuk tetap hidup atau mati.<sup>15</sup> Meskipun demikian penelitian pada tikus dilaporkan didapatkan *X-linked mutation* atau polimorfisme pada tikus betina sehingga aktivasi, regulasi, dan fungsi sel imun lebih dinamis terhadap respon fisiologis selama proses inflamasi, hal ini berbeda dibanding tikus jantan yang respon terhadap inflamasi hanya sebagian.<sup>16</sup> Penelitian Christopher dkk<sup>17</sup> melaporkan peranan jenis kelamin terhadap kematian pasien sepsis berat dan syok sepsis, dimana didapatkan wanita usia > 50 tahun memiliki risiko kematian lebih rendah dibanding laki-laki di usia yang sama.

Kriteria sepsis berat dan syok sepsis pada penelitian ini terbanyak pada kelompok syok sepsis (59,5%) dibanding sepsis berat (40,5%). Hal ini hampir sama dengan penelitian Richard dkk<sup>14</sup> yang mendapatkan jumlah sepsis

berat sebesar 41,5%. Pada kelompok syok sepsis lebih rendah dibanding hasil yang didapatkan oleh Rodger dkk<sup>7</sup> sebesar 62%. Kematian pada pasien syok sepsis di ICU meskipun telah dilakukan resusitasi dan penanganan dengan baik dan pemberian antibiotik empirik lebih dini tetap tinggi.<sup>8,18</sup> Pada saat terjadinya sepsis berat maka sudah terjadi venodilatasi, transudasi cairan dari ruang vaskuler ke dalam jaringan, penurunan intake oral, dan meningkatnya kehilangan cairan yang akan memudahkan terjadinya hipovolemik.<sup>12</sup> Sehingga pada saat terjadinya syok sepsis, telah terjadi disfungsi ventrikel dan dilatasi arteriolar yang berperan terhadap pada kegagalan fungsi dan perfusi organ secara global.<sup>18,19</sup>

Pada pasien sepsis berat dan syok sepsis produksi sitokin inflamasi berlebihan sehingga terjadi kolaps pembuluh darah yang dapat berakibat kegagalan organ. Pelepasan sitokin ini juga akan mengganggu respon fisiologis dalam melawan bakteri, sel imun bawaan ini sebagai benteng pertama melawan infeksi dengan membunuh bakteri. Dengan bantuan monosit dan makrofag, patogen akan difagositosis. Dalam intraseluler, bakteri akan dibunuh oleh reaksi oksigen spesies dan nitrogen spesies dalam fagolisosom melalui enzim seperti myeloperoxidase dan inducible NO synthase (iNOS) yang akan melisis dinding kuman, ini dihasilkan oleh monosit/makrofag sebagai dasar sistem imun adaptif.<sup>20,21</sup>

Tempat perawatan pasien sepsis berat dan syok sepsis pada penelitian ini sebagian besar pada ICU (73%). Data ini sedikit lebih rendah dibanding data yang diteliti Micek dkk<sup>4</sup> yang mendapatkan jumlah yang dirawat di ICU sebesar 77,2%. Daniels dkk<sup>18</sup> juga mendapatkan 70% pasien sepsis berat dan syok sepsis di rawat di ICU. Lama perawatan pada penelitian ini didapatkan rata-rata 7 hari (50%) hal ini lebih rendah dari yang diteliti oleh Garnacho dkk<sup>22</sup> yang mendapatkan rata-rata 11 hari perawatan. Lama perawatan dan tempat perawatan secara tidak langsung berpengaruh terhadap terjadinya peningkatan kematian<sup>22,23</sup>, umumnya risiko kematian lebih tinggi terjadi pada pasien sepsis berat dan syok sepsis yang mendapatkan infeksi karena *health care/hospital acquired infection* dan mendapatkan perawatan ICU lebih dari 10 hari. Di samping itu akibat lama perawatan akan meningkatkan biaya untuk perawatan.<sup>23,24</sup>

Pada penelitian ini didapatkan komponen antibiotik empirik adekuat yakni peranan dosis antibiotik empirik yang sesuai, jenis antibiotik empirik berdasarkan sumber infeksi, kombinasi antibiotik empirik dan waktu penyuntikan terhadap mortalitas didapatkan angka kematian sebesar 24,2%, sedangkan pada pemberian antibiotik yang tidak

adekuat didapatkan jumlah kematian sebesar 59,1% atau peluang hidup pada pemberian antibiotik adekuat sebesar 75,8% sedangkan pada yang tidak adekuat sebesar 40,9%. Sebagian besar data pasien dilaporkan mendapatkan antibiotik kurang dari 6 jam setelah diagnosis ditegakkan (67,4%) dengan kematian sebesar 41,2%.

