

**EVALUASI ANTIBIOTIK PADA PASIEN LEUKEMIA  
LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN FEBRILE  
NEUTROPENIA**

***EVALUATION OF ANTIBIOTIC IN ACUTE LYMPHOBLASTIC  
LEUKEMIA PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA***

**Ambar Yunita Nugraheni<sup>1\*</sup>, Safira Salsabilla Rizky Rahardiani<sup>1</sup>**

1. Fakultas Farmasi,  
Universitas  
Muhammadiyah Surakarta,  
Jl. A Yani Tromol Pos 1  
Pabelan Kartasura,  
Surakarta 57102

**Submitted:** 05-2-2020

**Revised:** 21-02-2020

**Accepted:** 05-03-2020

\* Corresponding author  
Ambar Yunita Nugraheni

Email:  
ayn122@ums.ac.id

**ABSTRAK**

Pasien dengan keganasan hematologi mempunyai resiko tinggi mengalami febrile neutropenia (FN). Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) menjadi salah satu kasus terbanyak sebagai penyebab FN. Kemoterapi juga dapat menyebabkan neutropenia pada hampir 90% kasus dan dapat meningkatkan resiko menjadi febrile neutropenia. Pemberian antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan terjadinya masalah seperti peningkatan efek samping dan resistensi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien LLA dengan febrile neutropenia di RS X Surakarta. Penelitian ini merupakan penelitian observasional secara retrospektif. Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 31 pasien dengan metode *purposive sampling*. Data dianalisis secara deskriptif. Hasil evaluasi antibiotik dari 31 pasien LLA dengan febril neutropenia yaitu tepat indikasi 100% (31 pasien), tepat pasien 100% (31 pasien), tepat obat 83,87% (26 pasien) dan tepat dosis 51,61% (16 pasien). Rasionalitas penggunaan antibiotik sebesar 51,61% (16 pasien).

**Kata kunci:** Febril neutropenia, Leukemia Limfoblastik Akut, Antibiotik

**ABSTRACT**

Patients with hematological malignancy have a high risk of experiencing febrile neutropenia (FN). Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) became one of the most cases as a cause of FN. Chemotherapy can also cause of neutropenia in almost 90% of cases and can increase the risk of developing febrile neutropenia. The administration of irrational antibiotics can cause problems such as increased side effects and resistance. The purpose of this study is to determine the rationality of antibiotics in ALL with FN patients at hospital X Surakarta. This study was an observational study with retrospectively. The research sample was met the inclusion criteria 31 patients with the purposive sampling method. Data were analyzed descriptively. An evaluation antibiotic of 31 patients ALL with FN was obtained the right indication 100% (31 patients), the right patient 100% (31 patients), the right medicine 83,87% (26 patients) and the right dose 51,61% (16 patients). The rationality of antibiotics was 51,61% (16 patients).

**Keywords:** Febrile neutropenia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Antibiotic

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Hasil Data Riset Kesehatan Dasar (2013), berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker menunjukkan bahwa Jawa Tengah merupakan provinsi dengan penderita kanker paling banyak yaitu sekitar 68.638 orang (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Pada 2011-2015 tingkat kejadian leukemia mencapai 13,8% dan tingkat kematian pada tahun 2012-2016 sekitar 6,5% (American Cancer Society, 2018). Berdasarkan data instalasi deteksi dini dan promosi kesehatan RS Kanker Dharmais, leukemia merupakan jenis kanker terbanyak pada anak yang menyebabkan kematian pada tahun 2010-2013 (Pusat Data dan Informasi, 2015). Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) terjadi pada lebih dari 80% kasus pada anak-anak dan sebanyak 20% dari kasus LLA dapat terjadi pada dewasa (Sudoyo et al., 2010).

