

Prevalensi Bakteri *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif pada Pasien Rawat Inap di RSUP Dr Soeradji Tirtonegoro Klaten

Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Bacteria and Evaluation of Suitability of Definitive Antibiotics in Hospitalized Patients in RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Yessy Resi Maharani, Nunung Yuniarti, Ika Puspitasari*

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Ika Puspita Sari: Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 27-07-2019

Revised: 22-09-2019

Accepted: 24-09-2019

ABSTRAK

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan yang perlu diperhatikan karena prevalensinya cenderung meningkat berakibat pada tingginya morbiditas dan mortalitas. Secara epidemiologi, penyebaran ESBL di berbagai negara dunia berbeda-beda. Di Indonesia prevalensi infeksi oleh bakteri penghasil ESBL mencapai 65%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi bakteri ESBL, evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai parameter farmakokinetiknya yang dihubungkan dengan luaran klinis pasien dengan infeksi suspek ESBL yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018. Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional *cross sectional retrospektive*. Data prevalensi bakteri ESBL dan hasil evaluasi kesesuaian antibiotik dianalisis secara deskriptif sedangkan nilai prediksi parameter farmakokinetik dihubungkan dengan luaran klinis pasien dianalisis secara *Chi-Square*. Hasil prevalensi bakteri ESBL didapat adalah 63 dari 373 isolat (16,9%). Bakteri terbanyak penghasil ESBL adalah *Klebsiella pneumonia* yaitu sebesar 157 isolat (42,1%) dan *Escherichia coli* sebesar 117 isolat (31,4%). Terdapat 11 antibiotik definitif yang memenuhi keseluruhan kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasi penggunaan antibiotiknya (78,6%). Hasil nilai prediksi farmakokinetik kadar antibiotik definitif dalam darah dari 11 antibiotik definitif dibandingkan dengan MIC diperoleh hasil $C_{ss} \geq MIC$ sebanyak 3 antibiotik (27,3%) dan $C_{ss} < MIC$ sebanyak 8 antibiotik (72,7%). Hubungan prediksi kadar antibiotik definitif terhadap luaran klinis pasien suspek ESBL dalam penelitian ini belum dapat diketahui karena jumlah data yang masih sangat sedikit sehingga tidak dapat dianalisis secara *Chi-square*.

Kata kunci: antibiotik definitif; *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL); evaluasi kesesuaian; luaran klinis dan farmakokinetik

ABSTRACT

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) is currently still a health problem that needs to be considered because its frequency tends to increase in the world, which makes increasing morbidity and mortality. Epidemiologically, the spread of ESBL in various countries in the world is different. In Indonesia the prevalence of infection by ESBL-producing bacteria reaches 65%. ESBL is a germ that produces an enzyme that can hydrolyze lactam class antibiotics. The aim of this study was to determine the prevalence of ESBL isolates used as a basis for evaluating the suitability of antibiotics along with predictions of their pharmacokinetic values related to the clinical outcome of patients suspected of being admitted to the ESBL hospital at Dr. RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten in 2018. The research method used in this study was a retrospective observational cross sectional. Data on the prevalence of ESBL isolates and antibiotic conformity evaluations were analyzed descriptively while the pharmacetic predictive values of antibiotics related to the clinical outcomes of patients were analyzed by Chi-Square. The results of the prevalence of ESBL isolates obtained were 63 out of 373 isolates (16.9%). The highest number of ESBL producing bacteria was *Klebsiella pneumonia* which was 157 isolates (42.1%) and *Escherichia coli* with 117 isolates (31.4%). The antibiotic suitability profile of 14 antibiotics was only 11 antibiotics (78.6%) which met the overall suitability of the type, dose, frequency and duration of antibiotic use. The prediction of pharmacokinetics of definitive antibiotic levels in blood from 11 definitive antibiotics was then compared with MIC obtained by $C_{ss} \geq MIC$ as many as 3 antibiotics (27.3%) and $C_{ss} < MIC$ as many as 8 antibiotics (72.7%). The relationship of predictive antibiotic levels with suspected clinical results of ESBL patients in this study has not been answered because there is one data that has zero values so that the data cannot be analyzed by bivariate Chi-square.

