

## Hubungan keberhasilan terapi pneumonia nosokomial resisten *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* dengan dosis Karbapenem di ICU RS Royal Taruma periode 2012-2017

Joseph Deni<sup>1,\*</sup>, Frans JV Pangalila<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

\*korespondensi email: joseph.deni02@gmail.com

### ABSTRAK

Perawatan pneumonia nosokomial di ICU pasca infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang resisten-karbapenem sangat kompleks dan merupakan masalah kesehatan dunia. Karbapenem dosis tinggi (1,5-2 g IV q8h) diduga mampu meningkatkan penghancuran dan menekan angka kejadian resistensi patogen. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adakah hubungan antara keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial terinfeksi oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang resisten karbapenem dengan dosis terapi karbapenem. Penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang dan besar sampel sebanyak 22 orang yang memenuhi kriteria seleksi. Data diambil dari rekam medis pasien di ICU RS Royal Taruma selama periode 2012-2017. Analisa statistik dengan menggunakan uji *Pearson Chi-square*. Pada penelitian ini, dengan menggunakan karbapenem dosis tinggi (1,5-2 g IV q8h), sebanyak 6 pasien (50%) berhasil sembuh namun 6 pasien (50%) lainnya tidak berhasil sembuh. Dengan karbapenem dosis normal (1g IV q8h), 5 pasien (50%) berhasil sembuh sedangkan 5 pasien lainnya (50%) tidak berhasil sembuh. Analisis statistik tidak menemukan hubungan yang bermakna antara dosis karbapenem dengan keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang resisten karbapenem. ( $p = 0,66$ ). Dosis karbapenem tidak mempengaruhi keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial terinfeksi oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang resisten karbapenem.

**Kata kunci:** dosis tinggi, karbapenem, *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem, *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem

### PENDAHULUAN

*Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri gram negatif penyebab infeksi paru yang berbahaya, terlebih bagi pasien dengan kondisi imunokompromais.<sup>1,2</sup> Kedua bakteri ini adalah patogen yang umum diisolasi dari pasien yang dirawat di rumah sakit lebih dari satu minggu, dan merupakan penyebab tersering infeksi

nosokomial.<sup>3</sup> Patogen ini kian berkembang menampilkan resistensinya terhadap berbagai antibiotik. Berdasarkan data prevalensi dari *Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases and Japanese Society For Clinical Microbiology* tahun 2010, angka kejadian resistensi *Pseudomonas aeruginosa* 0,6% terhadap karbapenem, 13,8% terhadap meropenem dan 16,3%

terhadap imipenem dari seluruh kejadian infeksi *P. aeruginosa* yang terjadi di Jepang.<sup>4</sup> Kedua patogen ini memang termasuk dalam golongan bakteri *Multi Drug Resistant* (MDR), yaitu patogen penyebab infeksi yang telah resisten dengan minimal tiga agen antimikroba.<sup>5</sup> Pada bulan Februari 2017, *World Health Organization* membuat daftar bakteri *multidrug resistant*. *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* menduduki peringkat pertama dan kedua karena resistensinya yang tinggi terhadap sebagian besar antibiotik. Antibiotik yang termasuk di dalamnya adalah karbapenem dan sefalosporin generasi ketiga, padahal kedua antibiotik ini merupakan pilihan terbaik dalam pengobatan bakteri MDR.<sup>6</sup> Data dari *National Healthcare Safety Network* periode 2006-2008 menunjukkan bahwa sebanyak 34% isolat *Acinetobacter baumannii* yang ditemukan di berbagai rumah sakit di Amerika telah resisten terhadap penisilin, sefalosporin, dan karbapenem.<sup>7</sup>

Pneumonia nosokomial atau *hospital-acquired pneumonia* (HCAP) adalah pneumonia yang didapatkan pasien setelah 48 jam perawatan di rumah sakit atau 48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal.<sup>8,9</sup> Peluang infeksi pneumonia nosokomial baik kuman MDR dan non-MDR sama besarnya,

namun faktor resiko terjangkitnya infeksi akibat MDR meningkat bila diikuti dengan penggunaan antibiotik yang tidak selektif, infeksi silang dari pasien lain, penggunaan peralatan yang terkontaminasi, dan kondisi malnutrisi.<sup>9</sup>