Pasien kanker lebih sering mengalami infeksi dibandingkan dengan pasien non kanker. Pasien kanker hematologi akan jauh lebih rentan mengalami infeksi daripada pasien dengan kanker padat (Sudoyo et al., 2010). Kejadian febrile neutropenia dapat terjadi pada 10–50% pasien dengan tumor padat dan lebih dari 80% pada pasien dengan keganasan hematologi (Budiana and Febiani, 2017). Neutropenia merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya infeksi pada pasien kanker. Neutropenia berkaitan erat dengan pemberian kemoterapi, radiasi, infiltrasi sumsum tulang serta obat-obatan (Sudoyo et al., 2010). Demam merupakan salah satu tanda awal dari adanya infeksi berat, terutama selama periode neutropenia (Nursyirwan and Windiastuti, 2018). Pasien dengan keganasan hematologi mempunyai resiko sedang hingga resiko tinggi mengalami febrile neutropenia (FN) (Ranuhardy et al., 2006). Budiana and Febiani (2017) menyatakan, kemoterapi sebagai penyebab neutropenia pada hampir 90% kasus, biasanya terjadi 7-10 hari setelah kemoterapi dan meningkatkan risiko komplikasi infeksi serta demam yang disebut febrile neutropenia. Menurut hasil penelitian Setiawan and Suega (2014) yang dilakukan di RSUP Sanglah didapatkan kasus terbanyak yang menjadi penyebab FN ialah LLA sebanyak 33,3% dan diikuti oleh *metastatic breast cancer*, LMA (Leukemia Mieloblastik Akut) dan keganasan lainnya. Menurut hasil penelitian Muliyani et al., (2014) yang telah dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta terdapat 15 pasien (60 %) pediatik dengan LLA yang mengalami febrile neutropenia dari 25 pasien. Febrile neutropenia menjadi komplikasi yang paling sering dan serius pada kanker yang dapat mengakibatkan morbiditas dan mortalitas (Klustersky et al., 2016).

Hamid et al., (2013) menyatakan, neutropenia menandakan immunitas tubuh yang lemah sehingga rentan infeksi. Penggunaan antibiotik menjadi pengobatan yang penting untuk menurunkan angka kematian pada pasien febrile neutropenia. Penundaan pemberian antibiotik pada pasien febrile neutropenia menyebabkan tingginya mortalitas. Pemberian terapi antibiotik secara empirik pada pasien FN (Febrile Neutropenia) telah dilakukan sejak tahun 1970 dan telah menurunkan angka kesakitan dan kematian pada pasien febrile neutropenia (Budiana and Febiani, 2017).

Berdasarkan Kemenkes RI (2011<sup>c</sup>), pada penelitian terkait kualitas penggunaan antibiotik di berbagai rumah sakit menunjukkan 30-80% tidak sesuai indikasi. Evaluasi di dua rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan bahwa persepsian antibiotik yang rasional hanya sebesar 21% (Hadi et al, 2008). Keadaan klinis pasien, usia, insufisiensi ginjal dan hati dan

gangguan penyakit lainnya serta sifat farmakokinetik obat merupakan faktor yang harus diperhatikan dalam pemilihan/ penggunaan antibiotik karena mempengaruhi efektifitas terapi (Refdanita *et al*, 2004). Penggunaan antibiotik yang meluas dan irasional menyebabkan terjadinya resistensi serta dapat menimbulkan beberapa kejadian fatal seperti perpanjangan penyakit (*prolonged illness*), meningkatkan resiko kematian (*greater risk of death*) dan mengakibatkan perpanjangan masa rawat inap di rumah sakit (*length of stay*) (Utami, 2011). Penggunaan antibiotik yang irasional dan digunakan dalam kurun waktu yang lama akan menimbulkan resiko terjadinya resistensi (Hamid *et al.*, 2013). Kementerian Kesehatan RI (2011<sup>a</sup>) menyebutkan bahwa resistensi dapat diperlambat melalui penggunaan antibiotik yang rasional. Hasil penelitian Ifora (2015) pada 21 pasien LLA pada anak dengan febrile neutropenia di RSUP Dr. M. Djamil Padang diperoleh penggunaan antibiotik sudah tepat sebesar 28% dan penggunaan antibiotik tidak rasional sebesar 72%. Berdasarkan tingginya resiko kejadian febrile neutropenia yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas, maka perlu dilakukan penelitian evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan febrile neutropenia.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan secara retrospektif. Metode pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Data diperoleh dari rekam medik pasien rawat inap leukemia limfoblastik akut yang mengalami febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta tahun 2017 – April 2019. Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 31 pasien dengan teknik sampling menggunakan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi meliputi: pasien LLA yang terdiagnosa febril neutropenia dan menerima antibiotik, pasien dengan data rekam medik lengkap meliputi identitas pasien (usia, jenis kelamin, berat badan), diagnosis, profil terapi (nama obat, dosis, frekuensi, rute pemberian dan waktu pemberian). Kriteria eksklusi: pasien febrile neutropenia yang menderita infeksi lain, meninggal dunia dan pasien pulang paksa.

