

Determinan Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi Akut

Sri Hartati Handayani, Suradi, Reviono, Yusup Subagyo, Maryani

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan masalah kesehatan utama di masyarakat. Kehadiran kolonisasi bakteri di saluran napas berkaitan dengan risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik pada pasien dengan PPOK di Rumah Sakit Dr. Moewardi.

Metode: Penelitian dengan desain studi potong lintang ini dilakukan pada pasien dengan PPOK, data pasien dan resistensi bakteri diperoleh dari rekam medis di Rumah Sakit Dr. Moewardi periode 2011-2012. Studi statistik analitik menggunakan chi-square dan regresi logistik.

Hasil: Di antara 67 pasien PPOK di Rumah Sakit Dr. Moewardi, bakteri yang paling sering terisolasi adalah *Staphylococcus aureus* (19,4%), *Klebsiella spp* (26,8%), dan bakteri MDR (50%). Analisis univariat mendapatkan faktor risiko untuk variabel resistensi bakteri, yaitu usia (>60), IMT (indeks massa tubuh), tingkat eksaserbasi (sedang/berat), derajat obstruksi (berat/sangat berat), riwayat merokok (perokok), antibiotik yang digunakan (sefalosporin generasi ketiga, aminoglikosida, kuinolon). Analisis multivariat menunjukkan tingkat eksaserbasi (berat) relative risk (RR) 0,224, pengobatan aminoglikosida (RR 0,356) sebagai faktor independent level multidrug resistant (MDR).

Kesimpulan: Eksaserbasi berat dan pengobatan aminoglikosida merupakan faktor risiko terhadap resistensi bakteri terhadap antibiotik pada pasien dengan PPOK. Pengobatan antibiotik rasional pada PPOK diperlukan untuk mencegah timbulnya resistensi bakteri. (*J Respir Indo. 2014; 34: 198-203*)

Kata kunci: PPOK eksaserbasi akut, resistensi bakteri, antibiotik.

Determinant Bacterial Resistance to Antibiotics in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD)

Abstract

Backgrounds: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major health problem in the community. Bacterial and viral infections increasing frequency of new bacterial strain exacerbations. The presence of bacterial colonization in the airways increased the risk of bacterial resistance to antibiotics. The aimed of this study is to determine the risk factors of bacterial resistance to antibiotics in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in Dr. Moewardi hospital.

Methods: This cross-sectional study was conducted in subjects with AECOPD, subjects data and bacterial resistance obtained from medical records in Dr. Moewardi hospital between 2011-2012. The statistic analysis study were chi-square and logistic regression.

Results: Among 67 patients AECOPD in Moewardi hospital, the most frequent type of isolated bacteria were *Staphylococcus aureus* (19.4 %), *Klebsiella spp* (26.8 %), and multi-drug resistance/MDR bacterial (50%). The univariate analysis evaluated the risk factors for bacterial resistance variables: age (>60), BMI (normoweight), degree of exacerbations (moderate/severe), degree of obstruction (severe/very severe), history of smoking (smoker), antibiotics treatment (cephalosporin third gen, aminoglycoside, quinolon). The multivariate analysis showed the degree of exacerbations (severe) (relative risk (RR) 0.224), and aminoglycoside treatment (RR 0.356) as independent factors MDR resistance.

Conclusions: Severe exacerbation and aminoglycoside treatment were the risk factors for bacterial resistance to antibiotics in patients with AECOPD. Rational antibiotics treatment in AECOPD is needed to prevent emerging of bacterial resistance. (*J Respir Indo. 2014; 34: 198-203*)

Keywords: COPD acute exacerbation, bacterial resistance, antibiotics.