Antibiotik adalah substansi antibakteri yang diproduksi berbagai jenis mikroorganisme (bakteri, jamur, dan *actinomycetes*) guna mensupresi pertumbuhan mikroorganisme lain.<sup>10</sup> Karbapenem adalah salah satu antibiotik golongan  $\beta$ -laktam yang mampu bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Dari berbagai obat golongan  $\beta$ -laktam lainnya, karbapenem memiliki potensi yang sangat tinggi terhadap bakteri Gram-negatif dan Gram-positif serta merupakan obat lini terakhir bagi penanganan kasus pasien dengan infeksi patogen MDR.<sup>11</sup> Indikator resistensi bakteri terhadap antibiotik yang diberikan pada umumnya menggunakan nilai parameter *Minimum Inhibitor Concentration* (MIC) yang didapatkan melalui kultur kuman terkait.

Saat ini, *Pseudomonas aeruginosa* serta *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap sebagian besar antibiotik dan ini merupakan masalah kesehatan dunia.<sup>6,12,13</sup> Perihal kompleksitas dalam pengobatan di *Intensive Care Unit* (ICU), pasien terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii*

yang resisten karbapenem diindikasikan memiliki prognosis yang buruk. Oleh karena itu, diperlukan penyesuaian modifikasi dosis lebih lanjut sesuai dengan keadaan klinis.<sup>9</sup> Karbapenem dosis tinggi terkomposisi yang diberikan secara teratur diyakini mampu memberikan prognosis yang lebih baik dibanding karbapenem dosis normal, karena kadar poten karbapenem dalam tubuh mampu mencapai puncak indeks rasio farmakokinetik - farmakodinamik terhadap aktivitas bakterisidal %T > MIC yang diinginkan. Hal ini yang mendasari teori karbapenem dosis tinggi mampu memberikan keberhasilan terapi yang lebih baik.<sup>14</sup> Oleh karena belum banyaknya penelitian terkait penatalaksanaan ini, serta himbuan dari berbagai jurnal untuk melakukan penelitian lebih lanjut, peneliti sangat tertarik untuk meneliti adakah hubungan keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* dengan dosis terapi karbapenem beserta pilihan kombinasinya dalam penatalaksanaan di ruang ICU Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Barat.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat analitik dengan disain potong lintang. Penelitian ini

dilakukan di ICU RS Royal Taruma Jakarta Barat Periode 2012-2017 dengan responden penelitian pasien pneumonia nosokomial terinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang telah resisten dengan karbapenem dengan nilai MIC skor  $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$  dan diberi terapi karbapenem sebagai terapi definitifnya. Besar sampel minimal penelitian ini sebanyak 74 subjek yang dihitung menggunakan rumus uji hipotesis 2 proporsi terhadap 2 kelompok tidak berpasangan. Sampel diambil menggunakan metode *total sampling*. Pengambilan data dalam penelitian ini berupa data sekunder yang berasal dari rekam medis subjek yaitu dosis karbapenem dan keberhasilan terapi. Data dosis karbapenem yaitu jumlah dosis normal dan dosis tinggi, lama pemberian, dan kombinasinya. Data keberhasilan terapi meliputi kondisi klinis pasien, suhu, jumlah leukosit, saturasi oksigen, hasil kultur laboratorium, dan hasil pemeriksaan radiologi thorax. Dilakukan analisis bivariat dengan uji statistik *Pearson Chi-square* untuk mengetahui hubungan antara dosis terhadap keberhasilan terapi pneumonia nosokomial infeksi *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Nilai  $p < 0.05$  dinyatakan sebagai adanya hubungan statistik yang bermakna.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, dari data rekam medis selama periode 2012-2017 didapatkan 22 responden yang memenuhi kriteria inklusi, dengan mayoritas responden adalah laki-laki (77,3%) dan rerata usia responden adalah  $69,77 \pm 10,02$  tahun (Tabel 1). Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh M. Del Mar Thomas dkk. di Spanyol pada tahun 2005 bahwa kolonisasi lebih sering terjadi pada laki-laki, yaitu sebesar 80%

