

EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN DEMAM NEUTROPENIA DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ABDUL WAHAB SJAHRANIE SAMARINDA

Octaviana Maria Simbolon^{*}, Liniati Geografi

Program Studi S-1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda
Jalan Pasundan No. 21 Samarinda, Kalimantan Timur
Telp. 0541-748335
^{*}Email: octavianasimbolon@gmail.com

INTISARI

Penggunaan antibiotika merupakan salah satu manajemen dari demam neutropenia pada pasien Leukemia Limfoblastik Akut (LLA). Antibiotika yang tidak rasional dan berlebihan dapat mendorong terjadinya resistensi terhadap bakteri tertentu. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi penggunaan antibiotika yang diberikan pada pasien LLA dengan demam neutropenia secara kualitatif dan secara kuantitatif. Jenis penelitian observasional yang dilakukan dengan metode deskriptif menggunakan desain *cross sectional*. Pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis pasien LLA yang menerima antibiotika selama 2017-2018. Kualitas penggunaan antibiotika dianalisis dengan menggunakan metode Gyssens sedangkan kuantitas penggunaan antibiotika dianalisis dengan metode DDD per 100 *bed days*. Berdasarkan hasil penelitian dari 7 pasien LLA dengan demam neutropenia diperoleh hasil penggunaan antibiotika yang rasional (kategori 0) sebesar 50% dan yang tidak rasional (kategori I-IV) sebesar 50%. Penggunaan antibiotika tidak tepat dosis (kategori IIA) sebesar 25%, penggunaan antibiotika tidak tepat interval penggunaan (kategori IIB) sebesar 10%, dan tidak ada indikasi penggunaan antibiotika (kategori V) sebesar 15%. Evaluasi secara kuantitatif penggunaan antibiotika dengan metode DDD per 100 *bed days* menunjukkan bahwa total penggunaan antibiotika sebanyak 7 jenis antibiotika dengan nilai DDD 100 *patient days* sebanyak 19,15. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah golongan sefalosporin, yaitu cefotaxime dengan nilai DDD sebesar 6,51.

Kata Kunci: antibiotika, leukemia, kualitas, kuantitas

ABSTRACT

The use of antibiotics is one of the management of neutropenic fever in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Irrational and excessive antibiotics can promote resistance to certain bacteria. The aim of this study was to evaluate the use of antibiotics given to ALL patients with neutropenic fever qualitatively and quantitatively. This type of observational research was conducted with a descriptive method using a cross-sectional design. Retrospective data collection from medical records of ALL patients who received antibiotics during 2017-2018. The quality of antibiotic use was analyzed using the Gyssens method, while the quantity of antibiotic use was analyzed using the DDD method per 100 bed days. Based on the results of the study of 7 ALL patients with neutropenic fever, the rational (category 0) use of antibiotics was 50% and the irrational (category I-IV) use of antibiotics was 50%. The use of inappropriate antibiotic dose

(category IIA) was 25%, the use of the antibiotic inaccurate interval of use (category IIB) was 10%, and there was no indication that antibiotic use (category V) was 15%. Quantitative evaluation of the use of antibiotics using the DDD method per 100 bed days showed that the total use of antibiotics was 7 types with a DDD value of 100 patient days of 19.15. The most widely used antibiotic is the cephalosporin class, namely cefotaxime with a DDD value of 6.51.

Keywords: antibiotics, leukemia, quality, quantity

*Corresponding author:

Nama : Octaviana Maria Simbolon
Institusi : Program Studi S-1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda
Alamat institusi : Jalan Pasundan No. 21 Samarinda, Kalimantan Timur
Email : octavianasimbolon@gmail.com

PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015, kanker adalah penyebab kematian pertama sebelum usia 70 tahun pada 91 dari 172 negara, dan peringkat ketiga atau keempat di 22 negara lain. Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan penyakit keganasan sel darah yang paling sering dijumpai pada anak dengan manifestasi klinis berupa demam dan perdarahan (Lanzkowsky, 2011). Leukemia berada pada urutan ke-15 dari seluruh kanker yang paling sering didiagnosis (2,4% dari total kasus) dan penyebab utama kematian kanker (3,2 % dari total kematian akibat kanker) (Bray dkk., 2018).