Keywords: Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL); evaluation of suitability; antibiotics; clinical and pharmacokinetic results.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih merupakan salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang penting, khususnya di negara berkembang. Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antimikroba antara lain antibakteri/ antibiotik, antijamur, antivirus, dan antiprozoa. Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik diberbagai bagian rumah sakit ditemukan 30-80% tidak didasarkan pada indikasi (Sharma dkk, 2009).

Secara epidemiologi prevelensi penyebaran *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* di berbagai negara di dunia berbeda-beda. Pevalensi ESBL yang diproduksi oleh *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* bervariasi, di Amerika latin sebanyak 42,7 % isolat, Amerika Utara 5,8 % isolat, Eropa 2% - 31% isolat, dan di Asia antara 4,8% - 12% isolat. Di Indonesia prevalensi infeksi oleh bakteri penghasil ESBL mencapai 65% (Sharma dkk, 2009).

Resistensi antibakteri dapat terjadi karena berbagai hal, antara lain adanya perubahan pada target, inaktivasi dari antibakteri, berkurangnya permeabilitas dinding sel bakteri, adanya blockade pada jalur masuk antibakteri dan perubahan jalur metabolik bakteri (Brooks, 2007; Mims dkk, 2008). Meningkatnya angka resistensi pada penelitian ini disebabkan karena didominasi oleh bakteri batang gram negatif yang kemungkinan besar menghasilkan plasmid yang mengkode gen resistensi (Brooks, 2007). Bakteri penghasil ESBL ini dapat menginaktivasi sebagian besar antibiotik golongan beta laktam seperti penisilin, sefalosporin dan monobaktam serta dapat menimbulkan resistensi silang dengan beberapa antibiotik lain seperti golongan florokuinolon, aminoglikosida, tetrasiklin dan trimethoprim-sulfametoksazol (Fong dan Drlica, 2008).

Bakteri yang memproduksi ESBL dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan meningkatkan biaya pengobatan yang disebabkan karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Hal ini yang mendorong peneliti untuk melakukan penelitian dengan judul

“Prevalensi Isolat *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* Dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Dr Soeradji Tirtonegoro Klaten” dengan tujuan untuk mengetahui persentase isolat ESBL yang digunakan sebagai dasar evaluasi kesesuaian antibiotik definitif beserta prediksi nilai farmakokinetiknya yang dihubungkan dengan luaran klinis pasien suspek ESBL rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional, dengan metode penelitian *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif selama 1 tahun yaitu pada bulan Januari 2018 - Desember 2018. Data diambil dari Instalasi mikrobiologi dan sistem informasi manajemen rumah sakit (SIM RS) dengan melihat rekam medis pasien dengan infeksi ESBL di RSUP dr Soeradji Tirtonegoro Klaten yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini. Data yang diambil meliputi identitas, diagnosis, terapi, pemeriksaan mikrobiologi dan catatan perkembangan pasien.

Subyek Penelitian

Pada penelitian ini jumlah sampel bakteri penghasil untuk menghitung prevalensi ESBL dan profil farmakokinetik antibiotik pada pasien dengan ESBL di RSUP Rr. Soeradji Tirtonegoro Klaten adalah menggunakan semua sampel di tahun 2018. Kriteria inklusi yang digunakan adalah rekam medis yang lengkap, pasien dengan infeksi bakteri penghasil ESBL yang menjalani rawat inap periode 1 Januari 2018 – 31 Desember 2018 dan pasien yang mendapatkan terapi antibiotik definitif yang sesuai hasil evaluasi kepekaan antibiotiknya (hasil kultur bakteri).

Tahapan Analisa :

Tahap – tahap yang dilakukan dalam penyesuaian dosis obat sesuai fungsi ginjal adalah:

$$\text{Menghitung prevalensi isolate ESBL:} \\ \frac{\text{Jml isolat suspek ESBL}}{\text{Jml total isolate ESBL}} \times 100\%$$

Menilai kesesuaian jenis antibiotik, dosis, frekuensi dan durasi yang diberikan pasien

berdasarkan literatur : *Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) tahun 2019, Drug Information Handbook 17th Edition, Infectious Diseases Society of America (IDSA), Antibiotics Guideline, Drug Doses, Survival Sepsis Campaign* dan buku *Manual of Clinical Microbiology 10th Edition*.