dengan rerata usia  $57 \pm 15,7$  tahun.<sup>15</sup> Usia merupakan salah satu faktor risiko rentannya infeksi pneumonia nosokomial. Usia >65 tahun berhubungan dengan penurunan respon imun tubuh, tidak hanya barier pertahanan mekanis seperti kulit dan produksi mukosa yang menurun, namun juga terjadi disfungsi produksi IFN- $\gamma$  sebagai akibat dari penurunan aktivitas makrofag dan sel NK.<sup>16</sup>

**Tabel 1. Karakteristik responden**

Variabel	Proporsi n (%)	Mean $\pm$ SD	Median (Min ; Max)
<b>Usia (tahun)</b>		69,77 $\pm$ 10,023	67,50 (50;88)
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	17 (77,3)		
Perempuan	5 (22,7)		
<b>Lama perawatan (hari)</b>			
<b>Keluar hasil laboratorium</b>			
H+1	1 (4,5)		
H+2	5 (22,7)		
H+3	9 (40,9)		
H+4	4 (18,2)		
H+5	2 (9,1)		
H+6	1 (4,5)		
<b>Sepsis</b>			
Ya	6 (27,3)		
Tidak	16 (72,7)		
<b>Lama terapi (hari)</b>		6,86 $\pm$ 4,539	4,50 (2;20)
<b>Penyakit komorbid</b>			
Non-hemorrhagic cerebrovascular disease	5 (22,7)		
Cardio-renal syndrome	5 (22,7)		
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (18,2)		
Stroke hemorrhagic	2 (9,1)		
Congestive heart failure	1 (4,5)		
Chronic kidney injury	1 (4,5)		
Diabetes mellitus	1 (4,5)		
Cystic fibrosis	1 (4,5)		
Coma	1 (4,5)		
<b>Keberhasilan</b>			
Berhasil	11 (50)		
Tidak berhasil	11 (50)		

James F Colbert dkk., dalam penelitiannya di California tahun 2016 menyatakan bahwa jenis kelamin perempuan berhubungan dengan rendahnya kejadian komplikasi pneumonia nosokomial paska stroke iskemik. Hal ini dikarenakan hormon estrogen yang bersifat neuroprotektif, sehingga dampak kerusakan di otak dapat diminimalisir serta adanya kemampuan estrogen dalam meningkatkan regulasi respon imun secara langsung terhadap mikroglia, astrosit, dan berbagai sel imun lain dalam sirkulasi.<sup>17</sup>

Faktor risiko jenis kelamin dan usia diduga berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang resisten karbapenem karena adanya penurunan daya tahan tubuh seiring dengan penambahan usia, namun tidak menutup kemungkinan bahwa keberhasilan terapi memang lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Hal ini diduga disebabkan oleh imunitas yang dimiliki laki-laki cenderung lebih stabil dibandingkan perempuan usia >65 tahun (paska menopause), karena imunitas tubuh perempuan berkurang seiring berkurangnya estrogen. Meski demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan jenis kelamin dan usia dengan kejadian infeksi pneumonia nosokomial.

Durasi lama perawatan responden di ICU adalah  $29,77 \pm 18,23$  hari. Durasi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh J. Garnacho-Monter dkk di Spanyol pada tahun 2008 yang mempelajari pasien pneumonia nosokomial *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem selama periode  $32 \pm 25$  hari perawatan.<sup>18</sup> Salah satu syarat kejadian pneumonia nosokomial adalah lama perawatan di rumah sakit lebih dari 48 jam.<sup>12</sup> Semakin lamanya durasi perawatan akan semakin meningkat pula kemungkinan terjadinya infeksi pneumonia nosokomial.