Korespondensi: dr. Sri Hartati Handayani, Sp.P

Email: tatick_dr@yahoo.co.id; HP: 082329053308

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. *World Health Organization* (WHO) tahun 2020 memperkirakan PPOK menempati urutan kelima penyebab mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia dan hampir 25% pada usia di atas 40 tahun. Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas nomor empat dari seluruh penyakit yang ada di Amerika Serikat.¹ Morbiditas dan mortalitas penderita PPOK terjadi pada PPOK eksaserbasi akut yang ditandai dengan peningkatan gejala pernapasan.²

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati yang ditandai hambatan aliran udara yang bersifat progresif serta berhubungan dengan respons inflamasi kronik pada saluran napas dan parenkim paru terhadap partikel atau gas beracun/ berbahaya. Sedangkan definisi PPOK eksaserbasi akut adalah sebagai gejala klinis memburuk disertai penurunan fungsi faal paru dan peningkatan inflamasi lokal dan sistemik. Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut ditandai dengan peningkatan sesak, peningkatan purulensi sputum, dan peningkatan volume sputum.^{2,3}

Penyebab PPOK eksaserbasi akut paling sering yaitu infeksi trakeobronkial dan polusi udara dengan sepertiga penyebab eksaserbasi berat yang tidak dapat diidentifikasi. Penelitian dengan menggunakan data kultur sputum serta serologi menunjukkan bahwa 50% kejadian eksaserbasi akut disebabkan oleh infeksi. Mikroorganisme penyebab eksaserbasi adalah bakteri, tetapi dapat juga disebabkan oleh virus.³

Pemilihan terapi pada penderita PPOK eksaserbasi akut salah satunya adalah antibiotik. Pemberian antibiotik dapat dilakukan melalui pendekatan yang optimal terhadap kasus PPOK eksaserbasi akut tergantung pada diagnosis dan derajat keparahan walaupun penggunaan antibiotik masih kontroversial. Pemilihan antibiotik yang tepat akan mencegah terjadinya resistensi bakteri dan antibiotik.⁴

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan memakai data rekam medis pasien

yang rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2011 sampai 31 Desember 2012 dengan diagnosis PPOK eksaserbasi akut dengan sampel penelitian sebanyak 67 pasien. Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah PPOK eksaserbasi akut yang dapat mengeluarkan sputum. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK eksaserbasi akut yang tidak dapat mengeluarkan sputum.

Catatan medis diperiksa untuk memperoleh data mengenai usia, Indeks Massa Tubuh (IMT), gejala klinis, pemeriksaan spirometri, terapi, dan jenis mikroorganisme. Sampel sputum diambil dari sputum pagi dan dikoleksi dalam pot sputum bertutup ulir. Sputum yang terkumpul kemudian dikirim ke laboratorium mikrobiologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta untuk dilakukan pembiakan atau kultur bakteri. Kultur bakteri dilakukan dengan menggunakan media agar darah dan Mc Conkey. Koloni bakteri yang tumbuh kemudian diproses dengan alat VITEK® 2 *Compact* untuk mengetahui jenis bakteri. Variabel bebas pada penelitian ini meliputi usia, IMT, derajat eksaserbasi, derajat obstruksi, status merokok, tingkat pemberian antibiotik pemicu. Variabel terikatnya adalah tingkat resistensi mikroorganisme. Definisi operasional pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kriteria eksaserbasi akut adalah sesak meningkat, produksi sputum bertambah dan perubahan purulensi. Derajat berdasarkan kriteria:
 - a. Berat, jika terdapat 3 gejala
 - b. Sedang, terdapat 2 gejala
 - c. Ringan, terdapat 1 gejala
2. Derajat obstruksi berdasarkan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP_1) post bronkodilator dikategorikan menjadi:
 - a. Ringan, nilai $VEP_1 \geq 80\%$ prediksi
 - b. Sedang, nilai $50\% \leq VEP_1 < 80\%$ prediksi
 - c. Berat, nilai $30\% \leq VEP_1 < 50\%$ prediksi
 - d. Sangat berat $VEP_1 < 30\%$ prediksi
3. Bakteri MDR adalah *methicillin-resistant staphylococcus aureus*, *ceftazidime-* atau *imipenem-resistant pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*, *stenotrophomonas maltophilia*, dan *extended spectrum beta-lactamase* basil gram negatif.