Observasi Luaran Klinis

Observasi terhadap luaran klinis merupakan efektifitas terapi obat dibedakan menjadi luaran klinis membaik atau memburuk. Luaran klinis membaik apabila tujuan terapi tercapai, pasien membaik atau sembuh sedangkan luaran klinis memburuk apabila tidak ada kemajuan status kesehatan setelah diberikan terapi, tujuan terapi obat tidak tercapai hingga pasien meninggal. Luaran klinis disimpulkan atau diperoleh dari catatan dokter dan atau dikonfirmasi dengan hasil pemeriksaan penunjang (hasil lab, rontgen dan tanda vital pasien) dilihat pada hari ke 5 (lima) setelah pemberian antibiotik definitif.

Antibiogram

Antibiogram dibuat dengan memetakan jumlah semua bakteri yang sensitive terhadap antibiotik tertentu, dibandingkan dengan semua bakteri yang diperiksa hasil kulturanya.

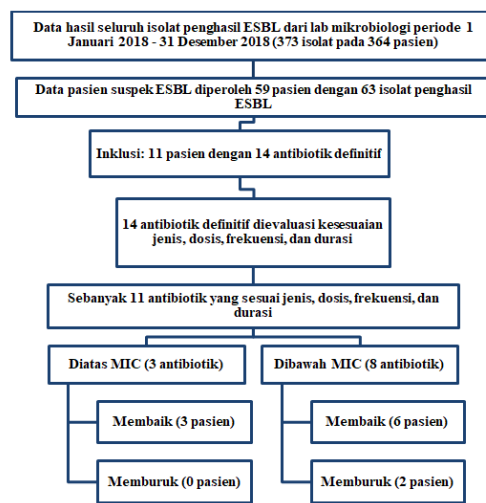
Analisis Data

Analisis data secara deskriptif dilakukan terhadap : prevalensi bakteri penghasil ESBL, evaluasi kepekaan antibiotik, dan evaluasi kesesuaian antibiotik definitif. Hubungan antara prediksi nilai parameter farmakokinetik antibiotik definitif dengan luaran klinis pasien dianalisis secara statistic menggunakan program SPSS (*Chi-Square*.)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil prevalensi bakteri ESBL melalui penelusuran data lab mikrobiologi dan rekam medik pada pasien dengan suspek infeksi ESBL pada 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling* hingga diperoleh data sebanyak 12 macam bakteri dengan jumlah total 373 isolat penghasil ESBL (364 pasien), setelah dilakukan penelusuran maka diperoleh 59 pasien suspek ESBL dengan 63 isolat penghasil ESBL. Dari hasil tersebut kemudian dieksklusi dan data yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 11 pasien dengan penggunaan

14 antibiotik definitif. 14 antibiotik definitif tersebut kemudian dievaluasi kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasinya sehingga diperoleh 11 antibiotik yang sesuai dengan jenis, dosis, durasi, frekuensi dan durasinya. Setelah dievaluasi kesesuaian antibiotik definitifnya kemudian dihitung prediksi nilai farmakokinetiknya, baru setelah itu hasilnya dibandingkan dengan nilai MIC antibiotik tersebut apakah diatas MIC atau dibawah MIC kemudian dilihat apakah luaran klinisnya membaik atau memburuk. Alur pengumpulan data dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur pengumpulan data

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi isolat *family Enterobacteriaceae* penghasil ESBL pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018. Dari hasil pengambilan data penelitian pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 maka diperoleh jumlah isolat bakteri *Enterbacteriaceae* penghasil ESBL dari semua spesimen (darah, urin, swab luka, swab pus, sputum, feses, bilasan bronkus, aspirat trachea, dan cairan sendi) dan prevalensi tiap isolat dapat dilihat pada Tabel I.