Analisa hasil kultur laboratorium yang mudah diakses, cepat, dan tepat untuk menemukan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem sangat berperan dalam menentukan keberhasilan terapi.<sup>19</sup> Berdasarkan data yang diperoleh, lamanya penentuan etiologi infeksi melalui pemeriksaan laboratorium mempengaruhi prognosis penyakit. Hasil laboratorium yang keluar lebih dari lima hari paska pengambilan sampel memberikan keberhasilan terapi yang rendah. Hal ini akan mengakibatkan keterlambatan penegakkan diagnosis yang akan menyebabkan keterlambatan pemberian terapi definitif pada pasien pneumonia nosokomial.

Kejadian sepsis juga berpengaruh terhadap keberhasilan terapi pasien pneumonia nosokomial. Berdasarkan data yang diperoleh, sebanyak empat dari enam responden (66,7%) yang terkena sepsis tidak berhasil sembuh. Di sisi lain, pada responden yang tidak terkena sepsis, tujuh dari 16 responden (43,8%) tidak berhasil sembuh. Hal ini menunjukkan bahwa kejadian sepsis ikut mempengaruhi prognosis. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Theresa Rowey dkk. pada tahun 2016 di Amerika, diagnosa sepsis pada pasien geriatri di ICU berkaitan dengan peningkatan kejadian mortalitas dibanding dengan pasien tanpa sepsis.<sup>20</sup>

Rata-rata lama terapi responden pneumonia nosokomial infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem adalah  $6,86 \pm 4,539$  hari. Durasi terapi di bawah tujuh hari menghasilkan enam responden (42,9%) sembuh, sedangkan delapan responden (57,1%) tidak berhasil sembuh. Pada pemberian terapi di atas tujuh hari, sebanyak lima responden (62,5%) sembuh dan tiga responden (37,5%) tidak berhasil sembuh. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bin Cai dkk. pada tahun 2017 di Amerika, pasien-pasien dengan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten

karbapenem membutuhkan lama terapi yang lebih panjang dibandingkan infeksi biasa. Hal ini disebabkan adanya infeksi patogen MDR berkaitan dengan mortalitas di ICU yang tinggi.<sup>21</sup>

Penyakit komorbid pasien juga merupakan faktor risiko kejadian infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem. *Non-Hemorrhagic Cerebrovascular Disease* dan *Cardio-renal Syndrome* merupakan penyakit komorbid paling banyak yang diderita responden di ICU. Semakin lama perawatan di ICU, semakin meningkat pula peluang kejadian infeksi. Penelitian yang dilakukan Rodrigo-Troyano, dkk. pada tahun 2016 di Barcelona menyimpulkan bahwa infeksi *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem meningkat seiring dengan adanya COPD yang berasosiasi juga dengan peningkatan mortalitas.<sup>22</sup> Hal ini bisa saja terjadi, mengingat patogenesis COPD dapat menyebabkan terjadinya inflamasi berkepanjangan yang dapat merusak komponen alveolar dan meningkatkan produksi mukosa sehingga menghambat jalan napas.<sup>12</sup>

Hasil analisis bivariat hubungan antara dosis karbapenem terhadap keberhasilan terapi pneumonia nosokomial infeksi *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan

responden yang menerima dosis tinggi dan berhasil sembuh sebanyak enam orang (50%) dan yang tidak berhasil sebanyak enam orang (50%). Sedangkan pada dosis normal, sebanyak lima orang (50%) berhasil sembuh dan sebanyak lima orang lainnya yang tidak berhasil (50%). Resistensi akibat kombinasi

kemampuan beta-laktamase, mutasi porin, dan pompa berlebih MexA-MexB-OprM menyebabkan peningkatan MIC meropenem sehingga menurunkan probabilitas dalam mencapai kadar %T > MIC sebesar 40% dari yang diharapkan (indeks PK/PD ideal pada regimen dosis satu gram tiap delapan jam).

