

Artikel asli

## **POLA KEPEKAAN BAKTERI PADA PASIEN KEGANASAN HEMATOLOGI DI RSUP SANGLAH DENPASAR**

Renny A Rena, Ketut Suega, I Made Bakta

Divisi Hematologi Onkologi Medik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: renny\_ang@yahoo.com

### **ABSTRACT**

Hematology malignancies patient are particularly susceptible to infection associated with endogenous microorganism which origin from body or nosocomial from hospital. The most common etiology of infection is gram-positive oral and gastrointestinal tract. A worsening infection can lead patient to severe septic condition and death. In the last decade, many studies found that species of fungi and virus also has an important etiology of infection in hematology malignancies patient.

Empirical antibiotic therapy on the first onset of infection of hematology malignancy are very recommended. It has been proven to decrease morbidity and mortality rate. Empirical antibiotic therapy suitable with the pattern of the microbial in hospital is an important way to overcome the infection on hematology malignancies patient.

A total of 36 patient with hematology malignancy who done the blood culture in Sanglah hospital were consecutively recruited and studied in order to study the profile of blood culture in hematology malignancy patient. Within six months 36 patients were included, consist of 26 male (72.2%) and 10 female (27.8%). Characteristic of patient are mean of age  $42.78 \pm 14.25$  years. Mean of leukosit  $45.76 \pm 69.32 \times 10^3$ /ul, mean of neutrophil dan lymphosit consecutively  $27.17 \pm 55.80 \times 10^3$ /ul and  $10.29 \pm 19.81 \times 10^3$ /ul. The mean of hemoglobin  $8.48 \pm 3.26$  g/dl, and mean of trombosit  $181.21 \pm 230.63 \times 10^3$ /ul. The most common diagnosis found is Acute Myeloblastic Leukemia (AML) 33.3% and Non Hodgkin Lymphoma 22.2%. The result of blood culture mostly no growth (56.3%). The most microbial isolated from the culture is Coagulase Negative Staphylococcus / CONS (11.1%). Antibiotic susceptibility testing for Coagulase Negative Staphylococcus / CONS shows linezolid and chloramphenicol are the most sensitive.

Keywords: blood culture, hematology malignancies, characteristic

### **PENDAHULUAN**

Pasien dengan keganasan hematologi yang di rawat di rumah sakit, memiliki risiko sangat besar untuk terjadi infeksi, bahkan sepsis yang mengancam jiwa. Mikroorganisme penyebab infeksi bisa bersifat endogen yaitu berasal dari dalam tubuh pasien ataupun berasal dari penularan infeksi pasien lain yang juga dirawat di rumah sakit. Sebagian besar penyebab infeksi berasal dari koloni bakterial yang terdapat dalam usus,

yang akhirnya bisa mengakibatkan sepsis yang berat atau kematian.<sup>1</sup>

Dalam beberapa dekade terakhir, studi yang ada menyebutkan keterlibatan beberapa faktor risiko yang memperberat terjadinya infeksi pada pasien keganasan hematologi yang dirawat di rumah sakit. Neutropenia hingga saat ini masih disebutkan sebagai faktor utama yang berkaitan dengan tingginya angka kejadian infeksi. Data menyebutkan insidennya bervariasi pada angka 10 – 30%. Neutropenia pada umumnya akibat penekanan

sumsum tulang paska pemberian kemoterapi, ataupun merupakan efek langsung dari keganasan hematologi yang terjadi. Data menunjukkan berat dan lamanya neutropenia menentukan peningkatan risiko infeksi.<sup>2,3</sup>

Selain neutropenia, terjadinya gangguan imunitas, baik seluler maupun humoral pada pasien keganasan hematologi juga turut mempengaruhi timbulnya infeksi dan sepsis. Sejak diketahui bahwa infeksi merupakan penyebab utama meningkatnya morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan keganasan hematologi, maka pemberian terapi antibiotika empirik pada pasien dengan febris neutropenia sudah menjadi suatu keharusan. Namun demikian, penggunaan antibiotika yang berlebihan pun akan dapat menimbulkan suatu keadaan resistensi terhadap obat-obat antibiotika yang ada.<sup>4</sup>

Adanya perbedaan pola bakteri yang ada di tiap lingkungan masing-masing membuat makin sulitnya pemberian antibiotika empirik. Karena itu dengan melakukan pengumpulan data tentang pola kuman yang sesuai dengan lingkungan sekitar merupakan salah satu upaya menurunkan terjadinya infeksi pada pasien keganasan hematologi, serta sekaligus menekan angka kejadian resistensi kuman terhadap antibiotika yang ada.<sup>5</sup>