Valles dkk<sup>8</sup>, mendapatkan keterlambatan pemberian antibiotik empirik adekuat akan menyebabkan resiko kematian 4 kali lebih besar. Shorr dkk<sup>25</sup> mendapatkan, pemberian antibiotik empirik yang adekuat akan mengurangi masa rawat inap pasien. Daniels dkk<sup>3</sup> melaporkan hanya 12% pasien yang mendapatkan antibiotik empirik pada jam pertama setelah diagnosis sepsis berat ditegakkan dan melaporkan setiap keterlambatan satu jam pemberian akan meningkatkan mortalitas 7,6%.<sup>18</sup> Goncalves dkk<sup>26</sup> melaporkan pemberian antibiotik kurang dari 3 jam akan menurunkan angka mortalitas. Waterer dkk<sup>27</sup> berpendapat lain, dalam penelitiannya melaporkan pemberian antibiotik empirik dalam 8 jam pertama tidaklah menggambarkan kualitas perawatan yang kurang baik dibanding dengan 2 jam. Waktu pemberian antibiotik merupakan salah satu faktor prediktor terjadinya kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis.<sup>28</sup> Penelitian Goncalves dkk<sup>29</sup> mendapatkan pemberian antibiotik empirik kurang dari 3 jam akan berhasil menurunkan kematian pada pasien yang dirawat di ICU.

Pada pasien sepsis berat dan syok sepsis diketahui produksi sitokin inflamasi berlebihan, sitokin ini juga akan mengganggu respon fisiologis dalam melawan bakteri. Pemberian dosis antibiotik intravena pertama sama pentingnya dengan waktu pemberian. Karena volume distribusi bertambah pada sepsis berat akibat terjadinya perubahan permeabilitas mikrovaskuler endotel yang akan mempengaruhi cairan ekstraseluler tubuh maka dibutuhkan loading dose yang besar dan pemberian sesegera mungkin pada antibiotik yang hidrofilik untuk pasien sepsis berat karena volume distribusinya kecil untuk mencapai konsentrasi dalam plasma dan klirensnya lebih cepat. Oleh karena itu pemberian antibiotik lebih dini diperlukan karena volume distribusi dan konsentrasi telah mengalami perubahan.<sup>30</sup>

Dibutuhkan *loading dose* yang besar dan sesegera mungkin pada antibiotik yang hidrofilik untuk pasien sepsis berat karena volume distribusinya kecil untuk mencapai konsentrasi dalam plasma dan klirensnya lebih cepat. Oleh karena itu pemberian antibiotik lebih dini diperlukan karena volume distribusi dan konsentrasi telah mengalami perubahan.<sup>18</sup> Yang perlu diingat bahwa pemberian

antibiotik empirik lebih awal (<12 jam) dengan metode deeskalasi akan didapatkan mortalitas < 20%, namun pemberian antibiotik setelah 15 jam terjadinya sepsis akan meningkatkan mortalitas hingga 85%. Pemberian antibiotik lebih awal ini akan mengurangi inflamasi yang terjadi, menurunkan kadar asam laktat dan mengurangi terjadinya hipotensi.<sup>31</sup>

Penggunaan antibiotik empirik terbanyak berdasarkan sumber infeksi adalah meropenem (31,7%), ceftriaxon (22,2%) dan levofloxacin (15,9%). Dengan jenis kuman terbanyak adalah *K.pneumoniae*, *Acinetobacter sp*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus* dll. Hal ini berbeda dengan penelitian Paolo dkk<sup>12</sup> yang mendapatkan penggunaan meropenem justru paling kecil 16,1%, yang terbanyak menurut penelitiannya adalah vancomycin sebesar 30,1%. Hal ini disebabkan oleh perbedaan sumber infeksi dimana sebagian besar infeksi karena infeksi bedah dan MRSA (*methicillin resistance Staphylococcus aureus*), sedangkan pada penelitian kami sebagian besar sumber infeksi adalah CAP.

