

## Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empirik Dan Profil Antibiotik Pasien *Multi-Drug Resistant Acinetobacter baumannii* Di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

*Evaluation of empiric antibiotic use and profile of antibiotic in patient Multi-Drug Resistant Acinetobacter baumannii at RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten*

**Avanilla Fany Septyasari, Titik Nuryastuti, Nunung Yuniarti, Ika Puspitasari\***

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Ika Puspitasari: Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 11-09-2019

Revised: 22-09-2019

Accepted: 26-09-2019

### ABSTRAK

Resistensi antibiotik menjadi salah satu masalah yang dihadapi pada penyakit infeksi saat ini, dan salah satu bakteri yang mengalami resistensi adalah *Acinetobacter baumannii*. Bakteri *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri yang banyak dijumpai pada infeksi nosokomial. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui antibiotik yang poten terhadap infeksi MDR *Acinetobacter baumannii* pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2016 – 2018, secara observasional dan metode penelitian yang digunakan adalah *cross sectional* dengan pengambilan data secara *retrospective*. Penggunaan antibiotik empiris pada pasien dievaluasi kesesuaiannya, kemudian antibiotik yang sesuai dianalisis prediksi kadar antibiotik, untuk mengetahui apakah antibiotik yang diberikan memenuhi kadar minimal dalam tubuh. Analisis dilakukan dengan membandingkan prediksi kadar antibiotik empiris dengan MIC antibiotik literatur (di bawah MIC atau di atas MIC) terhadap *outcome* klinis pasien menggunakan analisis *Chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil antibiotik yang poten yaitu amikasin (62,9%), meropenem (56,9%), cotrimoksazol (42,5%), ampisilin-sulbaktam (29%), levofloksasin (20,7%), dan gentamisin (20,5%). Hubungan antara prediksi kadar antibiotik empiris di atas MIC terhadap *outcome* klinik tidak berbeda signifikan dengan di bawah MIC dibandingkan dengan *outcome* klinik (nilai p: 0,337).

**Kata kunci:** *Multi-Drug Resistant; Acinetobacter baumannii*; evaluasi antibiotik empiris; profil antibiotik; RSUP Dr Soeradji Tirtonegoro

### ABSTRACT

Antibiotic resistance is one of the problems faced by current infectious diseases, and one of the bacteria that has experienced resistance is *Acinetobacter baumannii*. *Acinetobacter baumannii* is a bacterium that is often found in nosocomial infections. The aim of this study was to determine the potent antibiotics for *Acinetobacter baumannii* MDR infection in hospitalized patients at Dr. RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten in 2016 - 2018, was observational and the research method used was cross sectional with retrospective data collection. The use of empirical antibiotics in patients was evaluated for their suitability, then the appropriate antibiotics were analyzed for prediction of antibiotic levels, to determine whether the antibiotics given met minimum levels in the body. The analysis was carried out by comparing predictions of empirical antibiotic levels with antibiotic MIC literature (below MIC or above MIC) to patients' clinical outcomes using Chi-square analysis. The results showed that potent antibiotic profiles were amikacin (62,9%), meropenem (56,9%), cotrimoxazole (42.5%), ampicillin-sulbactam (29%), levofloxacin (20.7%), and gentamicin (20.5%). The association between predictions of empirical antibiotic levels above MIC for clinical outcomes did not differ significantly from those below MIC compared with clinical outcomes (p value: 0.337).

**Keyword:** *Multi-Drug Resistant; Acinetobacter baumannii*; evaluation of empiric antibiotic use; antibiotic profile; RSUP Dr Soeradji Tirtonegoro

## PENDAHULUAN

*Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri gram negatif aerobik dan termasuk patogen yang banyak menyebabkan infeksi nosokomial (Howard dkk., 2012). Infeksi yang biasanya disebabkan oleh bakteri ini yaitu pneumonia (HAP atau VAP), bakteremia, meningitis, infeksi saluran kemih, dan infeksi luka operasi (Almasaudi, 2018; Chang dkk., 2012, 2011; Chung dkk., 2011; Howard dkk., 2012; Maragakis dan Perl, 2008).