Alat pada penelitian ini adalah Panduan Tatalaksana Febril Neutropeni/ Demam Neutropeni pada Pasien Kanker (2006) dan pedoman penggunaan antibiotik rumah sakit X Surakarta (2016), BNF *for Children* (2016-2017), BNF *70<sup>th</sup> Edition* (2015), *Drug Information Handbook 17<sup>th</sup> Edition* (2009) dan IONI (2017). Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah rekam medik pasien LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta periode 2017 – April 2019. Data dianalisis secara deskriptif berdasarkan persentase ketepatan indikasi, pasien, obat dan dosis serta rasionalitas. Penelitian ini dilakukan berdasarkan surat kelaikan etik No. 2192/B.1/KEPK-FKUMS/V/2019.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien LLA dengan febrile neutropenia sebanyak 53 pasien (29,12%) dari jumlah populasi pasien LLA di rumah sakit X Surakarta periode 2017 - April 2019 sebanyak 182 pasien. Pasien LLA dengan febrile neutropenia yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 31 pasien. Pasien LLA dengan febrile neutropenia yang dieksklusi dikarenakan 13 pasien menderita infeksi lain, 8 pasien meninggal dunia dan 1 pasien dengan keadaan keluar pulang paksa.

### Karakteristik Pasien

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa kejadian LLA dengan febrile neutropenia lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki (67,74%) dibandingkan dengan perempuan (32,36%) (Tabel 1). Hal tersebut dikarenakan salah satu faktor resiko LLA adalah pasien dengan jenis kelamin laki-laki (Sudoyo *et al.*, 2010). Pada penelitian ini kejadian LLA dengan febrile neutropenia paling banyak diderita anak usia 5-11 tahun sebanyak 15 pasien (48,39%) (Tabel 1). Hapsari *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa kejadian LLA terjadi pada 75% pasien berusia kurang dari 15 tahun dengan usia puncak 3-5 tahun. Neutropenia pada anak disebabkan oleh beberapa hal yaitu produksi sumsum tulang yang tidak mencukupi karena gangguan darah seperti anemia aplastik dan leukemia, adanya radiasi atau kemoterapi yang dapat merusak sel-sel darah putih, sel darah putih yang tidak mencukupi karena penyakit autoimun dan adanya infeksi bakteri (University of California San Francisco, 2019). Anak-anak memiliki resiko infeksi yang tinggi sebesar 80%, terutama pada anak dengan neutropenia yang cenderung memiliki jumlah sel darah putih yang rendah untuk melawan bakteri (Walkovich and Boxer, 2013; University of California San Francisco, 2019). Faktor yang juga dapat menyebabkan neutropenia pada anak ialah adanya kerusakan sumsum bawaan dan gangguan intrinsik (Boxer and Dale, 2002).

**Tabel 1. Karakteristik Pasien LLA dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit X Surakarta**

Karakteristik	Jumlah Pasien	Persentase (n=31)
Jenis Kelamin Pasien		
Laki-laki	21	67,74%
Perempuan	10	32,26%
Kelompok Usia Pasien		
Masa balita (< 5 tahun)	10	32,26%
Masa kanak-kanak (5-11 tahun)	15	48,39%
Masa remaja awal (12-16 tahun)	3	9,68%
Masa remaja akhir (17-25 tahun)	1	3,22%
Masa dewasa awal (26-35 tahun)	2	6,45%

Gejala dan tanda inflamasi pada pasien neutropenia tidak tampak jelas bahkan dapat tidak tampak sama sekali (Alwi *et al.*, 2015). Pada penelitian ini gejala yang paling banyak dialami oleh pasien LLA dengan FN ialah demam sebanyak 29 pasien (93,55%) (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan penelitian Nursyirwan and Windiastuti (2018) yang menyatakan bahwa demam merupakan salah satu tanda awal dari adanya infeksi berat, terutama selama periode neutropenia. Kejadian demam pada pasien anak pasca kemoterapi atau setelah transplantasi sumsum tulang didapatkan sekitar sepertiga episode neutropenia dengan angka kejadian 0,76 episode per 30 hari neutropenia (Nursyirwan and Windiastuti, 2018).

**Tabel 2. Gejala Pasien LLA dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit X Surakarta**

Gejala	Jumlah Pasien	Persentase (n=31)
Demam	29	93,55%
Lemas	6	19,35%
Pucat	4	12,90%
Pusing	1	3,22%

Keterangan: beberapa pasien memiliki lebih dari satu gejala

### Karakteristik Antibiotik Febrile Neutropenia pada LLA

Pemberian terapi antibiotik secara empirik pada pasien FN bertujuan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian yang menunjukkan pentingnya kewaspadaan dan tindakan cepat serta tepat pada pasien febrile neutropenia (Budiana and Febiani, 2017). Jenis antibiotik yang digunakan pada pasien rawat inap LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta terdapat pada Tabel 3.