Sumber infeksi penyebab sepsis terbanyak pada penelitian ini adalah CAP sebesar 48,8%. Berbeda dengan temuan oleh Rodger dkk<sup>7</sup> yang mendapatkan penyebab terbesar adalah IAI 24,2%. Sedangkan Richard dkk<sup>32</sup> mendapatkan sumber infeksi terbanyak adalah CAP (36,5%). Nilai lebih rendah yang dilaporkan Micek dkk<sup>4</sup> yang mendapatkan CAP sebagai penyebab sepsis sebesar 11,1%. Pada penelitian ini didapatkan HCAP sebagai penyebab infeksi hanya sebesar 10,3%, sangat berbeda dengan temuan Micek dkk<sup>4</sup> yang mendapatkan HCAP sebagai sumber infeksi terbesar 40,2%.

*Community Acquired Pneumonia* (CAP) merupakan penyebab kematian ke enam terbesar di Amerika Serikat. Dengan variasi klinis yang beragam sehingga perlu perhatian khusus untuk mendiagnosanya.<sup>27</sup> Di era resistensi antibiotik saat ini, terutama pada kuman *S.pneumoniae*, maka diperlukan strategi tatalaksana pemberian antibiotik baik sebagai terapi atau sebagai pencegahan.<sup>27,33</sup> Insidens terjadinya CAP semakin meningkat seiring bertambahnya usia, penyakit komorbid (DM, gagal jantung, keganasan dan penyakit paru obstruksi kronik) yang makin banyak, virulensi patogen yang bertambah serta faktor genetik, hal ini akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada CAP.<sup>34</sup> Perbedaan penyebab sumber infeksi dikarenakan perbedaan populasi sampel, tempat dan insidens terbanyak infeksi di suatu tempat serta tergantung respon imun individual. Peranan respon individu terhadap infeksi akan berperan pada perkiraan proses terjadinya kematian pada CAP.<sup>35</sup>

Klirens cairan alveolar pada CAP dapat terganggu sehingga dapat menyebabkan terjadinya injuri paru akut, edema paru hingga sindrom distress respiratori akut.<sup>36</sup> Hal ini dapat menyebabkan kematian di samping faktor umur tua, komorbid kardio dan serebrovaskuler, gangguan kesadaran, hematokrit < 35% dan kontrol glukosa darah yang buruk.<sup>27,36</sup>

Strategi dalam memilih terapi antibiotik empirik selain farmakodinamik/farmakokinetik antibiotik juga harus diketahui riwayat penyakit pasien, intoleransi obat, penyakit penyerta (komorbid), sindrom klinis, kemungkinan patogennya dari komunitas atau rumah sakit, dan kumannya apakah kolonisasi atau patogen, memiliki efek terapi maksimal dan resiko efek samping minimal, spektrum yang luas (deeskalasi). Pada infeksi kuman gram positif umumnya antibiotik yang digunakan monoterapi. Namun infeksi kuman gram negatif umumnya menggunakan terapi kombinasi antibiotik terutama kuman "SPACE" (*serratia*, *pseudomonas*, *acinetobacter*, *citrobacter*, *enterobacter*). Penilaian masa terapi juga diperlukan, umumnya pemberian antibiotik dilakukan secara individual dengan mempertimbangkan respon klinis pasien, lama pemberian antibiotik berkisar 5-7 hari dan dihentikan setelah 3-5 hari respon klinis dan laboratorium membaik.<sup>37,38</sup>

Pemberian antibiotik empirik spektrum luas pada sepsis berat dan syok sepsis yang tidak sesuai berdampak meningkatnya kematian pasien. Meskipun demikian penelitian observasional untuk memperkirakan kematian pada penggunaan antibiotik empirik hasilnya beragam.<sup>7,18</sup> Beberapa jenis antibiotik diketahui aktivitasnya sebagai immunomodulator pada beberapa tipe sel imun, misalnya golongan makrolide dan fluoroquinolone yang akan menghambat pelepasan sitokin.<sup>39</sup> Hal ini diteliti pada tikus yang mengalami *Acute Lung Injury* yang diberikan ciprofloxacin dilaporkan terjadi penurunan bermakna dari TNF, IL-1, protein inflamatori makrofag dari pemeriksaan bilasan bronchoalveolarnya. Hasil akhir perawatan sepsis tidak hanya dipengaruhi oleh infeksi tetapi juga oleh derajat respon inflamasi sebagai respon terhadap infeksi, namun respon ini dapat menyebabkan kerusakan jika tidak dikontrol dengan baik.<sup>40</sup>