Resistensi antibiotik menjadi salah satu masalah yang dihadapi pada penyakit infeksi saat ini. Beberapa faktor yang menyebabkan resistensi antibiotik yaitu karena penggunaan antibiotik dengan intensitas yang relatif tinggi, penggunaan antibiotik yang penyebabnya bukan karena bakteri, dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat (Menkes RI, 2011a).

*Multi-Drug Resistance* (MDR) adalah resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan jumlah minimal 3 golongan antibiotik atau lebih. *Acinetobacter baumannii* merupakan salah satu bakteri patogen gram negatif yang ditemukan pada infeksi nosokomial. Antibiotik yang digunakan untuk menangani kasus resistensi atau MDR merupakan antibiotik dengan spektrum sempit yang memiliki afinitas tinggi terhadap bakteri penyebab resistensi. Faktor yang mempengaruhi peningkatan resistensi bakteri secara umum yaitu pengobatan sendiri dengan antibiotik, dosis yang tidak tepat, penggunaan jangka panjang, kurangnya prosedur standar bagi tenaga kesehatan, dan penyalahgunaan antibiotik dalam bidang peternakan (Khan dkk., 2017).

Kejadian MDR meningkat sebagai akibat dari infeksi nosokomial dan komunitas, dan pencegahan peningkatan bakteri resisten dengan cara yaitu penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*). Bakteri yang sering mengalami MDR adalah *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter spp* (Howard dkk., 2012). Dampak *Multi-Drug Resistant* (MDR) yaitu semakin sedikit pilihan antibiotik untuk terapi pasien karena bakteri resisten terhadap beberapa golongan antibiotik, memperpanjang masa perawatan pasien di Rumah Sakit, dan biaya perawatan semakin besar (Al-Gethamy dkk., 2017).

Tujuan dilakukan penelitian adalah mengetahui antibiotik yang poten terhadap

infeksi MDR *Acinetobacter baumannii*, mengevaluasi kesesuaian antibiotik empiris, dan menghitung prediksi kadar antibiotik untuk mengetahui apakah antibiotik yang diberikan memenuhi kadar minimal dalam tubuh pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2016 – 2018.

## METODOLOGI

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan *observasional analitik* dengan desain *cross sectional*. Pengambilan sampel secara retrospektif dilakukan di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro dengan data Rekam Medik pasien rawat inap pada tahun 2016 – 2018. Pengambilan data dilakukan pada bulan Maret – April 2019

### Subyek Penelitian

Subyek penelitian yaitu pasien rawat inap periode perawatan Januari 2016 – Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi, meliputi pasien usia  $\geq 18$  tahun, pasien, dirawat di bangsal rawat inap RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. Pasien yang masa perawatannya kurang dari 72 jam dieksklusi dari penelitian ini.

### Outcome klinik

*Outcome* klinik yang dilihat pada penelitian ini yaitu membaik dan belum membaik. Membaik adalah luaran klinis pasien berupa perbaikan gejala setelah 72 jam menurut klinisi.

### Analisis Data

Analisa Data dilakukan dengan analisa *Chi-square* yang menghubungkan prediksi kadar antibiotik dalam tubuh dengan *outcome* klinik pasien.

Perhitungan prediksi kadar antibiotik dengan pemberian iv bolus dengan persamaan (1) dan (2)

$$C_{ss \text{ maks}} = \frac{D}{Vd} \left( \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) \dots\dots\dots (1)$$