**Tabel 3. Terapi Antibiotik pada Pasien LLA dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit X Surakarta**

Nama Antibiotik	Jumlah Kasus	Persentase (n=31)
Ampicilin Sulbactam	31	100%
Gentamicin	4	12,90%
Cefotaxime	2	6,45%
Vancomycin	2	6,45%
Ceftazidim	1	3,22%
Ceftriaxone	1	3,22%
Cefoperazone sulbactam	1	3,22%
Cefixime	1	3,22%

Keterangan: beberapa pasien menerima lebih dari satu macam antibiotik

Pemilihan antibiotik empirik didasarkan pada observasi, kondisi pasien dan kondisi setempat (pola kuman dan pola resistensi kuman terhadap antibiotik di rumah sakit) (Sudoyo *et al.*, 2010). Ranuhardy *et al.*, (2006) menyatakan bahwa konsep pengobatan FN dapat digunakan monoterapi atau kombinasi terapi. Pada penelitian ini, ampicilin sulbactam merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan untuk menangani febrile neutropenia pada LLA karena merupakan salah satu antibiotik empirik berdasarkan pola penggunaan antibiotik di rumah sakit X Surakarta (Tabel 3). Berbeda dengan penelitian Mulyani *et al.*, (2014), menunjukkan Cefotaxime dan Ceftazidime merupakan antibiotik yang paling sering digunakan oleh pasien ALL dengan FN di rumah sakit kanker Dharmais.

Ampicillin sulbactam merupakan golongan penicilin spektrum luas (BPOM RI, 2017). Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Freifeld *et al.*, (2011), bahwa febrile neutropenia dapat disebabkan oleh bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Pada penelitian ini dapat diketahui bahwa jenis antibiotik yang banyak digunakan ialah golongan beta-laktam seperti penicilin, sefalosporin, dan beta-laktamase inhibitor, dengan jenis bakteri gram positif dan bakteri gram negatif *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Golongan beta-laktam bekerja dengan menghambat sintesis dan merusak dinding sel bakteri serta memiliki sifat bakterisida yang sebagian besar efektif melawan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif (Kementerian Kesehatan RI, 2011<sup>b</sup>).

Gentamisin merupakan golongan aminoglikosida juga digunakan dalam penatalaksanaan FN sebagai terapi tunggal maupun kombinasi serta digunakan untuk terapi definitif sesuai kultur bakteri. Gentamisin mempunyai sifat bakterisidal yang bekerja dengan mengganggu sintesis protein bakteri dengan mengikat sub unit ribosom 30S dan 50S yang dapat menyebabkan rusaknya membran sel bakteri (Hamid *et al.*, 2013; Aberg *et al.*, 2009). Gentamisin mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* dan bakteri gram positif seperti *Staphylococcus* (Aberg *et al.*, 2009). Menurut Freifeld

*et al.*, (2011), antimikroba seperti aminoglikosida, floroquinolon dan vancomycin dapat ditambahkan untuk menangani komplikasi seperti hipotensi dan pneumonia pada FN.

#### Evaluasi Antibiotik

Berdasarkan Kementerian Kesehatan RI (2011<sup>a</sup>) menyebutkan bahwa, penggunaan obat yang rasional ialah jika pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dosis yang sesuai, periode waktu yang sesuai dan dengan biaya yang terjangkau untuk pasien. Penggunaan obat yang rasional bertujuan untuk menghindari masalah yang dapat ditimbulkan oleh obat. Pada penelitian ini parameter rasionalitas yang dievaluasi ialah tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis (besaran, rute, frekuensi dan lama pemberian).

#### Tepat Indikasi

Tepat indikasi ialah obat yang diberikan sesuai dengan diagnosis dokter yang menyebutkan bahwa pasien terdiagnosa febrile neutropenia. Pada penelitian ini diketahui bahwa ketepatan indikasi sebesar 100% (31 pasien), karena semua pasien yang menerima antibiotik didiagnosis febrile neutropenia.

#### Tepat Pasien

Tepat pasien ialah obat yang diberikan harus berdasarkan dengan kondisi fisiologis dan patologis pasien serta tidak dikontraindikasikan. Berdasarkan evaluasi, pemberian antibiotik pada 31 pasien LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta didapatkan hasil tepat pasien 100%. Keseluruhan antibiotik yang digunakan tidak ada yang dikontraindikasikan pada pasien. Rasionalitas ketepatan pasien didasarkan pada kondisi pasien seperti pasien dengan hipersensitivitas, gangguan ginjal dan gangguan hati. Pada penelitian ini tidak ada pasien yang menderita gangguan tersebut.