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan rancangan kohort observasional untuk mengetahui profil kultur darah pada pasien keganasan hematologi yang dirawat di RSUP Sanglah. Bahan atau materi penelitian adalah hasil kultur darah dari penderita keganasan hematologi yang dirawat di RSUP Sanglah periode Juli 2010 – November 2010. Pada semua subjek penelitian dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta diambil sampel darah untuk pemeriksaan kultur darah dan uji sensitifitas. Hasil kultur darah dan uji sensitivitas diambil serta dianalisis dengan uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji statistik deskriptif untuk menggambarkan karakteristik penderita dan distribusi frekuensi berbagai variabel.

## HASIL

Pada penelitian ini diperoleh sebanyak 36 orang penderita keganasan hematologi yang dilakukan kultur darah, yaitu diantaranya dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 26 orang (72,2%) dan perempuan 10 orang (27,8%). Karakteristik dari penderita dapat dilihat pada Tabel 1, yaitu rerata umur adalah  $42,78 \pm 14,25$  tahun. Kadar rerata leukosit total  $45,76 \pm 69,32 \times 10^3$  /ul dengan rerata neutrofil dan limfosit berturut-turut  $27,17 \pm 55,80 \times 10^3$  /ul dan  $10,29 \pm 19,81 \times 10^3$  /ul. Kadar rerata hemoglobin diperoleh  $8,48 \pm 3,26$  g/dl, sedangkan trombosit reratanya  $181,21 \pm 230,63 \times 10^3$  /ul.

Tabel 1. Karakteristik subyek (n = 36)

Karakteristik	Minimum	Maksimum	Mean	Standar Deviasi
Usia	16,00	68,00	42,78	14,25
Lekosit	0,16	323,10	45,76	69,32
Netrofil	0,21	249,60	27,17	55,80
Limfosit	0,12	83,75	10,29	19,81
Hemoglobin	1,50	15,50	8,48	3,26
Trombosit	3,00	735,00	181,21	230,63

Jenis keganasan hematologi yang ditemukan adalah seperti terlihat dalam Tabel 2. Terbanyak adalah penderita dengan Leukemia Mieloblastik Akut (AML), dan Limfoma Non Hodgkin. Selain itu juga ditemukan penderita dengan jenis keganasan Sindroma Mielodisplastik (MDS), Leukemia Mielositik Kronik (CML) dan Leukemia Limfositik Akut (ALL).

Tabel 2. Jenis keganasan hematologi (n = 36)

Jenis keganasan hematologi	Frekuensi (%)
Leukemia Mieloblastik Akut (AML)	12 (33.3)
Leukemia Limfoblastik Akut (ALL)	4 (11.1)
Leukemia Mielositik Kronik (CML)	6 (16.7)
Sindroma Mielodisplastik (MDS)	6 (16.7)
Limfoma Non Hodgkin (LNH)	8 (22.2)
Total	36 (100)

Pada Tabel 3 terlihat bakteri yang ditemukan dalam kultur darah pada penderita dengan keganasan hematologi. Sebanyak 56,3% didapatkan tanpa pertumbuhan bakteri. Sedangkan dari seluruh pertumbuhan kuman yang ada, *Staphylococcus koagulase negatif* (*Coagulase Negative Staphylococcus* /CONS) merupakan hasil terbanyak yaitu 11,1%.

Tabel 3. Jenis bakteri pada kultur darah

Jenis bakteri	Frekuensi (%)
<i>Acitenobacter baumannii</i>	2 (5,6)
<i>Aerococcus viridan</i>	1 (2,8)
<i>E coli</i>	2 (5,6)
<i>Flavimonas (pseudo)crysihabitans</i>	1 (2,8)
<i>Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae</i>	1 (2,8)
<i>No growth</i>	21 (56,3)
<i>Pantoea sp</i>	1 (2,8)
<i>Psudomonas</i>	1 (2,8)
<i>Seratia o</i>	1 (2,8)
<i>Staphylococcus koagulase negatif</i>	4 (11,1)
<i>Staphylococcus koagulase positif</i>	1(2,8)
Total	36 (100)

Tabel 4. Sensitivitas *Staphylococcus koagulase negatif* (CONS) terhadap antibiotika