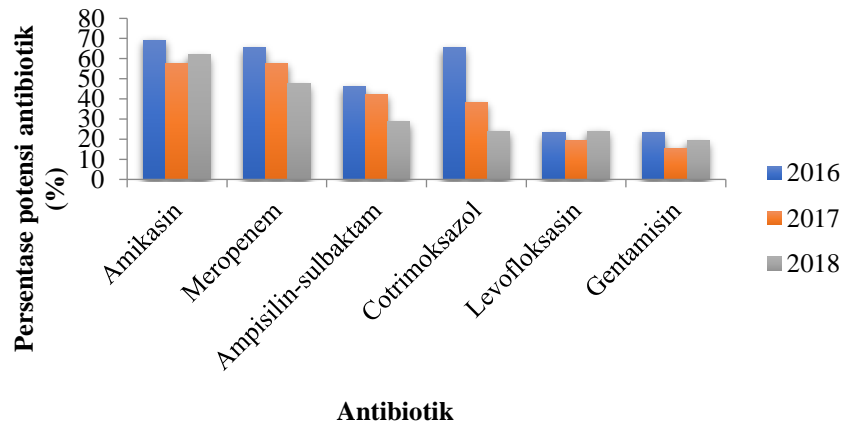
$$C_{ss \text{ min}} = C_{ss \text{ maks}} \times e^{-k\tau} \dots\dots\dots (2) \text{ (Bauer, 2008)}$$

Perhitungan prediksi kadar antibiotik dengan pemberian infus dengan persamaan (3), (4), dan (5)

$$C_{\text{maks}}^1 = \frac{D}{k \times Vd} (1 - e^{-k \times t'}) \dots\dots\dots (3)$$

$$C_{ss \text{ maks}} = C_{\text{maks}}^1 \times \frac{1}{1 - e^{-k \times \tau}} \dots\dots\dots (4)$$

$$C_{ss \text{ min}} = C_{ss \text{ maks}} \times e^{-k \times (\tau - t')} \dots\dots\dots (5) \text{ (Bauer, 2008)}$$



Gambar 1. Profil antibiotik yang poten untuk terapi pasien terinfeksi MDR *Acinetobacter baumannii*

Tabel I. Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Empiris Terhadap Outcome

Kesesuaian	N	Outcome klinik				Nilai p
		M		BM		
		n	%	n	%	
Jenis						
Sesuai	104	81	60,9	23	17,3	0,000
Tidak sesuai	29	12	9	17	12,8	
Jenis+Dosis						
Sesuai	104	78	75	26	25	-
Tidak sesuai	0	0	0	0	0	
Jenis+Dosis+Frekuensi						
Sesuai	104	78	75	26	25	-
Tidak sesuai	0	0	0	0	0	
Jenis+Dosis+Frekuensi+Durasi						
Sesuai	100	78	78	22	23,08	0,14
Tidak sesuai	4	2	2	2	2	

Keterangan:

$C_{maks}^1$  : kadar maksimum pada pemberian infus pertama

$C_{ss}^{maks}$  : kadar maksimum pada saat steady state

$C_{ss}^{min}$  : kadar minimum pada saat steady state

Vd : volume distribusi

K : tetapan eliminasi obat

$\tau$  : interval pemberian obat

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah isolat pasien MDR *Acinetobacter baumannii* tiap tahunnya yaitu 32 pasien (2018), 46 pasien (2017), dan 73 pasien (2016). Berdasarkan data mikrobiologi, pada penelitian ini menunjukkan hasil (Gambar 1) bahwa isolat pasien terinfeksi MDR *Acinetobacter baumannii* di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro tahun 2016

peka terhadap antibiotik amikasin (69,2%), meropenem (65,4%), cotrimoksazol (65,4%), ampisilin-sulbaktam (46,2%), gentamisin (23%), levofloksasin (23%). Tahun 2017, isolat pasien peka terhadap antibiotik yaitu meropenem (57,7%), amikasin (57,7%), ampisilin-sulbaktam (42,3%), cotrimoksazol (38,4%), gentamisin (19,2%) dan levofloksasin (15,4%). Tahun 2018, isolat pasien peka terhadap antibiotik yaitu amikasin (61,9%), meropenem (47,6%), ampisilin-sulbaktam (28,6%), cotrimoksazol (23,8%), levofloksasin (23,8%), dan gentamisin (19,1%). Oleh karena itu, antibiotik yang poten terhadap pasien terinfeksi MDR *Acinetobacter baumannii* di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2016 - 2018 adalah amikasin (62,9%),