Data yang diperoleh dari penelitian ditabulasi dan dianalisis menggunakan *statistical programme for social* (SPSS) *for window* versi 13.00. Hubungan antara masing-masing variabel PPOK dan tingkat resistensi mikroorganisme dianalisis dengan uji *chi square*, dan analisis multivariate secara *regresi logistik*.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 67 pasien PPOK eksaserbasi akut didapatkan tingkat *resistensi multidrug resistensi* (MDR) sebanyak 34 pasien (50,75%) dan non-MDR 33 pasien (49,25%). Hasil isolasi bakteri gram positif 18 (26,87%) dan gram negatif 49 (73,13%). *Klebsiella pneumoniae* (26,87%) sebagai bakteri tersering sebagai penyebab eksaserbasi diikuti *Staphylococcus aureus* (19,40%).

Distribusi pasien berdasarkan umur, IMT, derajat eksaserbasi, derajat obstruksi, status merokok, pemberian antibiotik pemicu dapat dilihat pada Tabel 2. Hubungan antara umur, IMT, derajat eksaserbasi,

derajat obstruksi, status merokok, pemberian antibiotik pemicu dapat dilihat pada Tabel 3. Analisis statistik menunjukkan ada hubungan bermakna antara derajat eksaserbasi, pemberian antibiotik (sefalosporin gen 3 dan kuinolon). Tabel 4 memperlihatkan analisis probabilitas masing-masing variabel bebas terhadap kejadian resistensi mikroorganisme dengan mempertimbangkan variabel lain.

Tabel 1. Hasil Isolasi bakteri.

No	Bakteri (n =67)	Jumlah (%)
Gram Positif		
	<i>Staphylococcus</i> spp	13 (19,40%)
	<i>Streptococcus</i> spp	5 (7,46%)
	Total	18 (26,87%)
Gram Negatif		
	<i>Klebsiella</i> Pneumonia	18 (26,87%)
	<i>Acenitobacter</i> spp	12 (17,91%)
	<i>Pseudomonas</i> spp	9 (13,43%)
	<i>Enterobacter</i>	8 (11,94%)
	<i>Escheria coli</i>	2 (2,99%)
	Total	49 (73,13%)

Tabel 2. Distribusi pasien menurut variabel penelitian.

	Faktor Risiko	Frekuensi (n=67)	Persentase (%)
Umur	<60	14	20,90
	>60	53	79,10
IMT	<i>Underweight</i>	14	20,90
	<i>Normowieght</i>	53	79,10
Derajat eksaserbasi	Ringan	5	7,46
	Sedang/Berat	62	92,54
Derajat obstruksi	Ringan/sedang	18	26,87
	Berat/sangat berat	49	73,13
Status merokok	Bukan perokok	18	26,87
	Perokok	49	73,13
Sefalosporin Gen 3	Tidak	16	23,88
	Ya	51	76,12
Aminoglikosida	Tidak	58	86,57
	Ya	9	13,43
Kuinolon	Tidak	62	92,54
	Ya	5	7,46
Karbapenem	Tidak	65	97,01
	Ya	2	2,99
Tingkat resistensi	MDR	34	50,75
	Non-MDR	33	49,25

Tabel 3. Analisis univariat faktor risiko jenis resisten MDR.

Faktor Risiko	Kategori	Jenis Resistensi		RP	95% CI	P
		Non MDR	MDR			
Umur	>60	29 (87,88%)	24 (70,59%)	0,331	0,092-1,190	0,082
BMI	Normal	24 (72,73%)	29 (85,29%)	2,175	0,642-7,365	0,206
Derajat eksaserbasi	Sedang/Berat	28 (84,85%)	34 (100%)	2,214	1,638-2,913	0,018*
Derajat obstruksi	Berat/Sangat berat	23 (69,7%)	26 (76,47%)	1,413	0,477-4,185	0,532
Status merokok	Perokok	21 (63,64%)	28 (82,35%)	2,667	0,860-8,268	0,084
Sefalosporin Gen 3	Ya	28 (84,85%)	23 (67,65%)	0,373	0,113-1,230	0,099
Aminoglikosida	Ya	0 (0%)	9 (26,47%)	0,431	0,321-0,579	0,002*
Kuinolon	Ya	5 (15,15%)	0 (0%)	0,452	0,343-0,594	0,025*
Karbapenem	Ya	0 (0%)	2 (5,882%)	0,492	0,385-0,630	0,493