**Tabel 2. Hubungan keberhasilan terapi Pneumonia nosokomial resisten *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* dengan dosis karbapenem**

Dosis	Keberhasilan terapi		95% CI	Prevalens ratio (PR)	p
	Tidak berhasil (n=11)	Berhasil (n=11)			
Dosis normal	5	5	0.187-5.357	1	0,66
Dosis tinggi	6	6			

Demi mencapai penetrasi meropenem yang efektif dalam membunuh dan mensupresi resistensi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii*, durasi paparan antibiotik dengan dosis dan masa pemberian yang optimal harus dicapai, sehingga mampu mendapatkan nilai %T > MIC yang lebih baik.<sup>18,23,24</sup> Dosis tinggi meropenem dengan variasi 3 x 2 gram dan 3 x 1,5 gram pada responden menampilkan profil kesembuhan sebanyak enam orang (50%), dan profil perbaikan klinis yang signifikan yang dibuktikan dengan infiltrat paru yang relatif stabil dan bersih dari kuman. Tidak terjadinya infeksi berulang dan penurunan kadar leukosit

menjadi normal menunjukkan efektivitas dosis terhadap infeksi. Penelitian yang dilakukan Kazuhiro Oshima dkk. pada tahun 2017 secara in vivo di Jepang membuktikan bahwa pemberian terapi meropenem sebanyak enam gram per hari mampu memberikan perbaikan klinis pada kasus meningitis akut dan pneumonia infeksi *Pseudomonas aeruginosa* yang telah resisten terhadap karbapenem. Setelah pemberian dosis tinggi 3 x 2 gram pada MIC  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ , terjadi peningkatan penetrasi dan efek proteksi terhadap infeksi yang terjadi di paru-paru. Pada penelitian itu, ditemukan juga peningkatan aktivitas bakterisidal dalam darah serta penurunan inflamasi

paru-paru yang lebih baik dibanding dosis normal karbapenem.<sup>25</sup> Keberhasilan terapi juga tidak terlepas dari pengaruh penggunaan kombinasi obat. Dalam menangani kasus MDR, tidak disarankan melakukan pengobatan monoterapi karena dapat memudahkan terjadinya resistensi.<sup>26</sup> Berdasarkan penelitian Landersdorfer CB dkk. di Amerika pada tahun 2018 dengan metode prospektif validasi model *hollow-fiber infection*, kombinasi regimen imipenem dan tobramisin terhadap *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem mampu mencapai kadar pemusnahan bakteri yang optimal dan menekan resistensi dibanding monoterapi imipenem yang tidak berhasil menghancurkan kuman dalam waktu 24 jam.<sup>27</sup>

Karbapenem merupakan golongan beta-laktam yang bekerja secara luas terhadap bakteri Gram-negatif dan dapat bekerja secara sinergis dengan beberapa jenis antibiotik di kelas lainnya. Contoh antibiotik yang sinergis dengan karbapenem adalah amikasin yang merupakan golongan aminoglikosida, dengan mekanisme kerjanya yang membantu beta-laktam menembus dinding sel bakteri. Nakamura dkk., pada penelitian mereka di tahun 2000, mengemukakan bahwa kombinasi meropenem dengan aminoglikosida dapat efektif menurunkan infeksi *Pseudomonas*

*aeruginosa* baik yang masih sensitif maupun yang telah resisten secara *in vitro*.<sup>28</sup>

Pada infeksi *Acinetobacter baumannii* yang telah resisten terhadap karbapenem, pengobatan kombinasi terbukti bersifat sinergis, terutama dengan pemberian aminoglikosida dengan imipenem. Penelitian yang dilakukan oleh Rajbharan Yadav dkk. di Amerika pada tahun 2015 menyatakan bahwa kombinasi imipenem dan aminoglikosida sangat cepat membunuh *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem dibanding kombinasi golongan beta laktam lainnya.<sup>29</sup> Meskipun demikian, masih terdapat ketidak berhasilan terapi dengan dosis tinggi karbapenem, yaitu sebanyak enam orang. Hal ini diduga tidak terlepas dari beberapa faktor seperti keluarnya hasil kultur laboratorium yang cukup lama, penyakit komorbid yang mendasari, dan adanya sepsis.