Pemberian dosis antibiotik intravena pertama sama pentingnya dengan waktu pemberian. *Loading dose* (LD) merupakan perhitungan dari volume distribusi (V) dan konsentrasi plasma yang dibutuhkan (K) dengan rumus  $LD = 1/4 \times V \times K$ . Volume distribusi dan konsentrasi mengalami perubahan pada sepsis berat karena terjadinya perubahan permeabilitas mikrovaskuler endotel yang

akan mempengaruhi cairan ekstraseluler tubuh sehingga volume distribusi bertambah. Oleh karena itu dibutuhkan loading dose yang besar untuk antibiotik yang hidrofilik karena volume distribusinya kecil. Berbeda dengan antibiotik yang lipofilik yang memiliki afinitas yang baik terhadap jaringan lemak, misalnya pada pasien sepsis yang obesitas, maka dibutuhkan dosis yang lebih besar untuk mencapai konsentrasi plasma yang dibutuhkan.<sup>30</sup>

Faktor *minimal inhibitory concentration* (MIC) atau daya hambat kuman minimal berbeda untuk tiap jenis antibiotik. Pada pemberian antibiotik empirik dimana kuman patogen belum diketahui umumnya digunakan pola kuman dan hasil resistensi lokal/setempat. Untuk antibiotik konsentrasi dependen dibutuhkan dosis awal yang tinggi untuk mencapai efek bakterisidal maksimal, misalnya pemberian aminoglikosida dosis tinggi pada awal terjadinya sepsis akan menurunkan kematian oleh karena itu diperlukan pengukuran kadar obat dalam darah untuk mengetahui efektivitasnya dan kadar toksiknya. Pada antibiotik *time dependent* yang konsentrasinya di atas MIC, dosis awal yang tinggi tidak berpengaruh, namun masih sering diberikan untuk memastikan penetrasi ke jaringan baik. Sehingga pendekatan individual dalam memberikan terapi antibiotik sangat penting, karena tiap individu memiliki respon yang berbeda-beda.<sup>30</sup>

Pada pemberian kombinasi antibiotik dilaporkan oleh Daniels dkk<sup>3</sup>, angka kepatuhannya sekitar 73,6% dari semua kasus dan sekitar 50% hanya diberikan monoterapi. Pada penelitian kami pemberian antibiotik empirik monoterapi hanya sekitar 37,5%. Penggunaan antibiotik kombinasi khususnya yang dikombinasikan dengan aminoglikosida dianjurkan diberikan pada pasien sepsis berat atau syok sepsis yang dicurigai penyebabnya adalah kuman gram negatif.<sup>4,37</sup>

Beberapa metaanalisis melaporkan penggunaan kombinasi antibiotik empirik dengan spektrum yang luas pada sepsis berat atau syok sepsis lebih superior dibanding monoterapi.<sup>39,41</sup> Pada penelitian metaanalisis yang juga dilakukan oleh Rodger dkk<sup>7</sup> didapatkan angka kematian sebesar 34% pada pasien yang tidak diberikan kombinasi antibiotik empirik tidak adekuat. Hasil kematian ini lebih tinggi dibanding penelitian Ferrer dkk<sup>32</sup> yang melaporkan kematian sebesar 43% pada pasien yang tidak diberikan kombinasi antibiotik empirik yang tidak adekuat.

Perbedaan hasil dari beberapa penelitian terhadap keberhasilan antibiotik empirik kombinasi, telah dilaporkan oleh beberapa penelitian observasional dengan hasil yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan pada perbedaan metodologi penelitian dan desain penelitian yang



digunakan, definisi *outcome*, faktor risiko yang didapat dan dianalisis, dan metode yang digunakan dalam analisis multivariabel. Selain itu beberapa faktor lain yang bisa mempengaruhi efek kerja antibiotik adalah organisme yang menginfeksi manusia bisa lebih dari satu, misalnya infeksi jamur dengan infeksi *P.aeruginosa* yang bersamaan.<sup>32,42</sup>

Skoring SOFA menunjukkan akurasi yang baik dalam memprediksi kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis, semakin tinggi nilai skor SOFA semakin tinggi risiko terjadinya kematian.<sup>43</sup> Beberapa komponen organ yang dapat terganggu dan mempengaruhi nilai skor SOFA, seperti organ kardiovaskuler yang mengalami iskemia global karena penurunan fungsi miokard. Jika ditemukan disfungsi miokard akan menjadi prognosis buruk terhadap pasien sepsis berat dan syok sepsis.<sup>44</sup> Jadi meskipun telah diberikan antibiotik adekuat jika komponen kardiovaskuler telah terlibat maka angka kematian lebih tinggi.<sup>1,45</sup>