Prevalensi isolat *family Enterobacteriaceae* penghasil ESBL yang menunjukkan resisten terhadap salah satu antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga (ceftriakson, ceftazidim dan cefotaxim) dan atau generasi keempat (cepefim) pada pasien rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 sebanyak 16,9% (63 isolat). Pada

Tabel I. Prevalensi bakteri *Enterobacteriaceae*

Nama Bakteri	ESBL		Total	Prevalensi
	ESBL	Non ESBL		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	134	157 (42,1%)	6,2
<i>Escherichia coli</i>	28	89	117 (31,4%)	7,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	39	44 (11,8%)	1,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	21	23 (6,2%)	0,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	13	13 (3,5%)	0,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	5	6 (1,6%)	0,3
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	3	3 (0,8%)	0,0
<i>Proteus vulgaris</i>	0	3	3 (0,8%)	0,0
<i>Providencia rettgeri</i>	2	1	3 (0,8%)	0,5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	2 (0,5%)	0,3
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	1 (0,3%)	0,3
<i>Providencia stuartii</i>	0	1	1 (0,3%)	0,0
Total	63 isolat	310 isolat	373 isolat (100%)	16,9

Tabel I terlihat bahwa isolat terbanyak penghasil ESBL adalah *Klebsiella pneumoniae* yaitu sebesar 157 isolat (42,1%) dan *Escherichia coli* sebesar 117 isolat (31,4%). Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Paterson tahun 2005 menyatakan bahwa kuman yang paling banyak memproduksi ESBL adalah bakteri *family Enterobacteriaceae*, terutama *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*. Prevalensi bakteri ESBL yang paling banyak ditemukan dari penelitian ini adalah *Escherichia coli* 28 isolat (6,7%).

Pada Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, hanya melakukan tes skrining ESBL saja yang dikerjakan dengan cara tes kepekaan difusi kertas cakram menggunakan ceftriakson dan cefepim. Sebenarnya hasil ini harus dikonfirmasi secara fenotipik (*phenotypic confirmation*) untuk mengkonfirmasi apakah positif ESBL atau tidak. Ada keuntungan dan kerugian tes konfirmasi fenotipik ini, yaitu apabila tes konfirmasi ternyata bukan ESBL dan pasien telah diberi pengobatan carbapemen, maka menyebabkan pemakaian carbapenem yang sebetulnya tidak perlu. Sebaliknya apabila klinisi menunggu hasil konfirmasi fenotipik untuk memberikan pengobatan karbapemen, maka terjadi pengobatan yang dapat menyebabkan kerugian bagi pasien. Pada penelitian ini pasien didiagnosa suspek ESBL karena tidak dilakukan tes konfirmasi secara fenotipik (*phenotypic confirmation*).

Data karakteristik pasien pada Tabel II menunjukkan pasien suspek ESBL yang menggunakan antibiotik definitif menunjukkan keseimbangan yang hampir merata tiap kelompok umur, hal ini dikarenakan data yang kurang representatif sehingga kurang menggambarkan seluruh populasi.

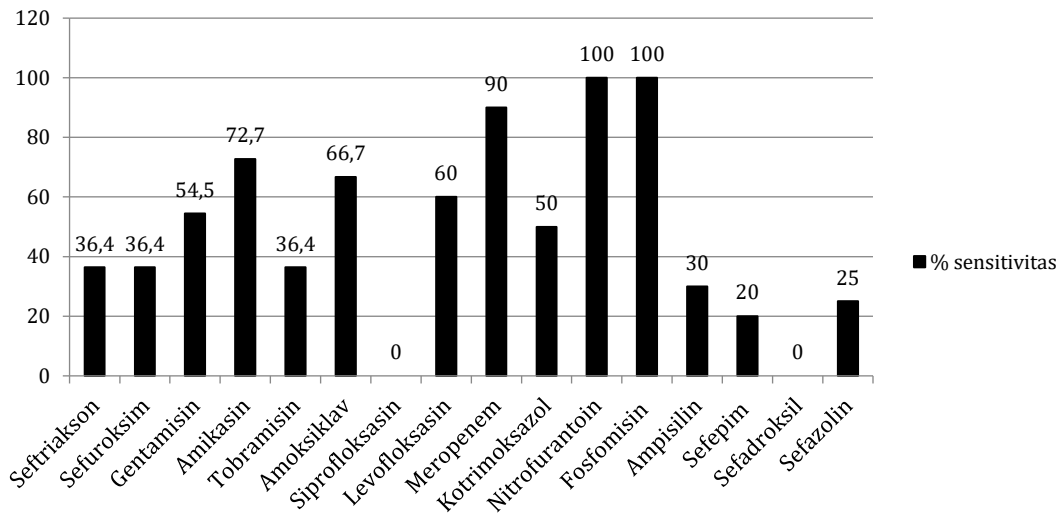
Data karakteristik pasien pada Tabel II juga menunjukkan keseimbangan yang hampir merata bila dilihat dari sisi jenis kelamin pada pasien suspek ESBL yaitu sebesar 45% untuk laki-laki dan 55% untuk perempuan.