Jenis antibiotika	Frekuensi (n = 4)
Ceftazidime	2
Sulbactam cefoperazon	2
Piperacillin tazobactam	1
Ciprofloxacin	2
Meropenem	1
Imipenem	2
Kotrimoksazole	2
Linezolid	3
Ampisillin	2
Fosfomisin	2
Eritromisin	1
Gentamisin	1
Kloramfenikol	3
Tetrasiklin	2
Cefotaksim	2

Jenis antibiotika yang sensitif terhadap *Staphylococcus koagulase negatif* dari seluruh sampel diperoleh linezolid dan kloramfenikol. Hasil selengkapnya seperti terlihat pada Tabel 4.

## PEMBAHASAN

### Keganasan Hematologi dan Infeksi

Infeksi merupakan penyebab kematian utama pada penderita keganasan, khususnya keganasan hematologi. Hal ini disebabkan adanya penurunan daya tahan tubuh akibat penyakit keganasan itu sendiri ataupun akibat sitostatika. Penurunan daya tahan tubuh mengakibatkan penderita lebih rentan terhadap infeksi, atau yang dikenal dengan *immunocompromised*. Keadaan ini dapat sebagai akibat penderita mendapat infeksi mikroorganisme dari tubuhnya sendiri ataupun yang sumbernya dari luar tubuh penderita.<sup>5,6</sup>

Pada penderita dengan keganasan hematologi, terutama yang telah menjalani kemoterapi seringkali terjadi kerusakan cukup hebat pada sistem sawar (*barrier*) imunitas tubuh manusia yaitu kulit dan selaput lendir. Mikroorganisme harus menembus kulit dan selaput lendir terlebih dahulu sebelum menyerang tubuh manusia. Di samping itu peranan rambut, sebum, dan keringat serta berbagai cairan yang dikeluarkan oleh selaput lendir dan silia serta imunoglobulin A yang terdapat pada selaput lendir cukup besar peranannya dalam upaya membersihkan permukaan tubuh dari berbagai mikroorganisme yang patogen.

Kerusakan sistem imunitas pada penderita keganasan dapat disebabkan sitostatika yang diberikan dengan dosis tinggi, sehingga daya proliferasi sel-sel kulit dan selaput lendir turut terhambat sedangkan umur sel-sel permukaan kedua organ itu tidak bertambah bahkan sebaliknya menjadi lebih pendek. Terjadi erosi dan ulserasi sehingga bagian-bagian tertentu lapisan kulit dan selaput lendir sama sekali hilang dan bagian tubuh yang berada di bawahnya menjadi terpapar langsung dengan lingkungan di luar tubuh. Sitostatika yang diberikan amat agresif pada penderita menekan daya

poliferasi sel-sel sumsum tulang. Berbagai sel sumsum tulang yang berperan dalam sistem imunitas tubuh diantaranya sel granulosit yang mengalami kehancuran paling hebat karena umurnya yang amat pendek. Kadar sel granulosit pada penderita keganasan dapat turun demikian hebat sehingga kadarnya dalam darah menurun sampai nol. Seperti diketahui sel granulosit yang melaksanakan reaksi imunitas nonspesifik amat penting perannya dalam upaya melindungi diri terhadap mikroorganisme.

Berbagai penelitian membuktikan adanya hubungan yang erat antara beratnya granulositopenia dengan infeksi. Telah dapat dibuktikan bahwa penurunan kadar granulosit dalam darah masing-masing di bawah  $1000/\text{mm}^3$ , di bawah  $500/\text{mm}^3$  dan di bawah  $100/\text{mm}^3$  meningkatkan terjadinya infeksi berat, masing-masing sebesar 10%, 19% dan 28%. Angka kematian penderita dapat meningkat sampai dengan 80% pada penderita yang kadar granulosit darahnya di bawah  $100/\text{mm}^3$  selama tujuh hari.<sup>5</sup>