Perubahan hematologi juga berperan karena merupakan respon adaptasi dan respon disfungsi akibat sepsis. Sistem hematologi ini berperan dalam menghantarkan oksigen, membuang karbondioksida, hemostasis dan melindungi dari patogen, salah satu yang berperan adalah jumlah dan fungsi trombosit, jika komponen ini terganggu maka risiko kematian juga tinggi.<sup>46-48</sup> Jumlah gagal organ yang ditemukan pada penelitian ini masih tinggi, dengan komponen respirasi dan neurologik merupakan gagal organ terbanyak yang ditemukan pada beberapa ICU, dan berperan dalam menentukan skor SOFA.<sup>49,50</sup>

Pada skor SOFA yang tinggi akan didapatkan jumlah gagal organ bertambah sehingga selain lama rawat akan bertambah juga angka kematian meningkat. Selain itu kadar laktat pada pasien sepsis berat dan syok sepsis yang didapat sebagai petanda bahwa kondisi pasien sudah jelek. Laktat merupakan penanda kondisi metabolisme anaerob, dimana dalam keadaan sepsis berat dan syok sepsis ditemukan peningkatan sehingga akan berpengaruh terhadap respon klinis dari pasien sepsis berat.<sup>51,52</sup> Karena kondisi pasien pada umumnya sudah jelek, sehingga tatalaksana antibiotik yang adekuat pada pasien sepsis berat dan syok sepsis masih didapatkan angka kematian yang tinggi namun lebih rendah dibanding pada pemberian antibiotik tidak adekuat.<sup>9,32,53,54</sup>

Hasil analisis multivariat didapatkan faktor yang paling berperan terhadap meningkatnya angka kematian pada pasien sepsis berat dan syok sepsis adalah adalah jam pemberian antibiotik lebih dari 6 jam, dosis antibiotik empirik yang tidak sesuai, tanpa kombinasi antibiotik empirik dan skor SOFA yang lebih dari 8.

Peranan jenis antibiotik empirik secara statistik tidak masuk dalam analisis, namun secara klinis peranan jenis, dosis, kombinasi dan jam pemberian antibiotik saling terkait satu dengan lainnya. Sehingga dalam aplikasi klinis semua komponen tersebut sebagai bagian dari antibiotik empirik yang adekuat/optimal sangat berperan demi keberhasilan terapi pasien sepsis berat dan syok sepsis. Pada skor SOFA yang tinggi akan didapatkan jumlah gagal organ bertambah sehingga selain lama rawat akan bertambah juga angka kematian akan meningkat. Kondisi pasien pada umumnya sudah jelek, sehingga meskipun telah diberikan tatalaksana antibiotik yang adekuat pada pasien sepsis berat dan syok sepsis masih tetap didapatkan angka kematian yang tinggi. Namun angka kematian pada pemberian antibiotik empirik adekuat / optimal lebih rendah dibanding pada pemberian antibiotik tidak adekuat.<sup>55-57</sup>

Dari analisis karakteristik data di atas, kami dapatkan kelompok pasien sepsis berat dan syok sepsis pada umumnya memiliki beberapa risiko tinggi untuk kematian, usia di atas 60 tahun, syok sepsis, tempat perawatan gedung A, jumlah komorbid lebih dari 2, jenis komorbid CKD dan CVD, GCS kurang dari 10, hiperlaktatemia, hipotensi, kreatinin tinggi, hiperbilirubinemia, jumlah gagal organ lebih dari 3, skor SOFA di atas 8, organ tersering yang terlibat adalah respirasi dan neurologik, jam suntik lebih 6 jam meskipun jenis, dosis dan kombinasi antibiotik empirik telah diberikan. Dapat disimpulkan, karena keadaan klinis pasien yang dirawat pada umumnya sudah jelek, sehingga meskipun telah diberikan tatalaksana antibiotik empirik yang adekuat/optimal dan resusitasi adekuat di ICU, angka kematian masih tetap tinggi.