Pasien suspek ESBL yang menggunakan antibiotik definitif pada penelitian ini banyak yang dirawat di ruang Non ICU (bangsal) yaitu sebesar 82 % dari 14 pasien. Salah satu faktor resiko kematian untuk penyakit adalah tingkat keparahan saat awal perawatan. Perawatan yang baik dan intensif sangat mempengaruhi prognosis penyakit pada pasien yang dirawat.

Kelompok pasien dengan adanya penyakit penyerta mempunyai proporsi yang lebih besar dibandingka dengan kelompok yang tidak dengan penyakit penyerta yaitu sebesar 91% (10 pasien). Salah satu faktor infeksi adalah adanya penyakit penyerta selain diagnosis utama yang dapat juga mempengaruhi lama perawatan pasien. Semua pasien suspek ESBL yang menggunakan antibiotik definitif lama perawatan selama rawat inap di Rumah Sakit ialah lebih dari 7 hari.

Karakteristik jumlah mikroba yang menginfeksi pasien hasilnya monomikroba 7

Prevalensi Bakteri Extended-Spectrum Beta-Lactamase dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik



Gambar 2. Profil Kepekaan Antibiotik pada bakteri penghasil ESBL

Tabel II. Karakteristik pasien yang memenuhi kriteria inklusi

Karakteristik	Jumlah (n= 11)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
<18	4	36
18 - 60	3	27
≥60	4	36
Jenis Kelamin		
Laki-laki	5	45
Perempuan	6	55
Ruang Perawatan		
ICU	2	18
Non ICU	9	82
Penyakit Penyerta		
Tidak	1	9
Ada	10	91
Lama Perawatan		
< 7 hari	0	0
≥ 7 hari	11	100
Jumlah mikroba		
Monomikrobial	7	64
Polimikrobial	4	36

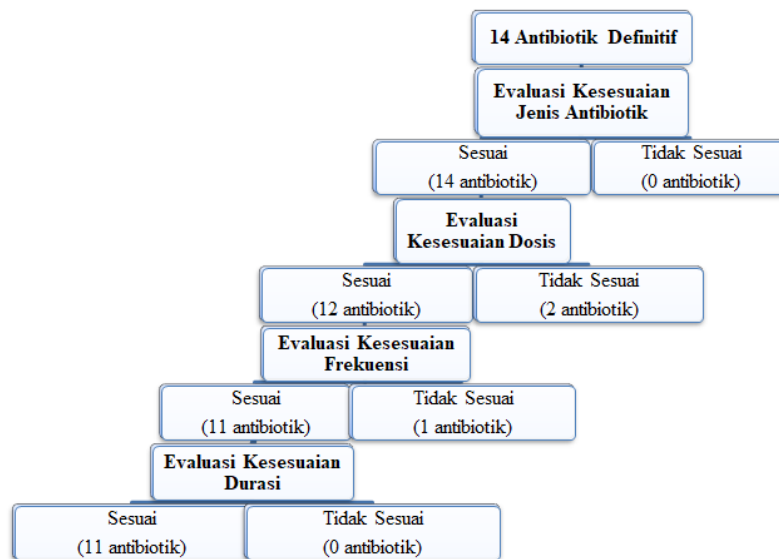
pasien (64%) lebih besar dibandingkan dengan polimikroba 4 pasien (36%).