Lima puluh persen pasien dengan febril neutropeni, infeksiya tidak diketahui, pengobatan antibiotik secara empirik harus segera dimulai untuk mencegah progresifitas infeksi yang mengancam jiwa. National Cancer Institute di Amerika Serikat melaporkan kematian 50% pasien yang mengalami bakteremia *Pseudomonas aeruginosa* karena keterlambatan pengobatan, fokal infeksi yang tidak terdeteksi, maupun antibiotik yang tidak akurat. Kemajuan tatalaksana febril neutropeni yang baik menghasilkan angka mortalitas di Eropa hanya 8,7% saja.<sup>7,8</sup> Sedangkan di Indonesia belum ada data nasional mengenai besarnya angka kematian febril neutropenia. Sementara di RS Kanker Dharmas antara tahun 2000/2002 bervariasi antara 12,5% – 38,8%. Perbedaan angka kematian yang cukup besar ini dimungkinkan karena saat itu belum ada strategi baku diagnosis dan tatalaksana febril neutropenia di Indonesia, kondisi lingkungan, pola infeksi dan mikroorganisme yang ada. Namun saat ini telah disusun suatu panduan mengenai penatalaksanaan febril neutropenia pada pasien dengan keganasan.<sup>8</sup>

Angka kejadian sepsis dalam 20 tahun terakhir meningkat di Amerika Serikat, diperkirakan jumlah kasus sepsis 400.000 – 500.000 setiap tahunnya. Sepsis merupakan respons sistemik terhadap infeksi dimana patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Dua keadaan penting pada sepsis yaitu adanya infeksi dan terjadinya proses inflamasi.

Berbagai definisi sepsis telah diajukan terdahulu salah satunya adalah didapatnya kultur darah yang positif disertai leukositosis dan hipotensi atau renjatan. Pada tahun 1992 konsensus American College of Chest Physician dan Society of Critical Care Medicine menetapkan definisi sepsis, sindrom respons inflamasi sistemik/SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), sepsis berat dalam renjatan septik. Terminologi ini digunakan sebagai definisi sepsis saat ini. Dasar pemikiran dari konsensus ini adalah sebagai panduan dalam diagnosis sepsis secara tepat tanpa harus menunggu hasil kultur, sehingga terapi dapat diberikan lebih awal.<sup>1,9,10</sup>

Bahaya infeksi oleh mikroorganisme endogen menjadi lebih hebat lagi akibat pemberian antibiotika. Infeksi yang terjadi hampir selalu memerlukan antibiotika amat poten yang berspektrum luas untuk mengatasinya. Penggunaan antibiotika yang amat agresif ini mengganggu keseimbangan berbagai flora usus, akibat gangguan flora usus ini terjadilah kolonisasi dalam traktus gastrointestinal yang selaput lendirnya penuh dengan ulserasi.<sup>11</sup>

Dengan tingginya angka kejadian infeksi pada pasien keganasan hematologi, khususnya yang disebabkan oleh bakteri, penggunaan antibiotika pun semakin meluas. Berbagai akibat ditimbulkan oleh hal tersebut seperti efek samping yang timbul pada pasien, tingginya biaya pengobatan, serta timbulnya resistensi terhadap antibiotika tertentu, sehingga perlu rasionalisasi dari penggunaan antibiotika agar dapat mencegah efek yang tidak diinginkan.<sup>12,13</sup>

Untuk itu diperlukan pemahaman mengenai dasar-dasar penggunaan antibiotika termasuk indikasi,

cara kerja, cara pemilihan, dosis dan lama pemberian, serta antisipasi terhadap keberhasilan, kegagalan, dan efek samping terapi sehingga penggunaan antibiotika dapat lebih efektif dan efisien.

### **Pola Bakteri dan Sensitivitas Antibiotika**

Pada Tabel 3 terlihat bahwa sebagian besar hasil kultur darah (biakan kuman) adalah tanpa pertumbuhan kuman (*no growth*), yaitu sebesar 56,3%. Hal ini dapat diasumsikan bahwa kemungkinan penyebab infeksi berasal dari spesies jamur ataupun virus. Pagano et al.<sup>14</sup> pada tahun 2006 mendapatkan bahwa pada penelitian yang dilakukan sejak 1993–2003 pada 11.802 penderita dengan keganasan hematologi didapati dengan risiko yang sangat tinggi terinfeksi jamur. Beberapa jenis jamur yang disebutkan banyak berperan pada penderita keganasan hematologi ini antaranya adalah spesies *Aspergillus* dan *Candida*, dimana masing-masing dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 60% dan 40%.

Angka tertinggi pada hasil kultur darah menunjukkan *Staphylococcus koagulase negatif* yaitu sebanyak 11,1% dari seluruh kasus yang ada. Beberapa studi yang ada menyebutkan bahwa *Staphylococcus koagulase negatif* yaitu salah satu bakteri gram positif memang seringkali ditemukan pada penderita keganasan hematologi yang mengalami infeksi. Pergeseran pola kuman yang tercatat pada beberapa rumah sakit di berbagai negara dekade ini mengalami perubahan dari kuman gram negatif menjadi lebih sering ditemukan kuman gram positif. Salah satu faktor yang diduga mencetuskan hal ini adalah diantaranya penggunaan agen kemoterapi yang agresif sehingga mengakibatkan kerusakan barrier mukosa, sehingga mudah terjadi infeksi bakterial gram positif yang terbanyak terdapat di rongga mulut dan saluran cerna.<sup>14</sup>

Terapi empiris dengan antibiotika spektrum luas yang diberikan pada penderita keganasan hematologi dengan gejala demam terbukti menurunkan angka mortalitas, dan hingga saat ini sudah diterima dan menjadi prinsip dasar penatalaksanaan penderita dengan

febril neutropenia. Hasil uji sensitivitas antibiotika terhadap kuman terbanyak yaitu *Staphylococcus koagulase negatif* yang diperoleh pada penelitian ini tampak pada Tabel 4. Linezolid dan kloramfenikol merupakan antibiotika yang paling sensitif pada penderita keganasan hematologi dengan infeksi *Staphylococcus koagulase negatif*. Hasil dari beberapa studi lain masih menganjurkan beberapa golongan kuinolon seperti moxifloxacin dan gatifloxacin sebagai terapi antibiotika empiris pada kuman *Staphylococcus koagulase negatif*.<sup>14</sup>

### **KESIMPULAN**

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa hasil kultur darah pada penderita keganasan hematologi yang dirawat di RSUP Sanglah yang terbanyak ditemukan adalah tidak adanya pertumbuhan bakteri dan dari hasil kultur yang positif, bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus koagulase negatif*. Antibiotika yang paling sensitif terhadap *Staphylococcus koagulase negatif* adalah linezolid dan kloramfenikol. Perlu dipertimbangkan adanya infeksi jamur dan virus selain bakterial pada penderita dengan keganasan hematologi. Untuk dapat memperoleh pola kuman dan pola antibiotika yang mewakili populasi penderita keganasan hematologi yang di rawat di RSUP Sanglah, diperlukan lebih banyak sampel dan dengan fasilitas pemeriksaan kultur darah yang lebih lengkap.

### **DAFTAR RUJUKAN**

1. Mancini N, Clerici D, Diotti R, Perotti M, Ghidoli N, De Marco D, et al. Molecular diagnosis of sepsis in neutropenic patients with haematological malignancies. *Journal of Medical Microbiology* 2008;57:601-4.
2. Greene JN. Current treatments for infection in neutropenic patients with hematologic malignancy. *Oncology* 2000;14(Suppl 6):31-4.

3. Wade JC. Viral infection in patients with haematological malignancies. *Haematology* 2006;p.368-74.
4. Favero AD, Bucaneve G, Furno P. Choice of empirical therapy and prophylaxis. *The Hematology Journal* 2004;5:S53-8.
5. Reksodiputro AH, Sudoyo AW, Abdulmuthalib, Tambunan KL, Djoerban Z, Widjanarko A, et al. Total protected environment untuk mencegah infeksi nosokomial di ruang transplantasi sumsum tulang RSCM/FKUI. *Cermin Dunia Kedokteran* 1993;83:18-23.
6. Martin G. Patients with history of cancer at increased risk for acquiring and dying from sepsis. Available at: [www.virtualmedicinecentre.com](http://www.virtualmedicinecentre.com). Accessed on: 22<sup>th</sup> February 2010.
7. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston K. Infections in the neutropenic patient: new views of an old problem. *Haematology* 2001;32:113-39.
8. HOMPEDIN. Panduan tatalaksana febril neutropenia / demam neutropeni pada pasien kanker. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2006.p. 1-14.
9. Regazzoni CJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer* 2004;12(12):833-9.
10. Chen Khie, Widodo D. Patofisiologi sepsis: peran mediator inflamasi. Bunga rampai penyakit infeksi. Jakarta: Divisi Tropik dan Infeksi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2004. p.54-62.
11. Danai PA, Moss M, David MM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(21):3690-8.
12. Wujcik D. Bacterial infection in patients with cancer: focus on prevention. *Oncology* 1997;11(suppl6).
13. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(21):3690-8.
14. Ashour HM, El-Sharif A. Microbial spectrum and antibiotic susceptibility profile of gram positive aerobic bacteria isolated from cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5763-8.