Kelebihan utama penelitian ini bertitik berat pada manfaat klinis yang besar terhadap penatalaksanaan antibiotik empirik lebih dini pada pasien sepsis berat dan syok sepsis dengan menggunakan parameter kesesuaian dosis, kesesuaian jenis, kombinasi dan waktu penyuntikan serta skor SOFA yang dapat dilakukan di mayoritas pelayanan kesehatan primer.

Keterbatasan utama pada penelitian ini terletak pada tidak adanya ukuran validitas terhadap pengukuran yang telah dilakukan oleh dokter yang merawat pasien-pasien tersebut sehingga kemungkinan akan mempengaruhi hasil uji kemaknaan statistik univariat. Salah satu faktor yang berperan kemungkinan disebabkan oleh karena kekeliruan menggunakan asumsi diagnosis sepsis berat dan syok sepsis serta penyebab sumber infeksi.

Penulis menyadari kelemahan dan keterbatasan penelitian ini sehingga sangat diperlukan konfirmasi dan validasi lanjutan melalui penelitian lainnya dalam skala yang

lebih besar dan sentra yang lebih banyak guna memperbaiki generalisasi hasil di luar populasi penelitian ini.

## SIMPULAN

Faktor yang paling berpengaruh terhadap meningkatnya angka kematian adalah waktu pemberian antibiotika lebih dari 6 jam, dosis antibiotika yang tidak sesuai, penggunaan antibiotika empirik tunggal dan skor SOFA yang lebih dari 8.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut J-F, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent J-L. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*. 2008;36:296-327.
- Francis M, Rich T, Williamson T, Peterson D. Effect of an emergency department sepsis protocol on time to antibiotics in severe sepsis. *CJFM* 2010;12:303-310.
- Pohan HT, Chen K. Diagnosis dan penatalaksanaan sepsis. In: Widodo D, Pohan HT, eds. *Bunga rampai penyakit infeksi*. Pusat Informasi dan Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2004:63-72.
- Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54:1742-1748.
- Scott T, Micek, Emily C, Welch, Junaid Khan, Mubashir Pervez, Joshua A. Doherty, Richard M. Reichley, Kollef MH. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agent and Chemoth*. 2010;54:1742-1748.
- The department of surgical education . Empiric antibiotic use in critically ill patients. *Guideline Orlando Regional Medical Center*. 2007:1-9.
- Rodger D. Mac Arthur, Mark Miller, Timothy Albertson, Edward Panacek, David Johnso, Leah Teoh, W. B. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: Experience from the monarcs trial. *Clin Infect Diseases*. 2004;38:284-288.
- Valles J. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003;123:1615-1624.
- Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27:3179-3183.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-1554.
- McConnell KW, Fox AC, Clar AT, Chang N-YN, Dominguez JA, Farris AB, Buchman TG, Hunt CR. The role of heat shock protein 70 in mediating age-dependent mortality in sepsis. *The Journal of Immunology*. 2011;186:3718-3725.
- Young JD. The heart and circulation in severe sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93:114-120.
- El-Solh AA. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166:1038-1043.
- Ricard Ferrer, Artigas A, Mitchell M. Levy, Jesu's Blanco, Gumersindo Gonza'lez-Di'az, Jose' Garnacho-Montero, Jordi Iba'n'ez, Eduardo Palencia, Manuel Quintana, la MaVd, Torre-Prados. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299:2294-2303.
- Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics*. 2010;125:1031-1041.
- Chandra R, Federici S, Ne'meth ZnH, Horva'th BI, Pa'l Pacher, Hasko Gr, Deitch EA, Spolarics Zn. Female x-chromosome mosaicism for nox2 deficiency presents unique inflammatory phenotype and improves outcome in polymicrobial sepsis. *The Journal of Immunology*. 2011;186:6465-6473.
- Christophe Clec'h, Loic Darques, Carole Schwebel, Didier Nakache, Samir Jamali, Dany Goldgran-Toledano, Mai'te' Garroute-Orgeas, Timsit JFo. Influence of gender on the outcome of severe sepsis\* a reappraisal. *CHEST*. 2007;132:1786-1793.
- Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: Getting the basics right (an intensivist's perspective). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66:ii11-i123.
- Marik PE. Surviving sepsis: Going beyond the guidelines. *Annals of Intensive Care*. 2011;1:17.
- Frazier WJ, Wang X, Wancket LM, Li X-A, Meng X, Leif D. Nelin, Andrew C. B. Cato, Liu Y. Increased inflammation, impaired bacterial clearance, and metabolic disruption after gram-negative sepsis in mcp-1-deficient mice1. *The Journal of Immunology*. 2009;183:7411-7419.
- Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107:57-64.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, Carbajal-Guerrero J, Garcia-Garmendia JL. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: A matched cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;61:436-441.
- Williams TA, Ho KM, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman M, Webb SAR. Effect of length of stay in intensive care unit on hospital and long-term mortality of critically ill adult patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104:459-464.
- Shorr A, Micek S, Welch E, Doherty J, Reichley R, Kollef M. Inappropriate antibiotic therapy in gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A1138-1146
- Ricard Ferrer AA, David Suarez, Eduardo Palencia, Mitchell M. Levy, Angel Arenzana, Xose Luis Pe'rez, Josep-Maria Sirvent. Effectiveness of treatments for severe sepsis a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:861-866.
- Stephen H. Gillespie, Bamford KB. Antibacterial therapy. *Medical microbiology and infection at a glance*. British: A John Wiley & Sons, Ltd.; 2012:16-45.
- Waterer GW, Lopez D. Improving outcomes from community-acquired pneumonia: We need to be more sophisticated about cause and effect. *European Respiratory Journal*. 2011;39:7-8.
- Fulda GJ, Zubrow M, Dahanayake T, Mahoney D, Ellicott A, Seckel M. Time to antibiotic administration independently predicts survival from severe sepsis in patients treated according to the surviving sepsis guideline. *Chest*. 2007;132:495-506.
- Goncalves-Pereira J, Povoia PR, Lobo C, Carneiro AH. Time of antibiotic therapy and sepsis resolution. Results from the portuguese community-acquired. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:3853.
- McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66:ii25-ii31.
- Henry Ostman, Vinay K. Sharma , Karim Djekidel, Haber A. Time to antibiotic administration and outcome in severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2007;132:495.
- Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Perez XL, Sirvent JM. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180:861-866.
- Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;183:157-164.
- Grant W. Waterer, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:910-914.

35. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the german competence network, capnetz. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182:1426-1434.
36. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1376-1383.
37. Horn DL, Morrison DC, Opal SM, Silverstein R, Visvanathan K, Zabriskie JB. What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsis? Report on a symposium. *Clin Infect Diseases*. 2000;31:851-858.
38. Goncalves-Pereira J, Pova PR, Lobo C, Carneiro AH. Time of antibiotic therapy and sepsis resolution. Results from the portuguese community-acquired sepsis study (saciuci study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A38-53.
39. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54:4851-4863.
40. Eggimann P. Acute respiratory distress syndrome after bacteremic sepsis does not increase mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167:1210-1214.
41. Paul M. Lactam monotherapy versus lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2004;328:668-660.
42. Paul M, Nielsen AD, Goldberg E, Andreassen S, Tacconelli E, Almanasreh N, Frank U, Cauda R, Leibovici L. Prediction of specific pathogens in patients with sepsis: Evaluation of treat, a computerized decision support system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59:1204-1207.
43. Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Sequential organ failure assessment score and comorbidity: Valuable prognostic indicators in chronically critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:528-534.
44. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction\* diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *CHEST*. 2006;129:1349-1366.
45. Hunter JD, Dodd M. Sepsis and the heart. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;104:3-11.
46. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66:ii33-ii40.
47. Lissalde-Lavigne G, Combescore C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant JY, Gris JC. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6:645-653.
48. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Emmert MY, Spahn DR, Asmis LM. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106:505-511.
49. Tallgren M, Bäcklund M, Hynninen M. Accuracy of sequential organ failure assessment (sofa) scoring in clinical practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53:39-45.
50. Marik PE. Surviving sepsis: Going beyond the guidelines. *Annals of Intensive Care*. 2011;1:17.
51. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Ryan C, Arnold, Claremon HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy *JAMA*. 2010;303:739-746.
52. Sakamoto Y, Mashiko K, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yokota H. Selection of acute blood purification therapy according to severity score and blood lactic acid value in patients with septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2010;14:175.
53. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, Kong L, Carter M, Angus DC. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177:1242-1247.
54. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, Miller RR, Furuno JP. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45:329-337.
55. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G, Shaw S, Burroughs AK. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;23:883-893.
56. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. Review article: Scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;24:453-464.
57. Flavio Lopes Ferreira, Daliana Peres Bota, Annette Bross, Christian Me'lot, Jean-Louis Vincent. Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286:1754-1758.