Tabel II. Analisa Prediksi Kadar Antibiotik Empiris terhadap *Outcome*

Prediksi kadar antibiotik	Total	<i>Outcome</i> klinik				Nilai p	OR	CI
		M		BM				
		N	%	N	%			
Diatas MIC	78	60	60	19	19	0,337	1,04	0,140-1,983
Dibawah MIC	22	19	19	3	3			
<b>Jumlah</b>	100	79		28	26,66			

\*M: Membaik; BM: Belum Membaik

Tabel III. Karakteristik pasien terinfeksi MDR *Acinetobacter baumannii*

Karakteristik	Jumlah (n = 71)	Persentase (%)	Nilai p
<b>Usia (tahun)</b>			
18-60	42	59,15	0,755
>60	29	40,84	
<b>Jenis kelamin</b>			
Pria	36	50,70	0,864
Wanita	35	49,30	
<b>Ruang perawatan</b>			
ICU	24	33,80	0,000
Non ICU	47	66,19	
<b>Jenis infeksi</b>			
Monomikroba	52	73,23	0,291
Polimikroba	19	26,76	
<b>Lama perawatan</b>			
< 8 hari	14	19,71	0,733
≥ 8 hari	57	80,28	
<b>Outcome klinik</b>			
Membaik	49	69,01	-
Belum membaik/meninggal	23	32,39	

meropenem (56,9%), cotrimoksazol (42,5%), ampicilin-sulbaktam (29%), levofloksasin (20,7%), dan gentamisin (20,5%).

Antibiotik empiris yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 133 antibiotik, kemudian dilakukan evaluasi jenis, dosis, frekuensi, dan durasi penggunaan. Dari 133 antibiotik tersebut yang sesuai jenis berjumlah 100 antibiotik. kemudian dari 100 antibiotik dianalisis dosis dan frekuensi, dan yang sesuai adalah 100 antibiotik. Evaluasi durasi dari 104 antibiotik, yang sesuai adalah 87 antibiotik (Tabel I). Berdasarkan analisis *Chi-square*, antibiotik yang sesuai jenis dibandingkan dengan outcome, menunjukkan hasil nilai p: 0,000 (p<0,05) yang berarti ada perbedaan signifikan pemilihan jenis dengan *outcome*, sedangkan untuk antibiotik yang sesuai durasi dibandingkan dengan outcome, menunjukkan hasil nilai p: 0,14 (p>0,05) yang berarti bahwa

tidak ada perbedaan signifikan durasi pemberian antibiotik terhadap *outcome*.

Antibiotik pada penelitian ini memiliki persentase kepekaan <80%, menurut penelitian di Saudi Arabia, antibiotik kolistin dengan kepekaan 60% digunakan sebagai terapi MDR *Acinetobacter baumannii* (Almaghrabi dkk., 2018) sehingga antibiotik amikasin dan meropenem pada penelitian ini masih dapat digunakan sebagai pilihan terapi MDR *Acinetobacter baumannii*.

Berdasarkan tabel II, diperoleh nilai p yaitu 0,000 (p<0,05). Hal ini menunjukkan bahwa prediksi kadar antibiotik empiris di atas MIC berbeda signifikan dengan prediksi antibiotik dibawah MIC, sehingga nilai prediksi kadar antibiotik yang diatas MIC menyebabkan *outcome* klinik membaik, dikarenakan kadar antibiotik dalam tubuh memenuhi kadar minimal sehingga menimbulkan efek klinis

Tabel IV. Diagnosa infeksi MDR *Acinetobacter baumannii*

Diagnosa	Jumlah (n = 71)	Persentase (%)
Pneumonia	13	18,31
PPOK eksaserbasi akut	4	5,63
TB	3	4,22
<i>Pneumothorax</i>	1	1,41
Udem pulmo	1	1,41
Keganasan	2	2,81
Asma	1	1,41
Ulkus pedis	18	25,35
Abses	4	5,63
Luka bakar	3	4,22
Infeksi saluran kemih	1	1,41
ILO	12	16,9
Ortopedi	2	2,81
Sepsis	3	4,22

antibiotik yang berdampak pada perbaikan kondisi pasien.