Tabel 4. Analisis multivariat faktor risiko jenis resisten MDR

Faktor Risiko	B	Exp (B) /RP	95,0% CI		P
Derajat eksaserbasi (Berat)	-1,495	0,224	0,074	- 0,676	0,008*
Pemberian antibiotik pemicu (Aminoglikosida)	-1,033	0,356	0,139	- 0,911	0,031*

Keterangan : B adalah koefisien persamaan regresi logistik

P adalah probabilitas uji pengaruh tiap-tiap faktor terhadap variable dependen (tingkat resisten)

Exp (B)/RP (angka risiko)

PEMBAHASAN

Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi adalah kejadian akut yang ditandai dengan memburuknya gejala pemapasan pasien di luar variasi normal sehari-hari dan menyebabkan perubahan dalam pengobatan, menurunkan kualitas hidup, mempercepat progresivitas penyakit, dan meningkatkan risiko kematian.^{1,3} Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut sering terjadi pada pasien PPOK derajat sedang sampai berat, dengan rata-rata dua kejadian eksaserbasi pertahun dan masa penyembuhan selama tujuh hari. Infeksi bakteri berperan penting dalam etiologi, patogenesis, dan gejala klinis PPOK eksaserbasi. Strain baru dari *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumonia*, atau *Pseudomonas aeruginosa* sangat berhubungan dengan munculnya PPOK eksaserbasi akut.⁵

Sampel penelitian ini adalah sampel pasien PPOK eksaserbasi akut. Diagnosa PPOK ditegakkan dari hasil spirometri *post* bronkodilator didapatkan VEP₁% (VEP₁/KVP) <70%, serta kenaikan VEP₁ *post* bronkodilator < 200 ml dan <12%. Kriteria eksaserbasi akut PPOK adalah perburukan dari gejala klinis sehari-hari yang ditandai dengan peningkatan sesak napas, produksi sputum meningkat, dan purulensi sputum sehingga membutuhkan penatalaksanaan yang berbeda dengan kondisi biasanya. Data penelitian

didapatkan 67 pasien yang masuk kriteria inklusi yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2011 sampai dengan Desember 2012.⁶

Penelitian pola mikroorganisme PPOK eksaserbasi akut yang dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta oleh Mahendradkk.⁶ menunjukkan *Klebsiella spp* (30,4%), *pseudomonas spp* (8,7%), *Acinetobacter spp* (8,7%), dan *Streptococcus hemolyticus* (15,2%). Penelitian tersebut sama seperti yang dilakukan oleh Jeanette dkk.⁷ menunjukkan *Klebsiella pneumonia* (26,87%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,91%), *Acinetobacter spp* (13,43%), dan *Staphylococcus hemoliticus* (6,25%). Penelitian saat ini *Klebsiella spp* (26,86%), *Acinetobacter spp* (17,91%), *pseudomonas aeruginosa* (13,43%), dan *Staphylococcus aureus* (19,49%).⁷ Hasil ini berbeda dengan penelitian di RS Persahabatan Jakarta tahun 2007 menemukan pola mikroorganisme penyebab eksaserbasi pada penderita PPOK yaitu *Pseudomonas spp* (14,6%), *Klebsiella pneumonia* (7,8%), *Acinetobacter baumannii* (6,25%), *Streptococcus pyogenes* (37,5%).³

Analisis statistik penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara usia responden dengan tingkat resistensi mikroorganisme. Penelitian ini menganalisis hubungan faktor-faktor tersebut (IMT, derajat obstruksi, status merokok) dengan tingkat resistensi mikroorganisme, dan didapatkan hasil statistik tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Risiko resistensi mikroorganisme pada

PPOK meningkat dengan derajat eksaserbasi yang berat, sesuai dengan hasil penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna antara derajat eksaserbasi dengan risiko resistensi mikroorganisme. Pasien dengan derajat eksaserbasi berat memiliki risiko MDR lebih tinggi dengan $RP= 0,224$ $CI= 0,074-0,076$. Hal ini sesuai dengan penelitian Sportel dkk. mikroorganisme *pseudomonas aeruginosa* lebih sering ditemukan pada fungsi paru yang rendah, karena pada obstruksi berat tentu lebih lama menderita PPOK dan telah mempunyai riwayat eksaserbasi berulang lebih sering dan merupakan faktor risiko munculnya bakteri penghasil β -laktamase dengan riwayat pemberian berbagai antibiotik sebelumnya sehingga cenderung ditemukan mikroorganisme gram negatif dan *Pseudomonas aeruginosa*.⁹