Profil Kepekaan Antibiotik Definitif

Profil kepekaan antibiotik pada pasien suspek ESBL dilihat pada hasil kultur sensi umum antibiotik yang terinfeksi bakteri penghasil ESBL. Persentase hasil kepekaan antibiotik dihitung dengan jumlah antibiotik yang sensitif dan resisten dibagi dengan jumlah kultur sensi umum tiap isolat pasien yang

terinfeksi bakteri penghasil ESBL. Pada gambar 2 berisi profil kepekaan antibiotik berdasarkan data mikrobiologi.

Profil kepekaan antibiotik menunjukkan bahwa antibiotik yang masih peka atau sensitif di atas 80% keatas pada pasien dengan suspek ESBL ialah meropenem, nitrofurantoin, dan fosfomisin. Antibiotik yang masih efektif untuk kuman ESBL ialah dari golongan karbapenems, terutama meropenem dan beberapa generasi baru, sesuai dengan penelitian. Selain itu



Gambar 3. Bagan Penilaian Kesesuaian Antibiotik

Karbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) masih merupakan pilihan pertama pengobatan untuk infeksi serius dengan *E. coli* dan *K. pneumoniae* penghasil ESBL. Telah dilaporkan bahwa >98% dari *E. coli* penghasil ESBL, *K. pneumoniae* dan *P. mirabilis* masih rentan terhadap obat-obatan ini. Ada beberapa obat yang bisa digunakan untuk mengobati *E. coli* atau *K. pneumoniae* penghasil infeksi ESBL. Fosfomisin dilaporkan memiliki aktivitas in vitro yang mengagumkan terhadap *E. coli* atau *K. pneumoniae* penghasil ESBL (Shaikh dkk, 2015).

Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif

Evaluasi kesesuaian antibiotik definitif terhadap *guideline* dilakukan dengan cara mengevaluasi jenis antibiotik, kesesuaian dosis, kesesuaian frekuensi dan kesesuaian durasi. Kesesuaian jenis antibiotik dievaluasi dengan melihat *guideline* penyakit utama yang diderita pasien. *Guideline* yang digunakan sebagai pedoman antara lain DIH tahun 2017, *Drug Doses 2017*, *Survival Sepsis Campaign 2016*, *Antibiotic Guidelines 2015-2016* dan *guideline IDSA (Infectious Disease Society of America)* untuk setiap penyakit. Sampel pasien inklusi sejumlah 11 pasien dan didapatkan 14 antibiotik definitif yang diberikan selama perawatan. Kemudian evaluasi 14 antibiotik definitif dilakukan secara bertahap dengan

berpedoman *guidline* yang sudah disebutkan diatas.

Dapat dilihat pada gambar 3 mengenai alur penilaian kesesuaian antibiotik definitif yang digunakan oleh pasien suspek ESBL. Hasil evaluasi kesesuaian antibiotik definitif yang digunakan pada pasien suspek ESBL adalah sebagai berikut, didapatkan semua pasien yang sesuai dengan jenis antibiotiknya adalah 14 antibiotik, kemudian dievaluasi dosis antibiotiknya didapatkan 12 antibiotik yang sesuai dosis antibiotiknya. Dilanjutkan dengan evaluasi kesesuaian frekuensi didapatkan 11 antibiotik yang sesuai dengan frekuensi antibiotiknya, dan selanjutnya dievaluasi kesesuaian durasi antibiotiknya didapatkan 11 antibiotik yang sesuai dengan durasi penggunaan antibiotiknya. Jadi hanya 11 antibiotik yang memenuhi ke-empat kesesuaian, yaitu sesuai dengan jenisnya, dosisnya, frekuensinya dan durasi penggunaannya.