Berdasarkan tabel III, pengaruh jenis kelamin pasien terhadap kejadian infeksi MDR *Acinetobacter baumannii* belum diketahui secara jelas. Setiap orang dengan jenis kelamin tertentu membawa faktor biologis, kebiasaan, dan lingkungan sosial yang berbeda sehingga respon terhadap infeksi juga berbeda (van Lunzen dan Altfeld, 2014). Pada penelitian ini (Tabel IV), pasien yang terinfeksi MDR *Acinetobacter baumannii* paling banyak terjadi pada diagnosa ulkus pedis (25,35%), pneumonia (18,31%), dan ILO (16,9%). Pasien dengan diagnosa asma, udem pulmo, dan keganasan ditemukan pada penelitian ini, disertai dengan penyerta pneumonia sehingga pada penelitian ini yang diutamakan adalah terapi untuk pneumonia. Pasien yang terinfeksi bakteri ini banyak terjadi pada pasien yang dirawat di bangsal atau non ICU (66,19%) dibandingkan dengan pasien yang dirawat di ICU (33,80%). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian MDR *Acinetobacter baumannii* banyak terjadi di unit intensif atau ICU yang mana akibatnya pada tingginya angka mortalitas (Banerjee dkk., 2018; Daniels dkk., 2008; Siwakoti dkk., 2018).

Pada penelitian ini MDR banyak terjadi di bangsal atau non ICU, hal ini menjadi kewaspadaan terutama di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro karena bakteri *Acinetobacter baumannii* umumnya ditemukan di ICU. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh paparan

antibiotik dan jangka waktu rawat inap yang lama, serta pengaruh kontak lingkungan antara ICU dan non ICU di Rumah Sakit melalui peralatan bekas pasien seperti bantal, linen tempat tidur, tirai, tempat tidur, meja di bangsal, alat kebersihan yang digunakan saat di Rumah Sakit (Maragakis dan Perl, 2008; Almasaudi, 2018).

## KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan profil antibiotik yang poten pada pasien terinfeksi MDR *Acinetobacter baumannii* di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang terlibat dalam pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Gethamy, M.M., Faidah, H.S., Adetunji, H.A., Haseeb, A., Ashgar, S.S., Mohammed, T.K., dkk., 2017. Risk factors associated with multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections at a tertiary care hospital in Makkah, Saudi Arabia - a matched case-control study. *Journal of International Medical Research*, **45**: 1181-1189.
- Almaghrabi, M.K., Joseph, M.R.P., Assiry, M.M., dan Hamid, M.E., 2018. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Health Threat in Aseer Region,

- Kingdom of Saudi Arabia. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, **2018**: 1–4.
- Almasaudi, S.B., 2018. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **25**: 586–596.
- Bauer, L.A., 2008. *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2nd ed. The McGraw-Hill Medicine.
- Chang, C.-J., Chang, B.-L., Tsai, K.-C., Lai, Y.-J., dan Fan, C.-M., 2012. *Acinetobacter baumannii* Post-Operative Meningitis. *Surgical Infections*, **13**: 338–339.
- Chang, H.-C., Chen, Y.-C., Lin, M.-C., Liu, S.-F., Chung, Y.-H., Su, M.-C., dkk., 2011. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of the Formosan Medical Association*, **110**: 564–571.
- Chung, D.R., Song, J.-H., Kim, S.H., Thamlikitkul, V., Huang, S.-G., Wang, H., dkk., 2011. High Prevalence of Multidrug-Resistant Nonfermenters in Hospital-acquired Pneumonia in Asia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**: 1409–1417.
- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., dan Sleator, R.D., 2012. *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, **3**: 243–250.
- Maragakis, L.L. dan Perl, T.M., 2008. Antimicrobial Resistance: *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases*, **46**: 1254–1263.
- Menkes RI, 2011a. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik.
- van Lunzen, J. dan Altfeld, M., 2014. Sex Differences in Infectious Diseases-Common but Neglected. *Journal of Infectious Diseases*, **209**: S79–S80.