Pada penderita LLA, kemoterapi merupakan pengobatan utama. Kemoterapi pada LLA terdiri dari fase induksi, fase konsolidasi dan fase perawatan jangka panjang, dengan profilaksis terhadap sistem saraf pusat yang diberikan sepanjang kemoterapi. Tujuan terapi induksi adalah untuk mencapai remisi lengkap dan memulihkan hematopoiesis yang normal. Kekuatan kemoterapi pada fase induksi terletak pada obat vinkristin, kortikosteroid dan golongan antrasiklin. Keberlangsungan hidup jangka panjang melalui kemoterapi mendekati 90% pada pasien anak-anak LLA resiko standar (Terwilliger dan Abdul-Hay, 2017).

Demam neutropenia merupakan suatu sindrom yang terdiri dari 2 gejala, yaitu demam yang didefinisikan sebagai temperatur oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ sekali pengukuran, atau temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ untuk pengukuran selama 1 jam terus-menerus, atau pada 2 kali pengukuran dengan jarak minimal 12 jam dan neutropenia yang didefinisikan sebagai hitung neutrofil total (*absolute neutrophils count/ANC*) $< 500 \text{ sel/mm}^3$ (Klastersky dkk., 2016). Demam neutropenia adalah efek samping yang umum tetapi berpotensi serius pada pasien dengan kanker yang menerima kemoterapi mielosupresi. Demam neutropenia termasuk kegawatan di bidang hematologi karena penurunan jumlah neutrofil sebagai salah satu pertahanan tubuh utama terhadap mikroba menjadikan pasien menjadi sangat rentan terhadap infeksi berat dan kematian. Risiko demam neutropenia berkaitan dengan tingkat keparahan dan durasi neutropenia. Risiko dilaporkan paling sering terjadi lebih awal selama fase kemoterapi (Lyman dkk., 2010).

Pasien demam neutropenia pada pasien kanker merupakan keadaan potensial yang mengancam hidup. Demam neutropenia terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan dengan mortalitas di antara pasien yang dirawat di rumah sakit untuk komplikasi terkait demam neutropenia mencapai 6,8% hingga 20% dan dengan jumlah persentase yang lebih tinggi pada pasien yang memiliki komorbiditas serta mengalami sepsis atau syok (Lyman dkk., 2010).

Hasil penelitian di RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado menunjukkan bahwa 20 dari 91 pasien LLA mengalami neutropenia berat hingga sangat berat dan lebih dari separuh meninggal akibat demam neutropenia (Gunawan dkk., 2009). Penelitian di RSUP Nasional Dr. Cipto

Evaluasi Penggunaan Antibiotika pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dengan Demam Neutropenia di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda (Octaviana Maria Simbolon)

Mangunkusumo Jakarta menunjukkan insiden demam neutropenia sebesar 34 % (21/38 kasus) (Sulviani dkk., 2007). Penelitian di RS Hasan Sadikin Bandung menunjukkan insiden demam neutropenia sebesar 48% (87/181 kasus) (Sudewi dkk., 2007).

Penggunaan antibiotika merupakan salah satu manajemen dari demam neutropenia (Klastersky dkk., 2016). Penggunaan antibiotika yang tidak rasional dan berlebihan dapat mendorong terjadinya resistensi terhadap bakteri tertentu. Untuk memastikan penggunaan antibiotika yang rasional diperlukan evaluasi. Dua metode yang dapat digunakan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika adalah algoritma Gyssens dan DDD (*Defined Daily Dose*). Metode DDD merupakan teknik evaluasi penggunaan obat secara kuantitatif sedangkan metode Gyssens merupakan teknik evaluasi penggunaan obat secara kualitatif. Data pengukuran tersebut dapat menjadi prediksi awal mengenai kerasionalan penggunaan antibiotika (Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2011).

Berdasarkan beberapa fakta yang telah dijabarkan maka dilakukan penelitian mengenai evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien LLA dengan demam neutropenia di Rumah Sakit Umum Abdul Wahab Sjahranie Samarinda tahun 2017 sampai dengan tahun 2018. Adapun tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi penggunaan antibiotika yang diberikan pada pasien LLA dengan demam neutropenia secara kualitatif dan kuantitatif.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional retrospektif yang dilakukan secara deskriptif menggunakan desain *cross sectional*. Peneliti mengambil data sekunder dari data rekam medis RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien leukemia limfoblastik akut pada periode waktu Januari 2017 sampai dengan Desember 2018. Pasien mengalami demam neutropenia sesuai dengan definisi yang telah ditentukan dan pasien memperoleh antibiotika empiris. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis LLA yang mengalami neutropenia namun tidak mengalami demam dan tidak mendapatkan terapi antibiotika.