Tujuan penelitian ini salah satunya ialah untuk mengetahui hubungan kesesuaian antibiotik terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap dengan suspek ESBL di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. Suspek ESBL yang dirawat di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2018, telah dikumpulkan sebanyak 14 antibiotik (11 pasien) yang akan dievaluasi kesesuaiannya secara deskriptif maupun

Tabel III. Persentase Hasil Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif

Kesesuaian Antibiotik Definitif	Luaran Klinis				Total
	Membaik		Memburuk		
	N	%	N	%	N (%)
Sesuai	9	81,8	2	18,2	11 (78,6)
Tidak sesuai	3	100	0	0	3 (21,4)

Tabel IV. Prediksi Kadar Antibiotik Definitif dalam Darah terhadap Luaran Klinis

Prediksi Kadar Obat	Luaran klinis				Total
	Membaik		Memburuk		
	N	%	N	%	N (%)
Sesuai (Diatas MIC)	3	100	0	0	3 (27,3)
Tidak Sesuai (Dibawah MIC)	6	75	2	25	8 (72,7)

statistik. Hasil evaluasi kesesuaian yang dilakukan meliputi kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasi pemberian antibiotik adalah 11 antibiotik yang ditunjukkan hasilnya pada Tabel III.

3 antibiotik yang tidak memenuhi kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasi disebabkan karena 2 dari antibiotik tersebut tidak sesuai dengan hasil kepekaan hasil kulturnya, dalam hal ini antibiotik definitifnya tidak ikut diujikan saat kultur bakteri. Sedangkan 1 antibiotik yang tidak memenuhi kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasi disebabkan karena tidak sesuai dosis dan frekuensi pemberian antibiotiknya sehingga yang memenuhi kesesuaian secara keseluruhan hanya 11 antibiotik.

Prediksi Kadar Antibiotik Definitif dalam Darah

Pada penelitian ini dilakukan prediksi kadar antibiotik definitif dalam darah untuk mengetahui apakah kadar antibiotik definitif berada pada kisaran terapeutik atau tidak. Pemantauan kadar obat dalam darah pasien bermanfaat terhadap keberhasilan terapi dan meminimalkan efek yang tidak diinginkan (Hakim, 2012). Antibiotik yang dilakukan dalam perhitungan prediksi kadar obat adalah 11 antibiotik yang sesuai dengan jenis, dosis, frekuensi dan durasi pemberian antibiotiknya. Prediksi kadar obat dalam darah dilakukan saat keadaan tunak (C_{ss}) dengan menghitung C_{ss}^{maks} dan C_{ss}^{min} . Setelah didapatkan hasil C_{ss}^{min} kemudian dibandingkan dengan nilai MIC literatur.

Nilai MIC (*minimum inhibitory concentration*) diambil dari literatur AST (*Antimicrobial Susceptibility Testing*) dari CLSI (*Clinical and Laboratory Standart Institute*) tahun 2019. Jika kadar obat berada di bawah MIC maka antibiotik tidak dapat membunuh mikroorganisme. Sedangkan jika kadar obat sama dengan atau berada di atas MIC maka mikroorganisme dapat terbunuh oleh antibiotik (Hakim, 2012). Hasil kesesuaian antibiotik definitif dengan prediksi kadar obat terhadap luaran klinis dapat dilihat pada tabel IV.

Dapat dilihat dari tabel IV, hasil dari prediksi kadar antibiotik definitif dalam darah terhadap luaran klinis yang menunjukkan bahwa kadar minimum antibiotik yang lebih dari atau diatas MIC menunjukkan luaran klinis yang membaik. Hal tersebut menunjukkan bahwa bakteri penghasil ESBL dapat dibunuh dengan antibiotik definitif yang digunakan pasien suspek ESBL. Sedangkan hasil prediksi kadar antibiotik definitif dalam darah terhadap luaran klinis yang menunjukkan bahwa kadar minimum antibiotik yang kurang dari atau dibawah MIC menunjukkan luaran klinis membaik sebesar 75% dan luaran yang memburuk sebesar 25%. Antibiotik definitif yang menunjukkan kadar minimum antibiotik yang lebih dari atau sama dengan MIC yang menunjukkan luaran klinis membaik sebesar 100% hal ini sudah sesuai dengan teori yang berarti mikroorganisme dapat terbunuh oleh antibiotik tersebut sehingga luaran klinis pasien dapat membaik.

