

## Pengaruh Komorbid terhadap Terjadinya Bakterimia MDR Gram Negatif pada Pasien Rawat Inap

Ade Yonata

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Bakterimia MDR Gram negatif dapat meningkatkan angka kematian, morbiditas pasien, lama perawatan dan biaya perawatan rumah sakit. Komorbid merupakan penyakit tambahan baik fisik maupun psikis selain dari kondisi utama pasien, yang memperburuk kondisi pasien. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh komorbid terhadap terjadinya bakterimia MDR Gram negatif pada pasien rawat inap. Faktor risiko komorbid diidentifikasi menggunakan studi kasus kontrol. Data dikumpulkan dari catatan rekam medis pasien rawat inap yang memiliki kultur darah positif tumbuh bakteri patogen Gram negatif. Kelompok kasus adalah subjek dengan bakterimia MDR Gram negatif, kelompok kontrol adalah subjek dengan bakterimia non-MDR Gram negatif. Analisis bivariat dilakukan pada variabel bebas yaitu diabetes mellitus, AIDS, gagal jantung, stroke, gagal ginjal, dan keganasan. Berdasarkan hasil analisis bivariat tidak didapatkan variabel komorbid yang berbeda secara statistik antara kelompok MDR dan non MDR, dimana didapatkan variabel diabetes dengan  $p:0.837$ , AIDS dengan  $p:1.00$ , gagal jantung  $p:0.499$ , stroke  $p:0.172$ , gagal ginjal  $p:0.393$ , dan keganasan dengan  $p:0.979$ . Simpulan: faktor komorbid AIDS, diabetes, gagal jantung, gagal ginjal, stroke, dan keganasan tidak terbukti secara statistik sebagai faktor risiko terjadinya bakterimia MDR Gram negatif pada pasien rawat inap. [JK Unila. 2016; 1(2): 211-214] [JK Unila : 211-214]

**Kata kunci:** bakterimia, gram negatif, komorbid, MDR

## The Effect of Comorbidity on MDR Gram Negative Bacteremia among Hospitalized Patient

### Abstract

MDR Gram-negative bacteremia increases mortality, patient morbidity, length of treatment and hospitalization costs. Comorbid is additional disease or condition besides main disease, which can make patient's condition worse. This research aims to identify effect of comorbidity on MDR Gram-negative bacteremia among hospitalized patients. Risk factors were identified by a case-control study. Data was collected from inpatients medical record that had positive blood cultures of Gram negative bacterial pathogens. The case group was subjects who had MDR Gram-negative bacteremia, and the control group was subjects who had non-MDR Gram negative bacteremia. Bivariate analysis was performed on several independent variables, which were diabetes mellitus, AIDS, heart failure, stroke, renal failure, and malignancy. Based on bivariate analysis, we did not find any comorbid variables showed differences between MDR group and non-MDR group statistically, where diabetes showed  $p:0.837$ , AIDS with  $p:1.00$ , heart failure  $p:0.499$ , stroke  $p:0.172$ , renal failure  $p:0.393$ , and malignancy with  $p:0.979$ . Conclusion: comorbid factors of diabetes, AIDS, heart failure, stroke, renal failure and malignancy were not proved statistically as risk factors of MDR Gram Negative bacteremia among hospitalized patients. [JK Unila. 2016; 1(2): 211-214]

**Keywords:** bacteremia, comorbid, Gram negative, MDR

Korespondensi: dr. Ade Yonata, M.MolBiol, SpPD, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, e-mail ade.yonata@fk.unila.ac.id

### Pendahuluan

Dalam dekade terakhir terjadi peningkatan infeksi bakteri Gram negatif yang merupakan masalah serius dalam medis. Infeksi bakteri pada aliran darah (bakterimia) adalah kondisi medis yang serius dengan konsekuensi mengancam jiwa dan memperberat biaya perawatan kesehatan melalui peningkatan kondisi akut penyakit dan lama tinggal di rumah sakit.<sup>1,2</sup>

Beberapa bakteri Gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

*baumanii*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis* merupakan bakteri patogen nosokomial yang penting dalam perawatan kesehatan dan telah banyak dikaitkan dengan kondisi resistensi antibiotik. Resistensi mikrobial Gram negatif, Gram negatif merupakan patogen penting yang sering terlibat dalam *healthcare-associated infections* (HAI), terutama pada pasien sakit kritis atau *immunocompromised*.<sup>1,3,4</sup>

Pada penelitian di rumah sakit di Texas AS didapatkan prevalensi *Multidrug-Resistant*

(MDR) *P. aeruginosa* sebanyak 13% dari semua isolat *P. aeruginosa* dan MDR *P. aeruginosa* merupakan faktor signifikan pada mortalitas 30 hari pada penelitiannya. Angka kematian kasar yaitu sebesar 38%, dan kematian terkait unit perawatan intensif (ICU) adalah hampir 50%.<sup>5</sup>

Penelitian mengenai Gram negatif di Indonesia masih belum banyak. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta data dari profil bakteri dan kepekaan antibiotik RSCM tahun 2012 isolat *P. aeruginosa* dari kultur darah menempati peringkat ke lima.<sup>6</sup>

Hingga saat ini belum ada data mengenai bakterimia MDR Gram negatif pada pasien rawat inap di Indonesia. Komorbid merupakan penyakit tambahan baik fisik maupun psikis selain dari kondisi utama pasien, yang dapat memperburuk kondisi pasien. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh komorbid terhadap terjadinya bakterimia MDR Gram negatif pada pasien rawat inap.

## Metode

Pada penelitian ini digunakan studi kasus kontrol. Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder (rekam medis) pasien dengan bakterimia Gram negatif di RS pendidikan di Jakarta Tahun 2008-2013. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien dewasa (> 18 tahun) dengan hasil kultur darah positif bakteri Gram negatif: *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, dan *Proteus species* dengan kelompok kasus adalah semua penderita dengan bakterimia MDR Gram negatif yang dirawat di seluruh ruang rawat inap, sementara kelompok kontrol adalah penderita dengan bakterimia Gram negatif non-MDR. Kriteria Eksklusi pada penelitian ini adalah data pasien tanpa hasil kultur lengkap dan data pasien tidak tercantum nomor rekam medik. Teknik pengambilan sampel untuk kasus dengan menggunakan metode *consecutive sampling* dari tahun yang datanya paling aktual yaitu tahun 2013 dimulai dari bulan Desember retrospektif ke belakang. Sementara untuk teknik pengambilan sampel kontrol seharusnya dilakukan *random sampling*. Namun karena keterbatasan jumlah sampel yang diperoleh maka semua sampel kontrol yang ada semua diambil tanpa dilakukan *random sampling*.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jenis diabetes mellitus, AIDS, gagal ginjal, stroke, gagal gagal jantung dan keganasan. Variabel gagal ginjal diambil semua gangguan ginjal dengan GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> baik akut maupun kronik. Variabel keganasan terdiri tumor padat dan keganasan hematologi. Variabel perancu yaitu umur dan jenis kelamin. Variabel tergantung penelitian ini adalah kejadian bakterimia MDR Gram negatif. Data deskriptif disajikan dalam bentuk tabel, jumlah dan persentase. Analisis bivariat dilakukan dengan uji chisquare atau uji Fisher. Semua variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat dimasukkan ke dalam analisis multivariat dengan regresi logistik.

## Hasil

Selama kurun waktu 1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2013 dari penelusuran database kultur darah laboratorium patologi Klinik di RS pendidikan di Jakarta pada pasien rawat inap dewasa didapatkan 834 sampel, namun dari jumlah tersebut total didapatkan 131 sampel.

Pada penelitian ini dari 131 pasien bakterimia Gram negatif didapatkan 42 (32.1%) pasien MDR Gram negatif dan 89 (67.9%) pasien non MDR Gram negatif. Bakteri *Acinetobacter baumannii* menyumbang sebagai bakteri terbanyak penyebab bakterimia MDR Gram negatif pada pasien rawat inap yaitu sebanyak 19 sampel (45.2%) dari semua sampel MDR. Usia <65 tahun lebih mendominasi populasi bakterimia Gram negatif.

**Tabel 1.** Analisa bivariat komorbid sebagai faktor risiko Bakterimia MDR Gram negatif

Variable	MDR n: 42 (%)	Non MDR n:89 (%)	Crude OR (IK: 95%)	P
Usia				
>65	5	22	0.412	0.091
<65	(11.9%)	(24.7%)	(0.144	
	37	67	-1.177)	
	(88.1%)	(75.3%)		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	21	43	0.935	0.857
Perempuan	(50%)	(48.3%)	(0.449-	
	21	46	1.97)	
	(50%)	(51.7%)		
Diabetes				
Ya	12	27	0.919	0.837
Tidak	(28.6%)	(30.3%)	(0.410-	

	30 (71.4%)	62 (69.7%)	2.060)	
AIDS				
Ya	0 (0%)	2	0.674	1.000
Tidak	42 (100%)	(2.2%) 87 (97.8%)	(0.598- 0.760)	*
Gagal Jantung				
Ya	6 (14.3%)	17 (19.1%)	0.706 (0.256-	0.499
Tidak	36 (85.7%)	72 (80.9%)	1.944)	
Stroke				
Ya	3 (7.1%)	14 (15.7%)	0.412 (0.112-	0.172
Tidak	39 (92.9%)	75 (84.3%)	1.521)	
Gangguan Ginjal				
Ya	8 (19.0%)	23 (25.8%)	0.675 (0.273-	0.393
Tidak	34 (81.0%)	66 (74.2%)	1.668)	
Keganasan				
Ya	15 (35.7%)	32 (36%)	0.990 (0.460-	0.979
Tidak	27 (64.3%)	57 (64%)	2.127)	

Penderita AIDS yang mengalami bakterimia MDR Gram negatif hanya sedikit ditemukan pada sampel penelitian kami. Hanya 2 orang yang mengalami bakterimia Gram negatif dan tidak ada yang mengalami bakterimia MDR. Dari 42 pasien dengan bakterimia MDR Gram negatif hanya sedikit ditemukan penderita dengan komorbid gagal jantung, penyakit stroke dan gangguan ginjal yaitu masing-masing 6 pasien (14.3%), 3 pasien (7.1%) dan 8 pasien (19%).

Pada penelitian ini didapatkan data variabel keganasan cukup banyak pada pasien dengan bakterimia Gram negatif baik pada kelompok MDR sebanyak 15 (35.7%) pasien maupun pada kelompok non MDR yaitu 32 pasien (36%), meskipun tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok MDR dan non MDR (p:0.979). Pada penelitian ini tidak ditemukan kelompok komorbid yang bermakna secara statistika sebagai faktor risiko terjadinya bakterimia MDR Gram negatif.

### Pembahasan

Dari referensi kami belum ada penelitian mengenai faktor risiko komorbid pada bakterimia MDR Gram negatif secara keseluruhan. Semua penelitian lain melakukan penelitian secara spesifik pada satu jenis organisme bakteri Gram negatif. Penelitian

kami tidak menemukan gagal jantung dan gagal ginjal sebagai komorbid yang berperan signifikan pada terjadinya bakterimia MDR Gram negatif.

Tam VH et al (2010) pada penelitiannya terhadap pasien dengan bakterimia MDR *P. Aeruginosa* juga tidak menemukan perbedaan bermakna pada kelompok MDR pada pasien dengan gagal ginjal (p:0.125) dan pasien dengan gagal jantung (p:0.663). Pada penelitian MDR di Thailand juga didapatkan hasil yang tidak bermakna pada pasien dengan gagal ginjal (p:0.42) dan gangguan ginjal (p:0.04).<sup>7</sup>

Pada referensi kami tidak ditemukan penelitian yang membahas AIDS sebagai faktor risiko MDR Gram negatif. Penelitian Tam VH et al (2010)<sup>5</sup> meneliti faktor immunosupresi, kondisi yang menyerupai komorbid AIDS dimana terjadi gangguan imunitas dan juga tidak menemukan faktor immunosupresi sebagai faktor risiko MDR *P. Aeruginosa* (p:1.000).

Pada penelitian kami mendapatkan data variabel keganasan pada kelompok MDR sebanyak 15 (35.7%) pasien dan sebanyak 32 (36%) pasien pada kelompok non MDR. Pada variabel keganasan kami juga tidak mendapatkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok (p: 0.979). Penelitian faktor risiko MDR Gram negatif secara spesies keseluruhan yang menilai variabel keganasan hanya dilakukan oleh Michalopoulos et al (2011) dimana didapatkan 8 (19%) pasien pada kelompok MDR dan 6 (14%) pasien pada non MDR, juga tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok (p:0.77). Penelitian Morata L et al (2012)<sup>9</sup> pada bakterimia MDR *P. aeruginosa* yang menilai variabel keganasan darah (p:0.89) dan tumor padat (p:0.36) juga mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Demikian halnya juga pada penelitian Annuatsiri S et al (2011)<sup>7</sup> pada bakterimia MDR *A. baumannii* di Thailand yaitu 15 pasien (60%) keganasan pada kelompok MDR dan 8 pasien (33.3%) pada kelompok non MDR (p: 0.06). Hasil tidak bermaknanya variabel keganasan sebagai faktor risiko MDR Gram negatif dapat karena pada pasien keganasan dilakukan prosedur pencegahan nosokomial yang lebih ketat, dan beberapa bahkan mendapatkan perawatan isolasi terutama bila mendapat kemoterapi.<sup>10</sup>

Dari semua referensi kami hanya penelitian Michalopoulos A et al (2011)<sup>8</sup> yang

mendapatkan hasil faktor komorbid diabetes mellitus sebagai faktor risiko terjadinya MDR Gram negatif. Michalopoulos A et al (2011)<sup>8</sup> mendapatkan sebanyak 13 pasien (dari 42 kasus) dan 3 pasien (dari 42 kontrol) pada kelompok non MDR (p:001). Sementara semua penelitian lain tidak berhasil mendapatkan diabetes sebagai faktor risiko MDR, demikian halnya dengan penelitian kami. Hal ini juga dapat dikarenakan bias penelitian retrospektif.

### Simpulan

Faktor komorbid AIDS, diabetes, gagal jantung, gagal ginjal, stroke, dan keganasan tidak terbukti secara statistik sebagai faktor risiko terjadinya bakteriemia MDR Gram negatif pada pasien rawat inap. Perlu dilakukan penelitian secara kohort dengan sampel yang lebih besar dimasa depan.

### Daftar Pustaka

1. O'Fallon E, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EM. Acquisition of multidrug-resistant gram-negative bacteria: incidence and risk factors within a long-term care population. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Nov;31(11):1148-53.
2. Tumbarello M, Repetto E, Treccarichi EM, Bernardini C, De Pascale G, Parisini A, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect*. 2011 Nov;139(11):1740-9.
3. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):501-9.
4. Gootz TD, Marra A. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Jun;6(3):309-25.
5. Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3717-22.
6. Loho T, Astrawinata D, Mantiri G. Bacterial and antibiotic susceptibility profile at Cipto Mangunkusumo general Hospital. 2012. Jakarta FKUI/RSCM, Department of Clinical Pathology.
7. Anunnatsiri S, Tonsawan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011 May;42(3):693-703.
8. Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, Alexandropoulou P, Papadakis E, Gregorakos L, et al. Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control*. 2011 Jun;39(5):396-400.
9. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4833-7.
10. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):43-8.