Analisis Data

Evaluasi kualitas penggunaan antibiotika berdasarkan diagram alur Gyssens meliputi dosis dan interval antibiotika, lama pemberian antibiotika, efektivitas dan toksisitas antibiotika, harga, spektrum dan indikasi penggunaan antibiotika. Evaluasi kuantitas penggunaan antibiotika dinyatakan sebagai dosis harian ditetapkan dengan *Defined Daily Doses (DDD)/100 patient days*. DDD adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotika untuk indikasi tertentu pada orang dewasa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 52 rekam medis pasien LLA selama periode waktu Januari 2017 sampai dengan Desember 2018. Namun, dari keseluruhan pasien, hanya 7 pasien LLA yang mengalami demam neutropenia dan mendapatkan antibiotik. Empat puluh lima pasien yang lain adalah pasien yang tidak mengalami demam neutropenia sehingga tidak mendapatkan antibiotik. Dari 45 pasien tersebut, terdapat 5 pasien yang mengalami neutropenia namun tidak memenuhi kriteria demam neutropenia sehingga pasien tidak mendapatkan antibiotik. Empat puluh pasien yang lain adalah pasien dengan rencana kemoterapi dan tidak mengalami permasalahan keadaan klinis.

Berdasarkan 7 catatan rekam medis pasien LLA dengan demam neutropenia di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda, didapatkan distribusi jenis kelamin dan usia pasien yang tersaji pada tabel I dan tabel II.

Tabel I. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	N	Persentase (%)
Laki-laki	5	71
Perempuan	2	29
Total	7	100

Hasil distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin didapatkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan pasien perempuan, yaitu sebesar 71%. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa laki-laki memang lebih banyak menderita LLA dibandingkan perempuan dengan rasio 23:20 (Voute dkk., 2005; Permono dan Ugrasena, 2010).

Tabel II. Distribusi pasien berdasarkan usia

Usia	N	Persentase (%)
< 2 tahun	2	29
2-5 tahun	3	42
5-10 tahun	2	29
Total	7	100

Hasil distribusi pasien berdasarkan usia didapatkan bahwa usia 2-5 tahun (42%) merupakan kelompok usia terbanyak di dalam penelitian ini. Hal ini sesuai dengan puncak insidens LLA yang terjadi antara umur 2-5 tahun (Permono dan Ugrasena, 2010; Inaba dkk., 2013;).

Distribusi Penggunaan Antibiotika

Hasil dari 7 rekam medik pasien LLA dengan demam neutropenia selama periode 2017 hingga 2018 ada 7 jenis antibiotika yang diresepkan seperti tampak pada Tabel III. Antibiotika golongan sefalosporin merupakan golongan antibiotika yang paling banyak digunakan (40%). Hal ini disebabkan antibiotika golongan sefalosporin memiliki spektrum luas yang dapat digunakan sebagai terapi empiris pada penyakit infeksi yang belum diketahui bakteri penyebabnya.

Sefalosporin yang paling banyak diresepkan pada penelitian ini adalah cefotaxime (35%) dan cefixime (5%). Antibiotika tersebut termasuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan bakteri lebih luas dibandingkan dengan generasi kedua, terutama pada bakteri penyebab infeksi (BPOM, 2015).

Tabel III. Distribusi Berdasarkan Persentase Penggunaan Antibiotika

Golongan	Jenis Antibiotika	Frekuensi	Persentase (%)
Sefalosporin	Cefotaxime	7	35
	Cefixime	1	5
Aminoglikosida	Gentamisin	4	20
Makrolida	Eritromisin	1	5
Penisilin	Ampisilin	3	15
Sulfonamide	Co-trimoxazole	3	15
Karbapenem	Meropenem	1	5
Total		20	100

Evaluasi Kualitatif Antibiotika

Hasil evaluasi penggunaan antibiotika secara kualitatif dilihat sesuai kriteria Gyssens. Evaluasi dilakukan menggunakan algoritma Gyssens yang dimulai dari kelengkapan data (kategori VI) dan berlanjut ke parameter-parameter evaluasi lain hingga terakhir yakni kategori 0 (rasional). Kriteria Gyssens terdiri dari kategori 0 sampai kategori VI.