Pada pemberian karbapenem dosis normal, didapatkan keberhasilan terapi sebanyak lima orang (50%) dan lima orang (50%) lainnya tidak berhasil sembuh. Dosis karbapenem normal 3 x 1 gram mampu menyingkirkan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapem. Sebanyak lima orang yang berhasil sembuh dengan dosis normal,

memiliki diagnosa bawaan berupa infeksi sekunder COPD, diabetes melitus, CVD, dan *cardio-renal syndrome*. Sebagian besar mendapat terapi kombinasi dengan amikasin dengan rata-rata lama terapi 3,5 hari pada infeksi *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem dan sembilan hari pada infeksi *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem. Hal ini dapat terjadi karena kemampuan karbapenem yang tinggi dalam membasmi kuman gram negatif. Keadaan klinis pasien yang masih cukup baik juga membantu pertimbangan pemilihan dosis. Gambaran radiologis pasien yang mendapatkan terapi dosis normal memang menunjukkan gambaran infiltrat yang minimal, atau bahkan dalam keadaan paru yang relatif stabil sehingga dipertimbangkan menggunakan dosis yang normal. Secara garis besar, ketidakberhasilan terapi responden berhubungan juga dengan faktor tidak tersediaannya kelengkapan fasilitas penunjang medis. Selain itu, faktor ekonomi juga berpengaruh terhadap keberlangsungan terapi yang dijalani.

Berdasarkan hasil uji statistik Chi-Square didapatkan nilai  $p = 0,66$  yang menunjukkan tidak didaptkannya hubungan yang bermakna secara statistik antara karbapenem dosis tinggi dengan keberhasilan tatalaksana pneumonia nosokomial infeksi *Acinetobacter*

*baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa* di ICU RS Royal Taruma pada tahun 2012-2017. Sejalan dengan itu, nilai PR=1 juga menandakan bahwa dosis karbapenem bukan merupakan faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi pneumonia nosokomial infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem.

Kurangnya karakteristik data yang diambil pada penelitian ini mengakibatkan subjek penelitian menjadi kurang spesifik dalam penilaian. Selain itu kemungkinan adanya pengaruh faktor-faktor risiko lainnya yang belum dapat diperhitungkan dalam penelitian ini. Keterbatasan penelitian ini juga diakibatkan kelengkapan data rekam medis yang kurang memadai sehingga tidak semua informasi dapat digunakan. Kasus infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem yang terjadi dan terdeteksi di Rumah Sakit Royal tidaklah banyak. Terlebih lagi banyaknya pilihan variasi terapi dan pertimbangan medis pribadi dalam mengobati responden dengan kasus resisten karbapenem menyebabkan penggunaan karbapenem bukanlah lini pertama dalam pengobatan kasus. Hal tersebut mengakibatkan besar sampel yang didapat kurang dari besar sampel

minimal sehingga dapat mempengaruhi hasil analisa statistik.

dapat mewakili keadaan daripada suatu daerah.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini, keberhasilan terapi sebesar 50% dari total 22 responden. Dengan demikian disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian antibiotik karbapenem dosis tinggi dibandingkan dengan dosis normal terhadap keberhasilan terapi pasien pneumonia nosocomial dengan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem di ruang ICU RS Royal Taruma Jakarta periode 2012-2017.

## SARAN

Bagi rumah sakit khususnya dokter di ICU dapat menjadi bahan pertimbangan dalam penyesuaian dosis sesuai dengan pertimbangan klinis pasien. Diharapkan rumah sakit dapat melakukan pencatatan rekam medis dengan lebih lengkap pada pasien pneumonia nosokomial, terlebih yang terinfeksi dengan patogen MDR. Bagi penelitian selanjutnya, diharapkan dapat memenuhi besar sampel yang dibutuhkan agar hasil penelitian dapat menjadi lebih akurat, dan menambah karakteristik yang digunakan dalam mendiagnosa pasien. Serta sebaiknya penelitian tidak hanya dilakukan di satu rumah sakit sehingga