Antibiotik definitif yang menunjukkan kadar minimum antibiotik yang kurang dari

Tabel V. Hasil Analisis Bivariat *Chi-square* untuk Melihat Prediksi Kadar Antibiotik Definitif dalam Darah terhadap Luaran Klinis

Prediksi Kadar Obat	Luaran klinis				Total
	Membaik		Memburuk		
	N	%	N	%	N (%)
Sesuai (Diatas MIC)	3	100	0	0	3 (27,3)
Tidak Sesuai (Dibawah MIC)	6	75	2	25	8 (72,7)

atau dibawah MIC yang menunjukkan luaran klinis membaik sebesar 75% kemungkinan dikarenakan oleh pemberian antibiotik empiris yang sudah memberikan efek membaik terhadap pasien sehingga pada saat pasien diberikan antibiotik definitif kondisi pasien berangsur membaik. Kemudian untuk antibiotik dengan kadar minimum antibiotik yang kurang dari atau dibawah MIC yang menunjukkan luaran klinis memburuk sebesar 25% dikarenakan diagnose penyakit yang berat dan adanya penyakit penyerta yang berat.

Hubungan Prediksi Kadar Antibiotik Definitif terhadap Luaran Klinis

Setelah dilakukan perhitungan prediksi kadar antibiotik pada antibiotik, didapatkan hasil kesesuaian antibiotik dengan prediksi kadar obat terhadap luaran klinis. Untuk melihat hubungan kesesuaian antibiotik dengan prediksi kadar obat terhadap luaran klinis dilakukan analisis statistik menggunakan *Chi-square*. Tabel V menunjukkan analisis hubungan kesesuaian antibiotik dengan prediksi kadar obat terhadap luaran klinis.

Pada tabel V menunjukkan tentang prediksi farmakokinetik kadar antibiotik definitif dalam darah terhadap luaran klinis pasien suspek ESBL. Dalam penelitian ini belum dapat menganalisis hubungan nilai prediksi kadar antibiotik definitif terhadap luaran klinis pasien, dikarenakan terdapat salah satu data yang bernilai nol sehingga data tidak dapat dianalisis bivariat *Chi-square*. Hubungan antara prediksi farmakokinetik kadar antibiotik definitif dalam darah terhadap luaran klinis pasien suspek ESBL belum dapat dijawab dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Prevalensi isolat suspek ESBL pada pasien rawat inap RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 adalah 63 dari 373 isolat

(16,9%). Bakteri terbanyak penghasil ESBL adalah *Klebsiella pneumonia* yaitu sebesar 157 isolat (42,1%) dan *Escherichia coli* sebesar 117 isolat (31,4%). Sebanyak 78,6% antibiotik definitif yang memenuhi keseluruhan kesesuaian jenis, dosis, frekuensi dan durasi penggunaan antibiotiknya. Hasil nilai prediksi farmakokinetik menunjukkan C_{ssmin} ≥MIC sebanyak 3 antibiotik (27,3%) dan C_{ssmin} <MIC sebanyak 8 antibiotik (72,7%).

Hubungan prediksi kadar antibiotik definitif terhadap luaran klinis pasien suspek ESBL dalam penelitian ini belum dapat dijawab dikarenakan jumlah data masih sangat sedikit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sebagai penyandang dana dalam penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

Brooks, G.F., 2007. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. McGraw-Hill Medical, New York.

Fong dan Drlica, 2008. *Antimicrobial Resistance & Implications for the Twenty-First Century*. Springer Science Bussines Media, LLC.

Hakim, L, 2012. *Farmakokinetik Klinik : Konsep Untuk Rasionalisasi Regimen Dosis, Therapeutic Drug Monitoring, Konseling Pasien dan Pengembangan Obat*. PT. Bursa Ilmu, Yogyakarta.

Mims, C., Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, dan Wakelin D, 2008. *Medical Microbiology*, 3rd ed. England: Mosby UK.

Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S.M.D., dan Kamal, M.A., 2015. *Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Beta-lactamases: Types, Epidemiology and Treatment*.

Prevalensi Bakteri Extended-Spectrum Beta-Lactamase dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik

Saudi Journal of Biological Sciences, 22:
90–101.
Sharma, J., Meera, S., dan Palap, R., 2009.
Detection of TEM and SHV in Escherichia

Coli and Klabisella Pneumonia Isolates in
a Tertiary Care Hospital from India.
Indian Journal Med Res, 132: 332–336.