

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi adalah penyakit yang disebabkan karena berkembang biak dan masuknya mikroorganisme asing (bakteri, virus, protozoa, dan jamur) ke dalam tubuh hingga menghasilkan beberapa gejala yang merugikan bagi tubuh. Pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen bakteri maka terapi lini pertama yang dianjurkan adalah antibiotika. Semakin meningkatnya penggunaan antibiotika yang terjadi dari tahun ke tahun menyebabkan peningkatan prevalensi bakteri resisten antibiotik. Fenomena resistensi antibiotika merupakan ancaman global bagi kesehatan karena berdampak pada peningkatan angka morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan (WHO, 2017). Sekitar 40 % – 62 % penggunaan antibiotika di Indonesia masih belum tepat indikasi yang menjadi salah satu faktor krusial penyebab berkembangnya bakteri resisten terhadap antibiotik (Wijaya *et al.*, 2014).

Staphylococcus aureus dan *Escherichia coli* merupakan bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi pada manusia (Ariyanta, 2014). Penggunaan antibiotika spektrum luas yang meningkat secara tidak rasional menyebabkan *Staphylococcus aureus* mengalami mutasi menjadi strain yang resisten terhadap berbagai golongan antibiotika dan disebut *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Bakteri tersebut tidak hanya kebal terhadap antibiotik golongan beta laktam tetapi juga terhadap antibiotik golongan non-beta laktam seperti makrolida, inhibitor sintesa protein, dan kuinolon. Berdasarkan data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sebanyak $\pm 5\%$ pasien di Amerika Serikat membawa MRSA di kulit maupun hidung dan dapat dengan mudah menyebar melalui kontak kulit-kulit

ke pasien lainnya (CDC, 2018). Hasil penelitian *muti-site research* menemukan bahwa *Staphylococcus aureus* sebagai patogen gram positif terbanyak dan lebih rentan dialami oleh pasien *critically ill* yang sedang dirawat di ICU. Penelitian yang dilaksanakan di Eropa, Afrika dan Asia menunjukkan bahwa prosentase MRSA pada pasien *critically ill* cukup besar dan sering muncul pada penyakit infeksi seperti: *central line associated infection* 56,8 %, *catheter associated urinary tract infection* 65,2 %, *ventilator-associated pneumonia* (VAP) 54,4 %. Indonesia belum memiliki data prevalensi *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) secara Nasional tetapi data dari masing-masing Rumah Sakit menunjukkan bahwa tren peningkatan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) saat ini semakin meningkat. Menurut penelitian yang dilaksanakan oleh Erikawati *et al.* (2016) di RS Saiful Anwar Malang menunjukkan bahwa secara keseluruhan pada tahun 2016 sebanyak 38,2 % dari 772 isolat *Staphylococcus aureus* adalah MRSA. Prevalensi *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) tertinggi didapatkan pada tahun 2012 (45,3 %), sedangkan prevalensi terendah pada tahun 2013 (33,5 %). Penelitian lain yang dilaksanakan oleh Budiman *et al.* (2020) di ruangan perawatan intensif (ICU) di RS Abdul Moeloek Lampung menunjukkan bahwa 15 dari 40 (37,5 %) sampel dari pasien yang sedang dirawat di ICU positif *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Peningkatan kejadian infeksi yang diakibatkan oleh bakteri resisten antibiotik seperti MRSA dapat berdampak negatif pada pasien dari segi biaya, morbiditas, dan mortalitas. Menurut pedoman *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (2011), Vankomisin merupakan lini pertama untuk infeksi yang disebabkan oleh *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan Linezolid dapat digunakan sebagai lini kedua. FDA *Food and Drug Administration* merekomendasi penggunaan Linezolid untuk pasien dengan

diagnosa infeksi kulit dan jaringan lunak *skin and soft tissue infection/* (SSTI) dan pneumonia nosokomial yang disebabkan oleh *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Linezolid merupakan antimikroba golongan oxazolidinone yang bekerja dengan cara menghambat sintesis protein melalui pengikatan ribosomal 50S subunit. Penggunaan linezolid telah terbukti efektif untuk pasien dengan infeksi gram positif termasuk *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *vancomycin-resistant enterococci* (VRE). Dosis Linezolid yang direkomendasikan untuk pasien dewasa bergantung pada kondisi infeksi. Pada infeksi tanpa komplikasi dosis Linezolid 400 mg tablet per oral diberikan setiap 12 jam selama 10-14 hari. Untuk infeksi dengan tingkat keparahan berat Linezolid dapat diberikan dengan dosis 600 mg secara intra vena atau per oral setiap 12 jam selama 10-14 hari. (DiPiro *et al.*, 2020).

Penggunaan Linezolid mengalami peningkatan saat ini. Hal tersebut diakibatkan munculnya bakteri resisten Vankomisin seperti VRE (*vancomycin-resistant enterococci*). Berdasarkan meta analisa yang dilaksanakan pada 37 artikel menunjukkan bahwa sebanyak 10,6 % pasien yang dirawat di ICU (*intensive care unit*) Amerika Serikat positif VRE (*vancomycin-resistant enterococci*) (Ziakas *et al.*, 2013). Semakin meningkatnya prevalensi VRE (*vancomycin-resistant enterococci*) membuat antibiotik lini kedua seperti Linezolid semakin meningkat penggunaannya. Penggunaan linezolid telah memiliki profil efektivitas yang baik pada pasien dengan infeksi gram positif terutama yang multi resisten. Disamping efektivitasnya yang tinggi, penggunaan Linezolid juga memiliki efek samping yang berbahaya bagi pasien yaitu gangguan hematologi pada beberapa pasien. Gangguan profil hematologi yang dilaporkan terjadi setelah penggunaan Linezolid antara lain: anemia, eosinofilia, neutropenia, dan trombositopenia (Lima *et al.*, 2019). Mekanisme Linezolid dalam memicu supresi sum-sum tulang belakang masih belum diketahui secara jelas yang membuat rencana pencegahan kejadian efek

samping masih belum optimal. Terdapat 2 hipotesa mekanisme Linezolid menginduksi thrombositopenia yaitu meiosisupresi didalam sumsum tulang tetapi hipotesa ini diragukan dan belum diketahui secara jelas, hipotesa yang kedua penghancuran trombosit yang disebabkan sistem kekebalan tubuh dimana antibodi imunoglobulin G (IgG) berikatan dengan kompleks permukaan platelet, IgG terikat pada makrofag kemudian menyerang platelet sehingga menyebabkan penurunan kadar trombosit (Busti *et al.*, 2015). Thrombositopenia adalah efek samping yang umum dan prevalensinya telah dilaporkan sekitar 15-50 % setelah menggunakan Linezolid (Dunhamm *et al.*, 2011). Thrombositopenia adalah penurunan kadar trombosit darah hingga dibawah 150.000 sel/mm³. Penurunan nilai trombosit dalam tubuh dapat menyebabkan pasien rentan mengalami gangguan koagulasi darah. Kondisi thrombositopenia dapat semakin meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas pasien terutama pasien *critically ill* yang dirawat di *intensive care unit* (ICU). Linezolid merupakan antibiotik yang secara luas digunakan untuk mengobati pasien *critically ill* di ICU yang mengalami infeksi MRSA dan VRE. Umumnya pasien *critically ill* mengalami penurunan fungsi organ vital (ginjal dan liver) dan profil pengobatan yang kompleks sehingga risiko kejadian thrombositopenia akibat Linezolid diperkirakan akan semakin besar pada pasien dengan kriteria tersebut. Beberapa pustaka merekomendasikan untuk melakukan monitoring profil darah pasien selama penggunaan Linezolid (Hashemian *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mulai fokus untuk mencari tahu mengenai faktor risiko penyebab Linezolid menginduksi kejadian thrombositopenia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji kejadian thrombositopenia yang dipicu oleh penggunaan Linezolid dan faktor risiko yang menjadi determinan penyebab kejadian thrombositopenia pada pasien yang menggunakan Linezolid. Pemahaman mengenai faktor risiko

pemicu Linezolid menginduksi kejadian thrombositopenia dapat menjadi informasi penting bagi Dokter dan Apoteker untuk merancang suatu prosedur tetap monitoring saat peresepan Linezolid sehingga efek samping dapat diminimalkan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang di atas berikut rumusan masalah dalam penelitian yaitu:

1. Bagaimana kajian kejadian efek samping thrombositopenia pada pasien yang menggunakan Linezolid?.
2. Apa faktor risiko yang dapat memengaruhi munculnya efek samping thrombositopenia pada pasien yang menggunakan Linezolid?.

1.3 Tujuan Penelitian

Mengkaji kejadian thrombositopenia pada pasien yang menggunakan Linezolid dan faktor risiko yang berkontribusi memicu munculnya efek samping thrombositopenia pada pasien yang menggunakan Linezolid.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan rekomendasi untuk bahan pertimbangan dalam pengambilan keputusan penanganan lebih lanjut dan dapat meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terutama pada pasien menggunakan Linezolid.
2. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi kepada Apoteker dalam melakukan monitoring penggunaan Linezolid pada pasien yang dirawat di ICU.