## DAFTAR PUSTAKA

1. Friedrich M. *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2017 Aug 8 [cited 2017 Sep 22]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/226748-overview>
2. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*. Virulence. 2012 May 1;3(3):243–50.
3. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. Twenty-Sixth. United States of America: McGRAW-HILL; 2013. 245 p.
4. Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. 2015 Jun;21(6):410–20.
5. Bauman RW. Microbiology with Disease by Body System. Fourth. England: Pearson Education Limited; 2015. 601 p.
6. WHO | WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. WHO. [cited 2017 Nov 22]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>
7. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Nov;29(11):996–1011.
8. Viehman JA, Nguyen M-H, Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. Drugs. 2014 Aug;74(12):1315–33

9. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. PNEUMONIA NOSOKOMIAL “PEDOMAN DIAGNOSIS & PENATALAKSANAAN DI INDONESIA” [Internet]. PDPI; 2003 [cited 2017 Sep 7]. Available from: [http://pulmonologi.usu.ac.id/images/PDF/Guideline\\_Pneumonia\\_Nosokomial\\_PDPI.pdf](http://pulmonologi.usu.ac.id/images/PDF/Guideline_Pneumonia_Nosokomial_PDPI.pdf).
10. Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011 Nov 23;1:47.
11. Laurence L. Brunton, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman’s “The Pharmacological Basic of Theurapeutics.” 12th ed. United States of America: McGRAW-HILL; 2011.
12. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al. Harrison’s principles of internal medicine. 19th ed. Vol. 2. United States of America: McGRAW-HILL Education; 2015.
13. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future ▽ [Internet]. American Society for Microbiology; [cited 2017 Sep 6]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3195018>.
14. Lenhard JR, Bulitta JB, Connell TD, King-Lyons N, Landersdorfer CB, Cheah S-E, et al. High-intensity meropenem combinations with polymyxin B: new strategies to overcome carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):153–65.
15. Tomas MDM, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jul 1;11(7):540–6.
16. Castle SC. Clinical Relevance of Age-Related Immune Dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug 1;31(2):578–85.
17. Colbert JF, Traystman RJ, Poisson SN, Herson PS, Ginde AA. Sex related differences in the risk of hospital-acquired sepsis and pneumonia post-acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2016 Oct;25(10):2399–404.
18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: A Comparison with Imipenem-Susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1111–8.
19. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 1993 Oct 1;6(4):428–42.
20. Rowe T, Araujo KLB, Van Ness PH, Pisani MA, Juthani-Mehta M. Outcomes of Older Adults With Sepsis at Admission to an Intensive Care Unit. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jan;3(1):ofw010.
21. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, et al. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017 Aug 16 [cited 2018 May 23];4(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629822/>
22. Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Peiró M, Barril S, Castillo D, Sanchez-Reus F, et al. *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD. *Respirol Carlton Vic*. 2016;21(7):1235–42.
23. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Apr;55(4):1606–10.
24. RxKinetics. PK/PD Approach to Antibiotic Therapy Review [Internet]. [cited 2018 May 20]. Available from: [http://www.rxkinetics.com/antibiotic\\_pk\\_pd.html](http://www.rxkinetics.com/antibiotic_pk_pd.html)
25. Oshima K, Nakamura S, Iwanaga N, Takemoto K, Miyazaki T, Yanagihara K, et al. Efficacy of High-Dose Meropenem (Six Grams per Day) in Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Dec 27 [cited 2018 May 19];61(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192154/>

26. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
27. Landersdorfer CB, Yadav R, Rogers KE, Kim TH, Shin BS, Boyce JD, et al. Combating carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by an optimized imipenem plus tobramycin dosage regimen – prospective validation via hollow fiber infection and mathematical modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jan 16;AAC.02053-17.
28. Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Yamada Y, Itoh M, Kanazawa K, et al. Combined effects of meropenem and aminoglycosides on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Dec;46(6):901–4.
29. Yadav R, Landersdorfer CB, Nation RL, Boyce JD, Bulitta JB. Novel Approach To Optimize Synergistic Carbapenem-Aminoglycoside Combinations against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Apr 1;59(4):2286–98