Hasil evaluasi penggunaan antibiotika secara kualitatif pada kategori 0 memiliki persentase sebesar 50%, penggunaan antibiotika tidak tepat interval penggunaan (kategori II B) sebesar 10%, penggunaan antibiotika tidak tepat dosis (kategori II A) sebesar 25% dan tidak ada indikasi penggunaan antibiotika (kategori V) sebesar 15%. Dengan demikian, hasil evaluasi menunjukkan sebesar 50% persepsian antibiotika termasuk rasional (kategori 0) dan 50% persepsian termasuk tidak rasional (kategori I-VI). Hasil analisis kualitatif penggunaan antibiotika secara lengkap dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel IV. Hasil Kualitatif Penggunaan Antibiotika Pasien Berdasarkan Kriteria Gyssens

Antibiotika	Kriteria Gyssens											N	%
	0	I	IIC	IIB	IIA	IIIB	IIIA	IVB	IVA	V	VI		
Cefotaxime	2			1	3					1		7	35
Cefixime					1							1	5
Gentamisin	3									1		4	20
Eritromisin	1											1	5
Ampisilin	1			1	1							3	15
Co-trimoxazole	3											3	15
Meropenem										1		1	5
Frekuensi	10			2	5					3		20	
%	50			10	25					15			100

Kategori IIB yaitu penggunaan antibiotika tidak tepat interval penggunaan dan kategori IIA yaitu penggunaan antibiotika tidak tepat dosis. Ketepatan dosis dan interval penggunaan ditentukan berdasarkan literatur *British National Formulary for Children 2018-2019*. Kategori V adalah kategori penggunaan antibiotika tanpa indikasi. Pengobatan tanpa indikasi yang dimaksud adalah pemberian antibiotika yang tidak sesuai dengan hasil kultur. Berdasarkan data penelitian, terdapat 3 persepsian (15%) yang termasuk dalam kategori V. Kategori 0 yaitu rasional. Setelah dievaluasi menggunakan algoritma Gyssens mulai dari kelengkapan data pasien hingga waktu pemberian, terdapat 50% persepsian antibiotika yang dinyatakan rasional.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan terhadap pasien ISK di RSUD Panembahan Senopati Bantul dengan penilaian antibiotika yang termasuk kategori 0 sebanyak 36 (69,23%) (Utami dan Cahyaningsih, 2017). Hasil penelitian sejenis juga diperoleh di RSUD Bhakti Dharma Surabaya dengan hasil penggunaan antibiotika rasional (kategori 0) sebanyak 59,7% (Zakiya, 2017).

Evaluasi Kuantitatif Antibiotika

Hasil analisis kuantitatif penggunaan antibiotika secara lengkap dapat dilihat pada tabel V. Total nilai DDD (*Defined Daily Dose*) 100 *patient days* sebesar 19,15. Hal ini berarti bahwa dari 100 pasien, total konsumsi antibiotika setiap harinya sebesar 19,15.

Tabel V. Hasil Kuantitatif Penggunaan Antibiotika Pasien Berdasarkan Nilai DDD

Golongan	Jenis Antibiotik	Total DDD Antibiotik (gram)	LOS	DDD Per Jenis Antibiotik	DDD per Golongan Antibiotik
Sefalosporin	Cefotaxime	124,25	477	6,51	6,73
	Cefixime	0,42		0,22	
Aminoglikosida	Gentamisin	4,092		3,58	3,58
Makrolida	Eritromisin	11,2		2,35	2,35
Penisilin	Ampisilin	14,25		4,49	4,49
Sulfonamide	Co-trimoxazole	18,72		1,96	1,96
	Meropenem	10,92		0,04	0,04
Total DDD 100 patient days				19,15	19,15

Golongan antibiotika yang memiliki nilai DDD (*Defined Daily Dose*) 100 *patient days* paling tinggi adalah golongan sefalosporin dengan nilai nilai DDD 100 *patient days* sebesar 6,73. Artinya dari 100 pasien, total konsumsi antibiotika golongan sefalosporin setiap harinya sebesar 6,73. Cefotaxime merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki nilai DDD 100 *patient days* tertinggi yaitu sebesar 6,51. Artinya dari 100 pasien, total konsumsi antibiotika jenis cefotaxime setiap harinya sebesar 6,51. Semakin besar nilai DDD 100 *patient days* menunjukkan bahwa semakin besar pula tingkat penggunaan atau kuantitas penggunaan antibiotika (Sari dan Indah, 2016).