#### Tepat Obat

Tepat obat ialah obat yang diberikan sesuai dengan pedoman atau panduan. Pedoman yang digunakan pada penelitian ini yaitu Panduan Tatalaksana Febril Neutropeni/ Demam Neutropeni pada Pasien Kanker (2006) dan pedoman penggunaan antibiotik di rumah sakit X Surakarta (2016). Prinsip pengobatan empirik menurut Panduan Tatalaksana Febril Neutropeni pada Pasien Kanker (2006), ialah: *Prompt/secepatnya*, karena cepat dan tingginya angka kematian; Empirik, yang didasarkan pada *surveillance*, kondisi pasien dan kondisi setempat; Bakterisidal, lebih dipilih daripada antibiotik bakterostatik pada keadaan netrofil rendah; *Broad spectrum*, untuk mencakup semua bakteri potensial patogen.

Antibiotik yang diberikan pada pasien LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta adalah sebagai terapi empirik maupun terapi definitif baik tunggal ataupun kombinasi. Analisis ketepatan obat dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4. Ketepatan Obat Antibiotik pada Pasien LLA dengan *Febrile Neutropenia* di Rumah Sakit X Surakarta**

Antibiotik	Kultur bakteri & Uji sensitifitas	Ketepatan Obat		Alasan ketidaktepatan
		Tepat	Tidak Tepat	
Ampicilin Sulbactam		22 <sup>b)</sup>		
Ampicilin Sulbactam			2 <sup>a)</sup>	Tidak kombinasi dengan golongan glikopeptida (pasien dengan mucositis)
Ampicilin sulbactam → Cefoperazone sulbactam*	(+) <i>Escherichia coli</i> (S) cefepime, gentamicin, ceftriaxone		1 <sup>a)</sup>	Penggantian terapi dengan cefoperazone sulbactam tidak sesuai dengan kultur bakteri karena tidak memiliki aktivitas terhadap <i>Escherichia coli</i>
Ampicilin sulbactam → Vancomycin*	(+) <i>staphylococcus hominis ssp hominis</i> (S) vancomycin	1 <sup>a)</sup>		
Ampicilin sulbactam → Gentamicin*	(+) <i>Escherichia coli</i> (S) Ciprofloxacin, gentamicin	1 <sup>a)</sup>		
Ampicilin sulbactam → Ceftazidime*	(+) <i>Aeromonas hydrophila</i> (S) Ceftazidime, gentamicin, ciprofloxacin, trimethoprin/sulfamethoxazole	1 <sup>a)</sup>		
Ampicilin sulbactam + gentamicin		1 <sup>a)</sup>		
Cefotaxime+gentamicin → ceftriaxone → cefotaxime → cefixime → Cefotaxime+gentamicin → ceftriaxone			1 <sup>b)</sup>	Sefalosporin gol III tidak direkomendasikan untuk antibiotik empirik di rumah sakit X Surakarta
Ampicilin+gentamicin → vancomycin+gentamicin → fluconazole (pasien resiko tinggi)			1 <sup>a)</sup>	Pasien FN dengan resiko tinggi dengan perburukan klinis diberikan kombinasi carbapenem+fluconazole <sup>a</sup>
<b>Total Kasus</b>		<b>26</b>	<b>5</b>	
<b>Persentase (n=31)</b>		<b>83,87%</b>	<b>16,13%</b>	

Keterangan:

→ penggantian obat; \* ada kultur bakteri (terapi definitif).

<sup>a)</sup>Panduan Tatalaksana Febril Neutropeni/ Demam Neutropeni pada Pasien Kanker (2006); <sup>b)</sup>Pedoman Penggunaan Antibiotik di rumah sakit X Surakarta (2016)

Berdasarkan Tabel 4, ketepatan antibiotik pada pasien LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta didapatkan sebesar 83,87% (26 kasus). Menurut *World Health Organization* (2009) ketidaktepatan penggunaan obat dapat menyebabkan berbagai masalah seperti tidak tercapainya tujuan terapi, terjadinya peningkatan efek samping obat dan peningkatan resistensi antibiotik. Vancomycin merupakan golongan glikopeptida yang mana dalam penatalaksanaan FN dapat digunakan untuk terapi tambahan pada pasien dengan

mukositis (Ranuhardy *et al.*, 2006). Penggunaan sefalosporin golongan III sebagai monoterapi untuk antibiotik empirik di rumah sakit X Surakarta kurang sesuai karena berdasarkan pedoman penggunaan antibiotik rumah sakit X Surakarta tahun 2016 mengenai pemilihan antibiotik empirik, tidak disarankan menggunakan golongan tersebut karena merupakan antibiotik yang berpotensi menimbulkan resistensi kecuali sudah sesuai dengan hasil kultur. Pada penelitian ini juga digunakan terapi definitif yang sesuai dengan hasil kultur bakteri. Penggantian terapi empirik menjadi terapi definitif dilakukan setelah didapatkan hasil kultur bakteri yang menunjukkan adanya sensitivitas terhadap hasil kultur bakteri pada pasien, seperti vancomycin yang memiliki sensitivitas terhadap *Staphylococcus hominis subsp hominis*, gentamicin memiliki sensitivitas terhadap *Escherichia coli*, dan ceftazidime memiliki sensitivitas terhadap *Aeromonas hydrophila* (Tabel 4).

#### Tepat Dosis

Tepat dosis ialah obat yang diberikan sesuai dengan besaran, rute pemberian, frekuensi dan lama pemberian obat berdasarkan pedoman BNF for Childern 2016-2017, BNF 70<sup>th</sup> Edition, DIH 17<sup>th</sup> Edition dan IONI 2017. Daftar ketepatan antibiotik dan evaluasinya dapat dilihat pada Tabel 5 dan 6.

**Tabel 5. Ketepatan Dosis masing-masing Antibiotik pada Pasien LLA dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit X Surakarta**

Nama Antibiotik	Acuan a)DIH 17th, b)BNFC 2016-2017, c)BNF 70 <sup>th</sup> , d)IONI 2017	Ketepatan Dosis		Alasan ketidaktepatan
		Tepat	Tidak Tepat	
Ampicilin Sulbactam	Anak: IV 100-200 mg/kg/hari dibagi setiap 6 jam <sup>a)</sup> Dewasa: IV 1,5-3 gram/6jam <sup>a)</sup>	25	6	<i>under dose</i> 4 kasus; <i>over dose</i> 1 kasus dan 1 kasus frekuensi kurang
Cefoperazone sulbactam	Cefoperazone sulbactam IV: 40-80 mg/kg/hari diberikan 6-12 jam <sup>d)</sup>		1	<i>overdose</i>
Gentamicin	Gentamicin IV untuk usia 1bln-11 thn:2,5 mg/kg/6jam <sup>b)</sup> Gentamicin IV untuk dewasa: 1mg/kg/12 jam <sup>c)</sup>		5	3 kasus <i>over dose</i> dan frekuensi kurang; 2 kasus <i>overdose</i> dan frekuensi lebih
Ceftriaxone	Dosis ceftriaxone IV 1bln-11th ( $\leq 50$ kg) : 50-100 mg/kg 1xsehari <sup>b)</sup>		2	1 kasus <i>over dose</i> dan frekuensi lebih dan 1 kasus <i>under dose</i> dan frekuensi lebih
Vancomycin	Dosis vancomycin IV untuk anak: 15 mg/kg/8jam <sup>b)</sup> Dosis vancomycin IV untuk dewasa: 1-1,5 g/12 jam <sup>c)</sup>	1	1	kasus <i>over dose</i> dan frekuensi kurang
Ceftazidime	Dosis ceftazidime IV untuk dewasa (18-79th): 2 g/ 8 jam <sup>c)</sup>		1	<i>under dose</i> dan frekuensi kurang
Cefotaxime	Dosis cefotaxime IV untuk anak: 50mg/kg/8-12jam <sup>b)</sup>		1	<i>Over dose</i>



**Tabel 6. Lama Pemberian Antibiotik pada Pasien LLA dengan *Febrile Neutropenia* di Rumah Sakit X Surakarta**

Nama Antibiotik	Lama Pemberian	Ketepatan		Acuan Panduan Tatalaksanaan FN 2006
		Tepat	Tidak Tepat	
Ampicilin Sulbactam	< 3 hari		1	Lama pemberian antibiotik: a. 7-10 hari, atau b. Kurang dari 7 hari (3-4 hari dengan klinis yang membaik).
	3-10 hari	21		
	>10 hari		2	
Ampicilin sulbactam → Cefoperazone sulbactam	18 hari		1	
Ampicilin sulbactam → Vancomycin*	14 hari		1	
Ampicilin sulbactam → Gentamicin*	8 hari	1		
Ampicilin sulbactam → Ceftazidime*	19 hari		1	
Ampicilin sulbactam + gentamicin	5 hari	1		
Cefotaxime+gentamicin → ceftriaxone → cefotaxime → cefixime → Cefotaxime+gentamicin → ceftriaxone	26 hari		1	
Ampicilin+gentamicin → vancomycin+gentamicin → fluconazole	4 hari	1		

Keterangan:

→ penggantian obat; \* ada kultur bakteri (terapi definitif)

**Tabel 7. Ketepatan Dosis Antibiotik pada Pasien LLA dengan *Febrile Neutropenia* di Rumah Sakit X Surakarta**

Nama Antibiotik	Ketepatan Dosis	
	Tepat	Tidak Tepat
Ampicilin Sulbactam	16	8
Ampicilin sulbactam → Cefoperazone sulbactam*		1
Ampicilin sulbactam → Vancomycin*		1
Ampicilin sulbactam → Gentamicin*		1
Ampicilin sulbactam → Ceftazidime*		1
Ampicilin sulbactam + gentamicin		1
Cefotaxime+gentamicin → ceftriaxone → cefotaxime → cefixime → Cefotaxime+gentamicin → ceftriaxone		1
Ampicilin+gentamicin → vancomycin+gentamicin → fluconazole		1
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>15</b>
<b>Persentase (n=31)</b>	<b>51,61%</b>	<b>48,39%</b>

Keterangan:

→ penggantian obat; \* ada kultur bakteri (terapi definitif)

Berdasarkan Tabel 5, 6 dan 7, jumlah ketepatan dosis antibiotik pada pasien LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta didapatkan sebesar 51,61% (16 kasus) dan tidak tepat dosis sebesar 48,39% (15 kasus). Lama pemberian antibiotik ialah 7-10 hari atau kurang dari 7 hari (3-4 hari dengan keadaan klinis yang membaik) (Ranuhardy *et al.*, 2006). Pada penelitian ini semua pasien LLA dengan FN di rumah sakit X Surakarta periode 2017-April 2019 keluar dengan keadaan klinis yang membaik. Pemberian antibiotik dengan dosis yang tidak tepat terkait dosis kurang (*underdose*) akan mengurangi efikasi untuk membunuh mikroba, dosis berlebih (*overdose*) akan menyebabkan toksisitas, dan frekuensi pemberian yang

tidak tepat dapat menimbulkan masalah resistensi yang cukup serius pada pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2011<sup>a</sup>). Berdasarkan *Drug Information Handbook 17<sup>th</sup> Edition*, beberapa penggunaan antibiotik diberikan dengan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal dan gangguan hati, namun pada penelitian ini tidak terdapat pasien dengan gangguan tersebut.

#### Rasionalitas

Rasionalitas penggunaan antibiotik pada penelitian ini berdasarkan parameter tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis (besaran dosis, rute, frekuensi dan lama pemberian). Distribusi rasionalitas penggunaan antibiotik dapat dilihat pada Tabel 8.

**Tabel 8. Rasionalitas Antibiotik pada Pasien LLA dengan *Febrile Neutropenia* di Rumah Sakit X Surakarta**

Kategori	Jumlah Kasus	Persentase (n=31)
Tepat Indikasi	31	100%
Tepat Pasien	31	100%
Tepat Obat	26	83,87%
Tepat Dosis	16	51,61%
Total Rasionalitas	16	51,61%

Pada penelitian ini didapatkan rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta sebesar 51,61%. Berdasarkan hasil rasionalitas antibiotik yang belum maksimal, maka perlu peran farmasis untuk bekerjasama dalam melakukan monitoring penggunaan antibiotik supaya lebih efektif. Kelemahan penelitian ini yaitu evaluasi ketepatan obat dan dosis hanya berdasarkan referensi standar dan belum mempertimbangkan kondisi klinis pasien.

#### 4. KESIMPULAN

Hasil dari evaluasi dari 31 pasien rawat inap LLA dengan febrile neutropenia di rumah sakit X Surakarta didapatkan antibiotik yang banyak digunakan untuk terapi febrile neutropenia adalah ampicilin sulbactam. Hasil ketepatan terapi antibiotik yaitu tepat indikasi 100% (31 pasien), tepat pasien 100% (31 pasien), tepat obat 83,87% (26 pasien) dan tepat dosis 51,61% (16 pasien). Rasionalitas antibiotik pada pasien rawat inap LLA dengan Febril neutropenia di rumah sakit X Surakarta berdasarkan ketepatan indikasi, pasien, obat dan dosis ialah sebesar 51,61% (16 pasien).

#### 5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih kepada semua pihak rumah sakit (bagian diklat, rekam medis, PPRA serta dokter PPDS) yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

#### 6. KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## 7. DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J., Lacy, C., Armstrong, L., Goldman, M., & Lance, L. (2009). *Drug Information Handbook, 17th Edition*. Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.
- Alwi, I., Salim, S., Hidayat, R., Kurniawan, J., & Tahapary, D.L. (2015). Demam Neutropenia, dalam *Penatalaksanaan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam: Panduan Praktis Klinik*. Pusat Penerbitan Penyakit Dalam. Jakarta: 886–892.
- American Cancer Society. (2018). Cancer Statistics Center: Leukemia, American Cancer Society. Retrieved March 24, 2019, from: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Leukemia>
- Boxer, L., & Dale, D.C. (2002) Neutropenia: causes and consequences., *Seminars in hematology*, 39 (2), 75–81. Terdapat di: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957188> [Diakses pada Juni 19, 2019].
- BPOM RI. (2017). *Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI)*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta
- Budiana, I.N.G., & Febiani, M. (2017). Febrile Neutropenia pada Pasien Pasca-Kemoterapi, *Indonesian Journal of Cancer*. 11 (2): 77–82.
- Freifeld, A.G., Bow, E.J., Sepkowitz, K.A., Boeckh, M.J., Ito, J.I., Mullen, C.A., Raad, I.I., Rolston, K. V., Young, J.A.H., & Wingard, J.R. (2011). Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 52 (4): 427–431.
- Hadi, U., Duerink, D.O., Lestari, E.S., Nagelkerke, N.J., Keuter, M., Huis in't veld, D., *et al.* (2008). Audit of Antibiotic Prescribing in Two Governmental Teaching Hospitals in Indonesia. *Clinical Microbiology and Infection*. 14: 698-707
- Hamid, S., Widjajanto, P.H., & Laksono, I.S. (2013). Evaluasi sensitivitas antibiotik dengan demam neutropenia. *Sari Pediatri*. 15 (4): 220–24.
- Hapsari, M., Tamam, M., & Satrio, P. (2016). Faktor Risiko Terjadinya Demam Neutropenia pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut. *Sari Pediatri*. 15 (1): 39.
- Hompedin. (2006). *Panduan Tatalaksana febril Neutropeni/ Demam Neutropeni pada Pasien Kanker*. Balai penerbit FKUI, Jakarta
- Ifora. (2015). Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Penderita Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dengan Demam Neutropenia di Irna Anak RSUP dr. M. Djamil Padang. *Thesis*. Pascasarjana, Universitas Andalas, Padang.
- Kementerian Kesehatan RI. (2011a). *Modul Penggunaan Obat Rasional*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. (2011b). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Kementerian Kesehatan RI. (2011c). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406 Tahun 2011*. Jakarta
- Kemntrian Kesehatan RI. (2015). *Pusat Data dan Informasi - Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta.
- Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., Herrstedt, J., & on behalf of the ESMO Guidelines Committee. (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 27: 111–118.
- Muliyani, Perwitasari D.A., Andalusia, R., & Aisyi, M. (2014). Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut dengan Febrile Neutropenia Selama Pemberian Kemoterapi di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. *Media Farmasi*. 11 (1)

- Nursyirwan, S.R., & Windiastuti, E. (2018). Kejadian Demam Neutropenia pada Anak dengan Keganasan. *Sari Pediatri*. 19 (4): 220.
- Pusat Data dan Informasi. (2015). Situasi Penyakit Kanker. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. 1: 2–10.
- Ranuhardy, D., Kurnianda, J., Abdulmuthalib, A., Kar, A., Acang, N., Mediatry., Fadjari, H., Tobing, M., & Ashariati, A. (2006). *Panduan Tatalaksana Febril Neutropeni/ Demam Neutropeni pada Pasien Kanker*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Refdanita, Maksum, R., Nurgani, A., & Endang, P. (2014). Faktor yang Mempengaruhi Ketidak Sesuaian Penggunaan Antibiotik dengan Uji Kepekaan di Ruang Intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002. *Makara Kesehatan*. Vol. 8 (1): 21-26.
- Setiawan, M.D.P., & Suega, K. (2014). Gambaran Karakteristik Pasien Demam Neutropenia di RSUP Sanglah Periode Januari-Oktober 2014. *Jurnal Medika*. Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali.
- Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simbadibrata, K M., & Setiati, S. (2010). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V Jilid II*. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam, Jakarta..
- University of California San Francisco. (2019). *Neutropenia: Conditions & Treatments*, California. Terdapat di: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/conditions/neutropenia/> [Diakses pada Juni 19, 2019].
- Utami, E.R. (2011). Antibiotik, Resistensi, dan Rasionalitas Terapi. *El-Hayah*. 1 (4): 191–198.
- Walkovich, K., & Boxer, L.A. (2013). How to Approach Neutropenia in Childhood. *Pediatrics in Review*. 34 (4): 173–184.
- World Health Organization. (2009). *Medicines Use in Primary Care in Developing and Transitional Countries*. World Health Organization. Geneva.