Pengaruh bakteri terhadap kejadian infeksi saluran napas bawah masih kontroversial, tetapi penelitian terbaru mengatakan 50% penderita PPOK eksaserbasi akut mengandung bakteri dalam konsentrasi tinggi pada saluran napas bawah yang menunjukkan adanya kolonisasi bakteri. Analisis statistik penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara pemberian antibiotik pemicu dengan risiko resistensi mikroorganisme MDR. Pasien dengan pemberian antibiotik pemicu (aminoglikosida) memiliki risiko MDR lebih tinggi dengan $RP= 0,356$ $CI= 0,139 - 0,911$. Hal ini berbeda dengan penelitian Miravittles dkk. menunjukkan kejadian resisten pada *monobactam* dan *cephalosporin* sebesar 38% dan aminoglikosida masih sensitif akibat dari strain multi resisten. Kejadian resistensi aminoglikosida paling sering setelah *monobactam* dan *cephalosporin*.¹⁰ Angka prevalensi resistensi MDR pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* sekitar 10-17%.¹¹

Pemilihan antibiotik harus didasarkan pada pola resistensi bakteri lokal dan secara rasional dalam pemberiannya. Penderita yang sering eksaserbasi dengan hambatan aliran udara yang berat dan PPOK eksaserbasi yang membutuhkan ventilasi mekanis harus dilakukan pemeriksaan kultur sputum untuk menentukan sensitivitas mikroorganisme dan resistensi antibiotik. Pemilihan antibiotik harus didasarkan pada pola resistensi bakteri lokal.¹¹

Penelitian ini sebaiknya dilakukan secara berkesinambungan karena resistensi antibiotik selalu berubah dari waktu ke waktu dan melibatkan populasi sampel yang lebih besar dan jangka lama. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu populasi sampel yang sedikit dan dibatasi oleh kurun waktu dua tahun.

KESIMPULAN

Isolat bakteri terbanyak yang didapatkan dari kultur sputum di RSUD dr. Moewardi Surakarta adalah *Klebsiella pneumoniae*. Kejadian risiko MDR pada pasien PPOK eksaserbasi akut 50,75%. Faktor derajat eksaserbasi (berat) mempunyai hubungan yang bermakna dengan risiko MDR dan faktor pemberian antibiotik pemicu (aminoglikosida) mempunyai hubungan yang bermakna dengan risiko MDR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initial for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Portland: MCR Vision Inc; 2011. p.1-45.
2. Devereux GS. Definition, epidemiology, and risk factor. In: Currie GP, editor. ABC of COPD. 2nd ed. West Sussex; Wiley-Blackwell; 2011. p.1-5.
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK). Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011. p.3-80.
4. Mammen MJ, Sethi S. Macrolide MJ, Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Polskie Archiwum medycyny. 2011;122:54-5.
5. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. International Journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2008;3(1):31-44.
6. Mahendra D, Suradi, Sutanto YS. Karakteristik pola mikroorganisme penderita PPOK eksaserbasi akut di RSUD dr Moewardi Surakarta. Dibacakan pada PIPKRA 2012.
7. Siagan J, Suradi. Karakteristik profil mikroorganisme pada pasien PPOK eksaserbasi akut

- bangsal paru RSUD dr Moewardi Surakarta. Dibacakan pada KONAS 2013.
8. Soemarwoto RAS, Manuhutu EJ, Mangunnegoro H, Setiawati A, Yunus F, Jusuf A. Pengaruh suplementasi *Phyllanthus Niruri* L terhadap penderita PPOK eksaserbasi akut yang mendapatkan Siprofloksasin. J Respir Indonesia. 2006;1:34-44.
 9. Sportel JH, Van Altena R. Relation between beta-lactamase-producing bacteria and patient characteristics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax. 1995;50:249-53.
 10. Miravittles M, Espinosa C, Fernandes LE. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patient with acute exacerbations of COPD. Chest. 1999;116:40-6.
 11. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multi drug resistance *pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010; 10(4):441-51.