KESIMPULAN

Evaluasi secara kualitatif penggunaan antibiotika dengan algoritma Gyssens menunjukkan bahwa kategori 0 (penggunaan antibiotika sudah tepat) memiliki persentase terbesar yaitu 50%. Evaluasi secara kuantitatif penggunaan antibiotika dengan metode DDD 100 *patient days* menunjukkan bahwa total penggunaan antibiotika sebanyak 7 jenis antibiotika dengan nilai DDD 100 *patient days* sebanyak 19,15. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah antibiotika golongan sefalosporin, yaitu cefotaxime dengan nilai DDD sebesar 6,51.

DAFTAR PUSTAKA

- BPOM, 2015, Sefalosporin, Pusat Informasi Obat Nasional, diakses tanggal 1 Juli 2019, <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/512-sefalosporin-dan-antibiotik-beta-laktam-lainnya/5121>.
- Bray, F, Ferlay, J, Soerjomataram, I, Siegel, RL, Torre, LA, Jemal, A, 2018, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68(6): 394–424.
- Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2011, *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Gunawan, S, Rampengan, N.H., Mantik, M.F.J, Rampengan, T.H., 2009, Febrile Neutropenia in Childhood Leukemia: Manado Experience 1997-2006, *Paediatrica Indonesiana*, 49(6): 372–78.
- Inaba, H, Greaves, M, Mullighan, C.G., 2013, Acute Lymphoblastic Leukaemia, *Lancet*, 381(9881): 1943–55.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015, Situasi Penyakit Kanker, diakses tanggal 1 Juli 2019, <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/15090700004/situasi-penyakit-kanker.html>.
- Klastersky, J, Naurois, J, Rolston, K, Rapoport, B, Maschmeyer, G, Aapro, M., Herrstedt, J, 2016, Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of*

Evaluasi Penggunaan Antibiotika pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dengan Demam Neutropenia di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda (Octaviana Maria Simbolon)

- Oncology*, 27 (suppl_5): v111–18.
- Lanzkowsky, P, 2011, Leukemias, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5th Edition*, United States: Academic Press, 518–25.
- Lyman, Gary H, Michels, SL, Reynolds, MW, Barron, R, Tomic, KS, Yu, J, 2010, Risk of Mortality in Patients with Cancer Who Experience Febrile Neutropenia, *Cancer*, 116(23): 5555–63.
- Permono, B, dan Ugrasena, IDG, 2010, Leukemia Akut. Dalam. *Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak*, Badan Penerbit IDAI, Jakarta.
- Sari, A., dan Indah, S, 2016, Studi Penggunaan Antibiotik Pasien Pneumonia Anak di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan Metode *Defined Daily Dose (DDD)*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 1(2), 151–162.
- Sudewi, NP, Windiastuti, E, Tumbelaka, AR, 2007, Kejadian Demam Neutropenia Pada Keganasan, *Sari Pediatri*, 8(3): 68–72.
- Sulviani, R, Idjradinata, P, Raspati, H, 2007, The Risk Factors for Febrile Neutropenia During Chemotherapy in Children with Malignancy, *Paediatrica Indonesiana*, 47(2): 83–87.
- Terwilliger, T, dan Abdul-Hay, M, 2017, Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Review and 2017 Update, *Blood Cancer Journal*, 7(6): e577.
- Utami, D.D, dan Cahyaningsih, I, 2017, Evaluasi Penggunaan Antibiotika Berdasarkan Alur Gyssens Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Instalasi Rawat Inap RSUD Panembahan Senopati Bantul Tahun 2019, *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Voute, PA, Barrett, A, Stevens, M.C.G, Caron, H.N., 2005, *Cancer in Children: Clinical Management Fifth Edit*, Oxford University Press, United Kingdom.
- Zakiya, N.M, 2017, Evaluasi Kualitas Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Pasca Bedah Dengan Metode Gyssens Di RSUD Bhakti Dharma Husada Surabaya Periode 2016, *Skripsi*, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang.