

TESIS

**HUBUNGAN KADAR CRP, NLR TERHADAP KLIRENS
PROKALSITONIN DALAM DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI
INSTALASI PERAWATAN INTENSIF RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

RELATIONSHIP OF LEVELS CRP, NLR TO PROCALSITONIN CLERENS
IN THE BLOOD OF SEPSIS PATIENTS IN INSTALLATION OF INTENSIVE
TREATMENT OF RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

dr. Fatimah Syam Siregar
C135191003



**DIBAWAKAN SEBAGAI TUGAS AKHIR PADA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**HUBUNGAN KADAR CRP, NLR TERHADAP KLIRENS
PROKALSITONIN DALAM DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI
INSTALASI PERAWATAN INTENSIF RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh :

FATIMAH SYAM SIREGAR
C135191003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**HUBUNGAN KADAR CRP, NLR TERHADAP KLIRENS PROKALSIKALONIN
DALAM DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI INSTALASI PERAWATAN INTENSIF
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Fatimah Syam Siregar
Nomor Pokok : C135191003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 5 April 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Rum, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19750918 200411 1 001

dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19810511 201412 1 003

**Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19810411 201404 2 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fatimah Syam Siregar
NIM : C135191003
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif
Jenjang : Program Studi Dokter Spesialis

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, 13 Mei 2024

Yang membuat pernyataan


10000
METRA
TEMPEL
715CFALX110215000
Fatimah Syam Siregar

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kehadirat Allah Subhanahuwata'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis penelitian dengan judul “Perbandingan Lidokain Inhalasi Dengan Lidokain Intravena Terhadap Perubahan Hemodinamik Dan Kadar Norepinefrin Pada Prosedur Laringoskopi Dan Intubasi Endotrakeal”

Dengan selesainya tugas akhir ini, ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K). Selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dr. Muhammad Rum, M.Kes, Sp. An-TI, Subsp.TI(K) selaku pembimbing I dan dr. Ari Santri Palinrungi, M.kes, Sp.An-TI,Subsp.TI(K) selaku pembimbing II atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV, bapak Dr. dr. Faisal, Sp.An-KIC, dan bapak dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. An.Kv(K) selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Seluruh keluarga yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.

7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif serta kepentingan masyarakat, bangsa, dan negara. Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan, dengan demikian penulis memohon saran dan masukan demi kesempurnaan penelitian ini.

Makassar, Mei 2024

Fatimah Syam Siregar

ABSTRAK

Latar Belakang: Pada tahun 2017, terdapat 48,9 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis diseluruh dunia. C-reactive protein (CRP) adalah suatu protein inflamasi fase akut homopentameric, suatu plasma protein. Neutrofil limfosit ratio (NLR) merupakan salah satu respons pasien terhadap cedera inflamasi, salah satu keadaan yang ditemukan pada sepsis. Angka mortalitas sepsis yang terjadi di *intensive care unit* (ICU) berkaitan dengan tingkat kadar prokalsitonin (PCT) yang tinggi dan berkelanjutan. **Tujuan:** Menginvestigasi hubungan CRP, NLR terhadap klirens PCT dalam darah pada pasien sepsis. **Metode:** Penelitian ini menggunakan penelitian kuantitatif observasional dengan metode *cross sectional* dilakukan dengan pemeriksaan CRP, NLR dan klirens PCT pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel diambil dari serum darah vena sebanyak 3 ml pada jam ke-0, ke-48, dan ke-72 dan dikirim ke laboratorium RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. **Hasil:** Total terdapat 34 pasien sepsis yang diikuti dalam penelitian ini. Rata-rata nilai CRP pada jam ke-0 sebesar $131,86 \pm 83,67$ ng/mL yang kemudian meningkat menjadi sebesar $137,85 \pm 70,85$ ng/mL pada jam ke-48 tapi turun menjadi $126,82 \pm 90,93$ ng/mL pada jam ke-72. Rata-rata nilai NLR pada jam ke-0 sebesar $21,29 \pm 17,50$ yang kemudian meningkat menjadi sebesar $21,70 \pm 19,92$ pada jam ke-48 tapi turun menjadi $21,40 \pm 24,39$ pada jam ke-72. Hasil klirens PCT menunjukkan bahwa perubahan kadar CRP pada 48 jam dan 72 jam berhubungan signifikan dengan klirens PCT dengan nilai $P < 0,05$. Perubahan kadar NLR pada 48 jam dan 72 jam tidak berhubungan signifikan dengan klirens PCT dengan nilai $P > 0,05$. **Simpulan :** dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara perubahan CRP dengan klirens prokalsitonin pada pasien sepsis. Tidak ada hubungan antara perubahan NLR dengan klirens prokalsitonin pada pasien sepsis.

Kata kunci : *sepsis, C Reaktif Protein, neutrofil limfosit ratio, Klirens prokalsitonin*

ABSTRACT

Background: In 2017, there were 48.9 million cases of sepsis and 11 million sepsis-related deaths worldwide. C-reactive protein (CRP) is a homopentameric acute-phase inflammatory protein, a plasma protein. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is one of the patient responses to inflammatory injury, a condition often found in sepsis. Sepsis mortality rates in the intensive care unit (ICU) are associated with high and sustained levels of procalcitonin (PCT). Objective: To investigate the relationship between CRP, NLR, and PCT clearance in the blood of sepsis patients.

Method: This study utilized an observational quantitative approach with a cross-sectional method, involving the examination of CRP, NLR, and PCT clearance in sepsis patients treated in the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. Samples were taken from 3 ml of venous blood serum at 0 hours, 48 hours, and 72 hours, and sent to the laboratory at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar.

Results: A total of 34 sepsis patients were included in this study. The average CRP level at hour 0 was 131.86 ± 83.67 ng/mL, which then increased to 137.85 ± 70.85 ng/mL at hour 48 but decreased to 126.82 ± 90.93 ng/mL at hour 72. The average NLR value at hour 0 was 21.29 ± 17.50 , which then increased to 21.70 ± 19.92 at hour 48 but decreased to 21.40 ± 24.39 at hour 72. PCT clearance results showed that changes in CRP levels at 48 and 72 hours were significantly correlated with PCT clearance with a P-value < 0.05 . Changes in NLR levels at 48 and 72 hours were not significantly correlated with PCT clearance with a P-value > 0.05 .

Conclusion: It can be concluded that there is a relationship between changes in CRP and procalcitonin clearance in sepsis patients. There is no relationship between changes in NLR and procalcitonin clearance in sepsis patients.

Keywords: sepsis, C-reactive Protein, neutrophil lymphocyte ratio, procalcitonin clearance.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Sepsis	4
2.1.1 Definisi Sepsis	4
2.1.2 Patogenesis Sepsis	5
2.2 C- Reaktif Protein (CRP).....	5
2.3 Neutrophil to Limfosit Ratio (NLR)	7
2.4 Prokalsitonin penanda infeksi.....	9
2.5 Karakteristik Mikroorganisme Pada Pasien Sepsis.....	10
2.6 Mortalitas Di ICU	15
BAB III KERANGKA TEORI.....	17
BAB IV KERANGKA KONSEP	18
BAB V METODOLOGI PENELITIAN	19
5.1 Desain Penelitian	19
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	19

5.3	Populasi	19
5.4	Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	19
5.5	Perkiraan Jumlah Sampel	19
5.6	Kriteria Sampel	20
	5.6.1 Kriteria Inklusi	20
	5.6.2 Kriteria Eksklusi.....	20
	5.6.3 Kriteria Drop Out	21
5.7	Pengumpulan data	21
5.8	Prosedur Penelitian	21
5.9	Alur Penelitian	23
5.10	Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	24
5.11	Definisi Operasional dan Kriteria Objektive	24
5.12	Pengolahan dan Analisa Data	25
5.13	Jadwal Penelitian	25
5.14	Personalia Penelitian	25
5.15	Izin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik.....	26
BAB VI HASIL PENELITIAN.....		27
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	27
6.2	Pola Bakteri Biakan Kultur Pasien Sepsis.....	28
6.3	Nilai CRP Dalam Darah Pada Pasien Sepsis	28
6.4	Nilai NLR Dalam Darah Pada Pasien Sepsis	20
6.5	Nilai Prokalsitonin Dalam Darah Pada Pasien Sepsis.....	30
6.6.	Hubungan Perubahan Nilai CRP dan NLR Dengan Kliren Prokalsitonin Pasien Sepsis.....	32
6.7	Hubungan Perubahan CRP,NLR dan Kliren Prokalsitonin dengan Mortalitas Pasien Sepsis.....	33
BAB VII PEMBAHASAN.....		34
7.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	34
7.2	Pola Bakteri	34
7.3	Nilai CRP dalam Darah Pada Pasien Sepsis.....	35
7.4	Nilai NLR dalam Darah Pada Pasien Sepsis	36
7.5	Nilai Prokalsitonin dalam Darah Pada Pasien Sepsis.....	36
7.6	Hubungan Perubahan Nilai CRP dan NLR Dengan Kliren Prokalsitonin pasien sepsis	38

7.7	Hubungan Perubahan CRP dan NLR Dengan Kliren Prokasionin dengan Mortalitas 28 Hari pasien sepsis.....	38
7.8	Keterbatasan Penelitian	39
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN.....		40
8.1	Kesimpulan.....	40
8.2	Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA		40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kelompok patogen yang paling umum menurut dugaan sumber Infeksi.....	12
Table 2. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	24
Tabel 3. Karakteristik sampel.....	27
Tabel 4. Pola bakteri biakan kultur pasien sepsis.....	28
Tabel 5. Perbandingan nilai CRP pasien sepsis berdasarkan waktu pengukuran..	29
Tabel 6. Perbandingan nilai NLR pasien sepsis berdasarkan waktu pengukuran..	30
Tabel 7. Perbandingan nilai PCT pasien sepsis berdasarkan waktu pengukuran..	30
Tabel 8. Klirens PCT pada jam ke-48 dan jam ke-72.....	31
Tabel 9. Perbandingan klirens PCT antara jam ke-48 dan jam ke-72.....	32
Tabel 10. Hubungan antara perubahan nilai CRP dan NLR dengan klirens PCT.	32
Tabel 11. Hubungan antara klirens PCT dengan mortalitas 28 hari.....	33
Tabel 12. Hubungan antara perubahan CRP dan NLR dengan mortalitas 28 hari.	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ilustrasi Skematik C- reactive protein (CRP) pada Proses Inflamasi...	6
Gambar 2. Respon imun pada sepsis terkait mekanisme neutrofilia dan limfopenia.....	8
Gambar 3. Patogen yang berhubungan dengan sakit kritis.....	11
Gambar 4. Studi ProHOSP.....	13
<u>Gambar 5. Kerangka teori</u>	17
<u>Gambar 6. Kerangka konsep</u>	18
<u>Gambar 7. Alur penelitian</u>	23

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis ditandai dengan dugaan atau bukti adanya infeksi ditambah tanda-tanda klinis dan temuan laboratorium yang menunjukkan disfungsi organ (berdasarkan skor SOFA/*Sequential Organ Failure Assessment*) oleh karena adanya respon imun terhadap suatu infeksi. Sepsis memicu respon sitokin-kemokin sistemik yang menghasilkan aktivasi ekstensif dan disfungsi sistem kekebalan tubuh, yang dapat bermanifestasi neutrofilia dan limfopenia.¹

Pada tahun 2017, terdapat 48,9 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis diseluruh dunia.² Diperkirakan terdapat 2,9 juta kematian di seluruh dunia akibat sepsis setiap tahunnya, di antaranya terjadi pada anak usia di bawah 5 tahun sebesar 44% dan seperempatnya disebabkan oleh sepsis neonatal.³ Menurut Batara, et al. (2018) angka kejadian sepsis di Indonesia masih termasuk tinggi yaitu sampai 30,29% dengan angka kematian berkisar 11,56-49%.⁴

Kondisi peradangan akut, seperti infeksi (sepsis), menyebabkan lever memproduksi CRP, yang merupakan protein yang termasuk dalam famili disebut pentraxins. CRP memiliki peran utama dalam aktivasi sistem komplemen melalui kompleks C1, maka dari itu CRP sering dikenal sebagai mekanisme pertahanan utama pada manusia. CRP adalah reaktan fase akut dan biomarker yang sensitif ketika seseorang mengalami sepsis. Ketika ada infeksi atau peradangan akut, konsentrasi CRP dalam darah dapat mengalami peningkatan yang terlihat dalam waktu 2 jam setelah onset gejala dan mencapai nilai puncaknya dalam 48 jam.^{5,6}

Menurut konsensus internasional ketiga mengenai sepsis dan syok septik (Sepsis-3), sepsis harus dicurigai pada pasien dengan infeksi yang berasal dari sumber infeksi apa pun. Dalam mata pelajaran ini, Penilaian Kegagalan Organ Sequential (qSOFA) yang cepat harus dipertimbangkan, untuk mengetahui hasilnya ≥ 2 menunjukkan pasien yang berisiko lebih tinggi mengalami kematian di rumah sakit. Namun, pedoman tahun 2021 melarang penggunaan qSOFA sebagai satu-satunya alat skrining, dan merekomendasikan penggunaan skor National Early Warning Score (NEWS) atau systemic inflamasi respon syndrome (SIRS) karena sensitivitasnya yang lebih baik dibandingkan qSOFA dalam memprediksi hasil akhir pasien. Diagnosis sepsis dipastikan berdasarkan skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). ≥ 2 . Syok septik didefinisikan oleh kebutuhan vasopresor untuk mempertahankan

tekanan arteri rata-rata (MAP) pasien ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum ≥ 2 mmol/L. Berdasarkan latar belakang ini, kami menulis tinjauan ini untuk memberikan informasi terkini kepada dokter gawat darurat mengenai pengelolaan sepsis dan syok septik, dengan fokus pada setiap pilar pendekatan farmakologis terhadap kondisi ini.⁵

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merupakan salah satu respon pasien terhadap cedera inflamasi, berdasarkan hubungan fisiologis antara neutrofil dan limfosit dengan inflamasi dan stres sistemik seperti pada keadaan sepsis. Neutrofil adalah jenis sel kunci dari sistem kekebalan bawaan, merespons dengan cepat terhadap infeksi mikroba dan secara dramatis meningkatkan jumlah sitokin. Di sisi lain, Limfopenia adalah fitur penting dari immunosupresi yang disebabkan oleh sepsis (Drewry et al., 2014). Oleh karena itu, NLR dianggap sebagai prediktor inflamasi yang halus dan sensitif karena perubahan kecil pada pembilang dan penyebutnya.⁷

Perubahan kadar prokalsitonin (PCT) dalam beberapa penelitian dianggap sebagai indikator infeksi bakteri. Banyak penelitian telah mengkonfirmasi bahwa de-eskalasi antibiotik yang dipandu PCT dapat mengurangi durasi dan dosis antibiotik tanpa meningkatkan risiko komplikasi.⁸ Alasan mengapa PCT berguna dalam menyesuaikan aplikasi antibiotik untuk infeksi bakteri terutama karena spesifisitas dan sensitivitasnya dalam mengenali peradangan yang disebabkan oleh bakteri.⁹ Sehingga angka mortalitas yang terjadi di ICU berkaitan dengan tingkat kadar prokalsitonin yang tinggi dan berkelanjutan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah Apakah terdapat hubungan kadar CRP, NLR terhadap klirens prokalsitonin dalam darah pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar CRP, NLR terhadap klirens prokalsitonin dalam darah pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai CRP dalam darah pada pasien sepsis perawatan ICU
2. Mengetahui nilai NLR dalam darah pada pasien sepsis perawatan ICU

3. Mengetahui nilai Prokalsitonin dalam darah pada pasien sepsis perawatan ICU
4. Mengetahui hubungan nilai CRP,NLR terhadap Prokalsitonin dalam darah Sebagai Biomarker pada pasien sepsis perawatan ICU

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui hubungan kadar CRP, NLR terhadap klirens prokalsitonin dalam darah pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar
2. Menjadi acuan untuk pemantauan dan manajemen pasien sakit kritis dengan sepsis yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Dapat sebagai sumber data penelitian berikutnya dan mendorong bagi yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar CRP, NLR terhadap klirens prokalsitonin dalam darah pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara CRP dan NLR dengan klirens prokalsitonin pada pasien sepsis.

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

Berdasarkan *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)* sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi.¹⁰ Dalam istilah awam, sepsis adalah kondisi yang mengancam jiwa yang muncul ketika respons tubuh terhadap infeksi melukai jaringan dan organnya sendiri. Sehingga kriteria sepsis juga harus mencakup ketiga elemen tersebut yaitu, infeksi, respons tubuh dan disfungsi organ. Untuk menilai disfungsi organ pada sepsis, digunakan skor SOFA yang terdiri dari 6 parameter, yaitu fungsi pernapasan, pemeriksaan koagulasi, fungsi hati, fungsi jantung, sistem saraf pusat dan fungsi ginjal. Sedangkan untuk skrining pasien yang dicurigai sepsis direkomendasikan menggunakan skor *quick* SOFA (qSOFA) dengan parameter frekuensi pernapasan ≥ 22 x/menit, gangguan status mental, dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg.¹¹ Skor qSOFA mewakili disfungsi organ pada pasien yang terduga infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut total skor SOFA 2 dari 3 poin akibat infeksi. Nilai dasar skor SOFA dapat diasumsikan nol pada pasien yang tidak memiliki disfungsi organ. Skor SOFA 2 mencerminkan risiko kematian secara keseluruhan sekitar 10% pada populasi di rumah sakit umum yang diduga mengalami infeksi.¹⁰

Sebagian besar penyakit yang dirawat di ICU adalah sindrom klinis. Kondisi seperti sepsis, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), cedera ginjal akut, delirium, dan bahkan *sakit kritis* kronis tidak dicirikan oleh fitur biopsi tertentu, mutasi genetik, kultur mikroba atau tes serologis, melainkan oleh kumpulan tanda dan gejala yang bersama-sama melukiskan gambaran penyakit yang dapat dikenali secara klinis. Akibatnya, sindrom sakit kritis bersifat heterogen. ARDS dapat timbul baik dari pemicu paru (seperti pneumonia atau aspirasi) atau pemicu non-paru (seperti trauma atau pankreatitis), dan delirium dapat bermanifestasi sebagai agitasi dan mengantuk. Ada juga heterogenitas temporal yaitu pasien yang memenuhi kriteria diagnostik untuk satu sindrom pada waktu tertentu dapat berkembang melalui fase yang berbeda, seringkali berbeda. Selain itu adalah heterogenitas yang luar biasa dalam respon host terhadap cedera dari satu individu ke individu berikutnya.¹²

2.1.2 Patogenesis Sepsis

Patogenesis sepsis adalah hal yang kompleks dan tidak mungkin dijabarkan secara mendetail hanya dengan beberapa halaman. Salah satu kemajuan mengenai pengetahuan akan sepsis dipublikasikan di suatu seminar pada tahun 1986 yang mengemukakan bahwa sitokin pada tubuh host, yaitu tumor necrosis factor (TNF, dikenal juga sebagai cachetin) dapat menciptakan kondisi yang serupa dengan tanda-tanda klinis sepsis. Mengingat bahwa banyak bakteri dan produk-produk patogen lainnya dapat menginduksi produksi TNF, jelaslah bahwa respons host terhadap infeksi memiliki peran penting dalam patogenesis sepsis, sebagaimana yang awalnya dilaporkan oleh Lewis Thomas pada tahun 1972. Sejak saat itu, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai macam sitokin memiliki peran yang penting terhadap dampak yang ditimbulkan oleh sepsis. Lebih lagi, walaupun jalur proinflamasi awal adalah hal yang penting, jalur anti-inflamasi juga mengalami aktivasi yang berdampak pada berkurangnya respons korektif (perbaikan) tubuh di fase lanjut sepsis. Selain dari mediator protein dan peptida, terdapat juga berbagai macam mediator lain yang terlibat dalam proses sepsis meliputi prostanoïd, platelet activating factor, dan damage-associated molecular patterns (DAMPS) endogen yang dikeluarkan atau diproduksi oleh sel-sel yang mengalami cedera, seperti ATP dan high mobility protein groups.^{13,14}

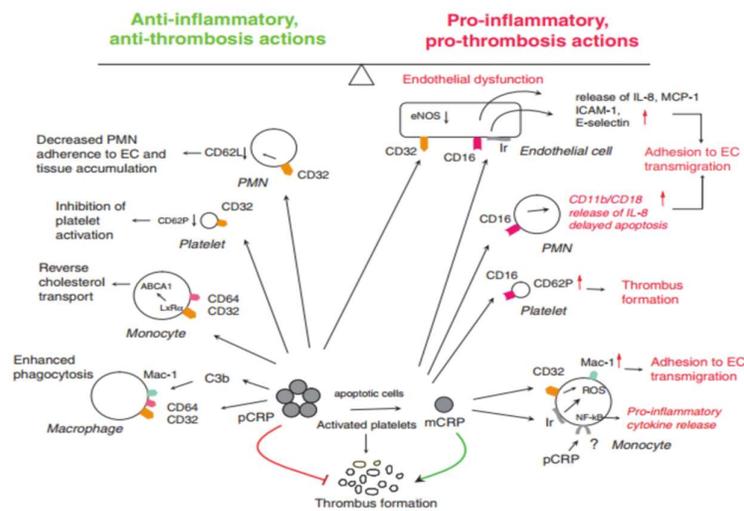
2.2 C Reaktif Protein (CRP)

C-reactive protein adalah suatu protein inflamasi fase akut homopentameric, suatu plasma protein yang pertama kali ditemukan pada tahun 1930 oleh Tillet dan Francis ketika memeriksa serum dari seorang pasien yang mengalami fase akut infeksi pneumokokus dan memberi nama CRP berdasarkan reaksi host dengan polisakarida kapsular (C) dari pneumokokus. Jika terdapat kalsium, CRP berikatan dengan polisakarida seperti Phosphocholine (PCh) pada mikroorganisme dan memicu jalur klasik komplemen sistem imun alamiah dengan mengaktivasi C1q. CRP memiliki berbagai homolog pada vertebrata dan beberapa pada invertebrata dan merupakan protein dari famili pentaksin, yang meliputi beberapa molekul- molekul lain dengan struktur yang serupa seperti amyloid. Induksi transkripsional pada gen CRP terutama terjadi pada hepatosit di lever akibat peningkatan kadar sitokin-sitokin terutama interleukin-6 (IL-6).⁶

Pentingnya melakukan pemeriksaan CRP pada pasien-pasien dengan sepsis terletak pada fakta bahwa penurunan kadar CRP secara progresif merupakan indikator awal bahwa sepsis mulai membaik dan maka dari itu, nilai serial CRP dapat membantu dokter dalam

menentukan apakah akan melakukan perubahan terapi atau tidak. Penurunan progresif pada nilai CRP dan perbaikan klinis pasien sering kali berjalan bersamaan.^{3,4} Berdasarkan artikel penelitian oleh Coelho dkk, jika nilai CRP lebih dari 0.5 kali lipat dibandingkan nilai awal pada hari ke-2 maka prognosinya adalah buruk (sensitivitas 91%, spesifisitas 59%).¹¹ Sebaliknya, dia mengamati bahwa ketika nilai CRP menurun 0.31 atau lebih pada hari ke-2, ketika dibandingkan dengan nilai pada hari sebelumnya, setelah memulai terapi antibiotik, prognosinya adalah baik (sensitivitas 75%, spesifisitas 85%).¹⁵

CRP diproduksi dalam bentuk homopentameric, dikenal dengan istilah CRP (nCRP) yang dapat berdisosiasi secara ireversibel pada lokasi inflamasi dan infeksi menjadi 5 monomer terpisah, dikenal dengan istilah CRP monomeric (mCRP). Disosiasi nCRP menjadi subunit bebasnya telah diamati pada kondisi urea yang tinggi atau suhu tinggi tanpa adanya kalsium. Jadi, secara garis besar CRP dibagi menjadi 2 bentuk yang berbeda secara strukturnya, yaitu native/pentameric CRP (pCRP) dan modified / monomeric CRP (mCRP). Isoform-isoform tersebut berikatan dengan reseptor dan membran sel yang berbeda serta memiliki sifat dan menciptakan efek yang berbeda. Disosiasi pCRP menjadi subunitnya terjadi pada kondisi inflamasi dan mCRP yang dibentuk kemudian berperan dalam melokalisasi respons inflamasi.¹⁶



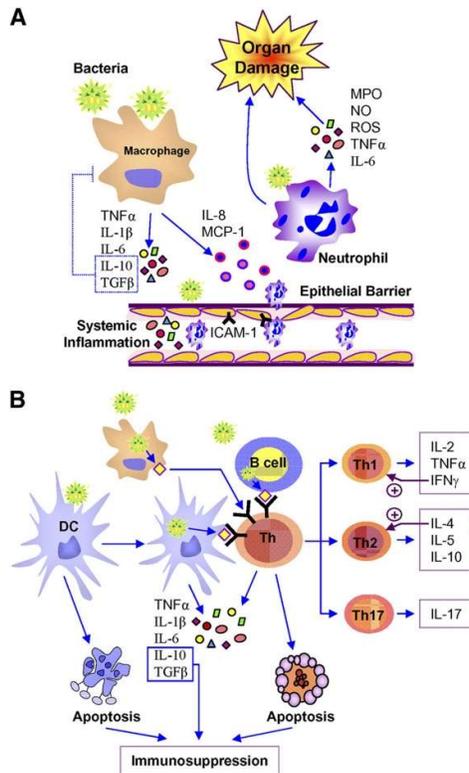
Gambar 1. Ilustrasi skematik C-reactive protein (CRP) pada proses inflamasi.¹⁶

2.3 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan biomarker inflamasi yang digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik. NLR ditentukan oleh jumlah absolut neutrofil dibagi dengan jumlah absolut limfosit. NLR dapat diambil secara mudah melalui pengambilan sampel darah vena perifer. Banyak studi memperlihatkan peran NLR pada sepsis baik sebagai penanda diagnostik maupun prognostik. NLR hingga saat ini menjadi penanda untuk prognosis berbagai penyakit, seperti kanker, pneumonia komunitas, dan sepsis.^{17,18}

Sepsis memicu respon sitokin-kemokin sistemik yang menghasilkan aktivasi ekstensif dan disfungsi sistem kekebalan tubuh, yang dapat bermanifestasi neutrofilia dan limfopenia. Neutrofil adalah jenis sel kunci dari sistem kekebalan bawaan, merespons dengan cepat terhadap infeksi mikroba dan secara dramatis meningkatkan jumlah sitokin. Pada sepsis, pelepasan neutrofil ke dalam sirkulasi dikontrol ketat oleh reseptor kemokin C-X-C (CXCR) yang berinteraksi dengan (CXCL).¹⁹ Dimana selama sepsis terjadi penurunan regulasi CXCL, yang menyebabkan peningkatan pelepasan neutrofil ke dalam darah perifer.^{18,19}

Di sisi lain, limfosit memainkan peran kunci dalam regulasi respons inflamasi yang sesuai. Pelepasan berbagai sitokin anti-inflamasi menginduksi immunosupresi dan apoptosis pada sejumlah besar limfosit. Limfopenia adalah prediktor efektif untuk sepsis terkait infeksi nonviral. Limfopenia persisten menunjukkan mortalitas yang lebih tinggi. Limfopenia lebih efektif untuk diagnosis dini sepsis dibandingkan dengan sel darah putih, jumlah neutrofil, dan PCT.²⁰ Limfopenia adalah fitur penting dari immunosupresi yang disebabkan oleh sepsis. Oleh karena itu, NLR dianggap sebagai prediktor inflamasi yang halus dan sensitif karena perubahan kecil pada pembilang dan penyebutnya. Secara umum, derajat NLR dapat mencerminkan tingkat keparahan inflamasi sistemik.¹⁸



Gambar 2. Respon imun pada sepsis terkait mekanisme neutrofilia dan limfopenia.²¹

Pada gambar dipaparkan tentang peran sistem imun bawaan dan adaptif dalam patofisiologi sepsis terkait mekanisme neutrofilia dan limfopenia.

(A) Sebagai respons terhadap patogen yang menyerang, makrofag berfungsi sebagai garis pertahanan pertama, menginduksi respons imun bawaan. Sitokin proinflamasi seperti TNF-, IL-1, dan IL-6, yang dilepaskan dari makrofag, akan meningkatkan inflamasi sistemik dan disfungsi epitel barrier, sedangkan sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 dan TGF-, mengimbangi sistem imun yang berlebihan. Patogen bakteri dan mediator inflamasi sistemik juga mendorong gangguan epitel barrier, memperparah inflamasi dan menginduksi ekspresi ICAM-1. Kemokin, seperti IL-8 dan MCP-1, dilepaskan dari makrofag, mengaktifkan dan mendorong migrasi neutrofil menuju tempat peradangan. Infiltrasi neutrofil yang berlebihan memperparah peradangan dan cedera organ yang parah dengan melepaskan beberapa mediator proinflamasi, misalnya, MPO, NO, ROS, TNF-, dan IL-6.

(B) *Dendritic cell* (DC) yang belum matang berubah menjadi bentuk dewasanya setelah berinteraksi dengan patogen dan berfungsi sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) untuk mengaktifkan sistem kekebalan adaptif dengan mempromosikan fungsi sel T melalui presentasi antigen. Makrofag juga dapat bertindak sebagai APC untuk menelan, memproses,

dan menyajikan patogen ke sel T dan mempromosikan aktivasi dan diferensiasinya. Sel T yang teraktivasi selanjutnya berdiferensiasi, menghasilkan profil sitokin yang berbeda, yang meliputi Th1: IL-2, TNF-, dan IFN-; Th2: IL-4, IL-5, dan IL-10; dan Th17: IL-17. DC juga dapat diaktifkan oleh patogen untuk memicu fungsi imun bawaan dengan memproduksi sitokin pro dan anti inflamasi, seperti TNF-, IL-1, IL-6, IL-10, dan TGF-. Pada sepsis, sel imun mengalami apoptosis, yang mengarah ke lingkungan immunosupresif.²¹

2.4 Prokalsitonin Penanda Infeksi

Semakin banyak bukti mendukung penggunaan prokalsitonin penanda infeksi (PCT) untuk meningkatkan diagnosis infeksi bakteri dan untuk menunjukkan resolusi infeksi, sehingga membantu untuk memantau pasien dan memandu terapi antibiotik. PCT juga telah ditemukan untuk pasien dengan infeksi saluran kemih, infeksi pasca operasi, meningitis, dan pasien dengan gagal jantung akut dengan kemungkinan superinfeksi (yaitu, pneumonia). Dalam indikasi ini, kadar PCT yang diukur saat masuk rumah sakit ditemukan secara substansial mengurangi inisiasi pengobatan antibiotik dalam situasi berisiko rendah (yaitu, bronkitis, eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik). Untuk infeksi yang lebih parah (yaitu, pneumonia, sepsis), pengelolaan antibiotik dengan memantau kinetika PCT menghasilkan durasi pengobatan antibiotik yang lebih pendek dengan penghentian awal terapi. PCT aman tanpa meningkatkan risiko kematian, infeksi berulang, atau kegagalan pengobatan.²²

Kadar PCT dalam darah akan naik 3 sampai 6 jam setelah terjadinya infeksi. Pada literatur lain, sintesis PCT dapat dideteksi dalam serum darah dalam waktu 4 jam. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam. Pada neonatus, kadar prokalsitonin akan meningkat secara fisiologis dan akan turun beberapa hari pertama setelah lahir jika tidak ditemukan infeksi.²²

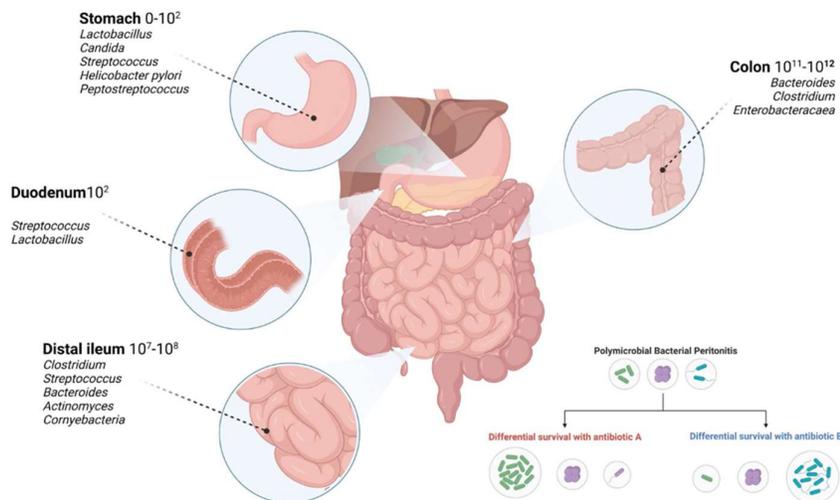
Prokalsitonin menjadi biomarker peradangan sistemik dan mungkin penting dalam respon imun. Pelepasan prokalsitonin dari jaringan parenkim ke dalam sirkulasi dirangsang oleh toksin mikroba dan dimodulasi oleh respon imun. Prokalsitonin menjadi biomarker keparahan peradangan sistemik yang umum digunakan pada infeksi, sepsis, trauma, pembedahan, syok kardiogenik, penyakit autoimun, dan COVID-19 berat.²⁴ Penelitian pada pasien sepsis bakterial RSPAD Gatot Soebroto tahun 2016 yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu pasien sepsis bakteri gram positif dan gram negatif dengan jumlah masing-masing kelompok 30 sampel diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar prokalsitonin pada pasien sepsis bakteri gram positif dan gram negatif. Selisih rerata

kadar prokalsitonin pada pasien sepsis bakteri Gram negatif lebih tinggi dibandingkan pasien sepsis bakteri Gram positif, karena bakteri Gram negatif memiliki lipopolisakarida yang merupakan imunostimulator kuat dan meningkatkan produksi TNF- α lebih tinggi dibandingkan bakteri Gram positif.²⁵ Penelitian lain melaporkan bahwa ada korelasi positif yang lemah antara prokalsitonin dan skor SOFA. Prokalsitonin lebih tinggi pada bakteremia daripada infeksi non bakteremia. Prokalsitonin memiliki spesifisitas yang lebih tinggi untuk infeksi bakteri dibandingkan reaktan fase akut lainnya.²⁶

Kadar prokalsitonin serum yang tinggi dinyatakan sebagai biomarker prognostik independen dari risiko kematian pada pasien kritis dengan pneumonia terkait ventilator, dan merupakan biomarker prognosis yang menjanjikan pada pasien kritis.²⁷ Penggunaan kadar prokalsitonin berhasil mengurangi inisiasi antimikroba dan toksisitas terkait pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan akut tanpa mempengaruhi hasil klinis lainnya. Pasien ICU dengan pneumonia terkait ventilator dan 2 lainnya yang melibatkan pasien ICU dengan dugaan infeksi bakteri di bagian tubuh manapun, menggunakan pengukuran PCT serial untuk memfasilitasi penghentian awal pengobatan antimikroba menunjukkan pengurangan penggunaan antimikroba di antara pasien yang diacak untuk manajemen berbasis PCT dibandingkan dengan kontrol, tanpa mempengaruhi kelangsungan hidup pasien.²⁸

2.5 Karakteristik Mikroorganisme pada Pasien Sepsis

Penelitian survei pada 14.414 pasien di 1.265 ICU di seluruh dunia menunjukkan bahwa sebanyak 62% dari isolat mikroba adalah bakteri Gram- negatif, kebalikan dari pola yang terlihat pada penelitian sebelumnya, di mana bakteri Gram-positif mendominasi.²⁹ Penelitian pada peritonitis tersier yang merupakan bagian dari pasien sakit kritis kronis berhubungan dengan bakteri aerob Gram negatif (misalnya, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*), anaerob enterik, bakteri Gram-positif (misalnya, spesies koagulase-negatif, *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin, dan *Enterococcus*), dan spesies *Candida*.³⁰



Gambar 3. Patogen yang berhubungan dengan sakit kritis.³⁰

Prokalsitonin adalah suatu prekursor hormon kalsitonin. Diproduksi oleh gen *CALC-1* yang berlokasi pada kromosom 11, mRNA ditranslasikan menjadi preprokalsitonin yang akan dimodifikasi menjadi deretan asam amino.^{28,34} Prokalsitonin terdiri dari 116 protein asam amino dengan besar molekul 13 kDA. Prokalsitonin diproduksi di sel-sel neuroendrokin kelenjar tiroid, paru dan pankreas. Bentuk prokalsitonin terdiri dari tiga jenis molekul sebagai suatu prohormon, yaitu kalsitonin (32 asam amino), kalsin (21 asam amino), dan suatu fragmen *N-terminal* yang bernama aminoprokalsitonin (57 asam amino).³⁰

Sekitar 40 triliun mikroorganisme berada di dalam usus.⁹ Saluran pencernaan individu yang sehat didominasi oleh Firmicutes (termasuk *Lactobacillus*) dan *Bacteroides* (total >98%), dengan bakteri yang lebih kecil proporsi yang dibentuk oleh *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucobacteria* dan *Fusobacteria*. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi keragaman dan proporsi relatif spesies bakteri yang berbeda dalam usus. Makanan adalah sumber energi bagi mikroba usus. Perubahan jenis makanan yang dicerna, termasuk jumlah mikronutrien seperti polifenol, dapat memodulasi ekosistem usus dalam satu atau dua hari.⁸ Mikrobioma sangat berubah di beberapa keadaan penyakit. Gangguan tersebut terutama terlihat di unit perawatan intensif (ICU), di mana usus telah lama dihipotesiskan sebagai motor dari sepsis. Pasien sepsis mengalami penurunan kesehatan yang cepat mempromosikan organisme dan pertumbuhan berlebih dari pathogen. Firmicutes gram positif dan *Bacteroidetes* gram negatif menurun, seperti halnya *Faecalibacterium*, organisme antiinflamasi. Sebaliknya, patogen seperti

Enterobacter dan Staphylococcus meningkat, dan ada peningkatan relatif pada Proteobacteria.⁹ Mikrobiota pasien ICU memiliki peningkatan kelimpahan mikroba yang terkait erat dengan peradangan, seperti spesies Parabacteroides, Fusobacterium, dan Bilophila..³¹

Tabel 1. Kelompok patogen yang paling umum menurut dugaan sumber infeksi.³²

	Urin	Respirasi	Intra Abdominal	Kateter Intravascular
Community Acquired	Enterobacterales <i>Enterococcus</i> <i>sp. P.</i> <i>aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ++ <i>Legionella Sp.</i> Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> <i>H. Influenza</i>	Enterobacterales <i>Enterococcus sp</i> <i>Candida sp.</i> Anaerobes Polymicrobial	Coagulase neg. Staphylococci <i>S. aureus</i> Enterobacterales
Hospital Acquired	Enterobacterales <i>Candida sp.</i> <i>P. aeruginosa</i> Acinetobacter <i>sp</i>	Enterobacterales <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Acinetobacter <i>sp.</i>	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> Enterococcus <i>sp.</i> <i>Candida sp.</i> Anaerobes Polymicrobial	Enterobacterales <i>S. aureus</i> Coagulase neg. Staphylococci <i>P. aeruginosa</i> Acinetobacter <i>sp.</i>

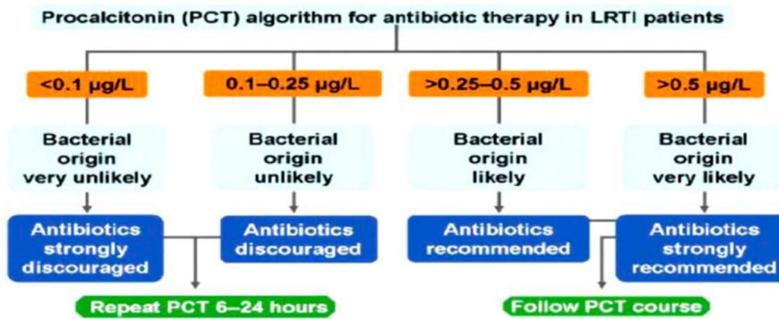
Keterangan: Menjelaskan patogen yang paling umum. Daftar yang tidak lengkap. ++ Sangat dominan. Pada pasien dengan penyakit pernapasan kronis dan pasien dengan kateter menetap jangka panjang untuk sumber pernapasan dan urin, masing- masing. Legionella sp. tidak menyebabkan BSI tetapi harus dimasukkan dalam infeksi pernapasan yang didapat dari masyarakat yang parah.³²

Cut-off prokalsitonin adalah suatu indikator dalam menentukan apakah seseorang dalam resiko rendah maupun tinggi mengalami sepsis. *Cut-off* prokalsitonin juga dapat digunakan sebagai indikator dalam pemberian antibiotik. Pada keadaan normal kadar PCT dalam darah <1 ng/ml, berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal prokalsitonin pada

individu sehat yang tidak terinfeksi adalah 0.033 ± 0.003 ng/ml. Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar PCT selalu >2 ng/ml sedangkan pada infeksi virus kadar PCT $<0,5$ ng/ml.³⁰

Kadar prokalsitonin dalam darah tidak akan menunjukkan peningkatan yang berarti, jika yang terjadi hanya inflamasi sistemik. Nilai *cut-off* berdasarkan hal ini dapat digunakan untuk membedakan antara sepsis, *severe sepsis*, *septic shock*, maupun bukan sepsis. Kriteria ini dapat dilihat pada kriteria CCP/SCCM.³⁰

Pada studi ProHOSP kadar PCT yang dapat digunakan sebagai indikator dalam menentukan pemberian antibiotik dalam kasus infeksi.³⁰



Gambar 4. Studi ProHOSP

Pembagian kategori yang digunakan adalah infeksi sangat bukan bakteri (PCT $<0,1$ ng/ml), infeksi bukan bakteri (PCT $0,1-0,25$ ng/ml), infeksi bakteri (PCT $>0,25-0,5$ ng/ml), dan infeksi yang benar-benar disebabkan oleh bakteri (PCT $>0,5$ ng/ml). Pada infeksi yang bukan disebabkan oleh bakteri, antibiotik tidak disarankan diberikan. Kadar prokalsitonin akan diulang dalam waktu 6-24 jam setelah pemeriksaan pertama sebagai *follow up*. Pada infeksi bakterial disarankan pemberian antibiotik, dengan mengikuti kadar PCT setelah pemberian antibiotik.³⁰

Infeksi nosokomial, yang sering disebabkan oleh mikroorganisme multidrug resistant bacteria (MDR), lebih sering terjadi di ICU daripada di departemen lain. Sejumlah besar studi observasional mengidentifikasi banyak faktor risiko independen untuk terjadinya infeksi oleh bakteri MDR di antara pasien ICU yaitu akses vena sentral, kateterisasi arteri pulmonalis, profilaksis ulkus stres, kateterisasi urin, ventilasi mekanis, trauma, lama rawat di ICU dan,

sebagian besar, riwayat infeksi atau kolonisasi sebelumnya oleh mikroorganisme MDR. *Acinetobacter baumannii* sering menjadi penyebab infeksi didapat nosokomial pada pasien sakit kritis. Mikroorganisme tersebut merupakan organisme ketiga yang bertanggung jawab untuk pneumonia yang didapat dari ventilator di ICU Eropa, setelah *S. Aureus* dan *P. aeruginosa*.³³

Penelitian pada 195 kasus yang dirawat di ICU, dimana 165 kasus dikirim untuk kultur dan sensitivitas. Sebanyak 127 kasus memiliki pertumbuhan organisme, yang diuji pola sensitivitasnya dengan metode laboratorium standar, 40 kasus sisanya adalah kultur negatif. Di antara kasus kultur yang tumbuh, 100 sampel adalah gram negatif dan 46 adalah organisme gram positif dan 26 positif untuk pertumbuhan jamur. Isolat positif diperoleh dari sampel berikut: darah, sputum, urin, aspirasi *endothraqueal tube*, nanah, kateter, tinja, swab telinga, dan swab vagina. *Coagulase negative Staphylococcus* adalah isolat yang paling sering dari kultur darah, *E. coli* dan pertumbuhan jamur dari kultur urin, dan *Klebsiella* dan *Acinetobacter* dari sekresi *endothraqueal tube*.³⁴ Infeksi aliran darah pada pasien unit perawatan intensif dikultur dan dievaluasi untuk pola kerentanan antimikroba diperoleh hasil bahwa sebanyak 22,78% kultur darah positif dan menghasilkan pertumbuhan mikroba dengan 14,88% memiliki pertumbuhan mono- mikroba. Bakteri gram negatif menyumbang 45,2% kasus, dengan *Escherichia coli* menjadi bakteri yang paling banyak ditemukan. Gram positif menyumbang 43,9% dengan *Staphylococci haemolyticus* yang paling ditemukan dan 10,9% adalah isolat jamur.³⁵

Bakteri patogen di ICU perawatan tersier Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Indonesia menunjukkan bahwa isolat yang paling dominan adalah *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (26,5%) diikuti oleh *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (15,3%) dan *Staphylococcus epidermidis* (14,9%).³⁶ Pola mikroba dan sensitivitas antibiotik pada pasien yang dirawat dengan ventilator di ICU RSUP Sanglah Denpasar diperoleh 18 spesies bakteri yang berbeda dengan tiga mikroorganisme yang paling umum adalah *Pseudomonas aeruginosa* (22,2%), *Acinetobacter baumannii* (20%), dan *Klebsiella pneumoniae* (17,3%).³⁷

Penelitian di rumah sakit di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2015 hingga 2018, dari 77.752 pasien rawat inap, 8.341 (10,7%) memiliki setidaknya satu kultur darah yang diambil diperoleh hasil bahwa di antara pasien dengan infeksi aliran darah yang dikonfirmasi secara bakteriologis, proporsi pasien dengan resistensi antimikroba sebesar 78% untuk

Escherichia coli yang resisten sefalosporin generasi ketiga, 4% untuk 3GCR plus carbapenem resisten *E. coli*, 56% untuk 3GCR *Klebsiella pneumoniae*, 25% untuk 3GCR plus *K. pneumoniae* resisten carbapenem, 51% untuk *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin, 48 % untuk *Acinetobacter spp.* yang tahan karbapenem, dan 19% untuk *Pseudomonas aeruginosa* yang tahan karbapenem.³⁸

2.6 Mortalitas di ICU

Penelitian dilakukan untuk meneliti mortalitas 28 hari pada pasien setelah masuk ICU, penggunaan alat ventilator dan obat vasoaktif (termasuk norepinefrin, epinefrin, dopamin, dobutamin, fenilefrin, dan vasopresin) selama pasien tinggal di rumah sakit, dan lama rawat inap dan ICU. Sebanyak 2.071 pasien meninggal dalam 28 hari setelah masuk ICU, dan angka mortalitas 28 hari adalah 16,32%.³⁹ Sebanyak 455 strain diisolasi dari 432 sampel kultur asites. Bakteri gram negatif, bakteri gram positif, dan jamur menyebabkan masing-masing 52,3%; 45,5%; dan 2,2% dari infeksi askitis spontan. Prevalensi *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin adalah 1,1%. Cefotaxime, cefepime, aztreonam, dan amikasin direkomendasikan sebagai agen antibiotik lini pertama untuk infeksi bakteri gram negatif non-MDR; piperacillin/tazobactam dan carbapenems untuk bakteri gram negatif MDR; dan vankomisin atau linezolid untuk infeksi bakteri gram positif, terlepas dari status resistensi obat. Hari rawat inap di rumah sakit sebelum SAI, perdarahan saluran cerna bagian atas, jumlah sel darah putih, alanin aminotransferase, konsentrasi kreatinin serum, bilirubin total, dan rasio normalisasi internasional sebagai prediktor independen utama dari mortalitas 28 hari.⁴⁰

Insiden bakteri patogen gram-negatif multidrug-resistant (MDR) meningkat di rumah sakit dan khususnya di ICU. Dalam penelitian review pada 10 penelitian menunjukkan bahwa adanya resistensi antimikroba tidak berhubungan dengan peningkatan mortalitas; sebaliknya, dalam penelitian lain ditemukan dampak yang signifikan dari resistensi antibiotik terhadap kematian, meskipun terkadang dimediasi oleh pengobatan antimikroba yang tidak tepat.⁴¹ Penelitian di rumah sakit di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2015 hingga 2018, dari 77.752 pasien rawat inap, 8.341 (10,7%) memiliki setidaknya satu kultur darah yang diambil diperoleh hasil bahwa di antara pasien dengan infeksi aliran darah yang dikonfirmasi secara bakteriologis, proporsi pasien dengan resistensi antimikroba sebesar 78% untuk *Escherichia coli* yang resisten sefalosporin generasi ketiga, 4% untuk 3GCR plus carbapenem resisten *E. coli*, 56% untuk 3GCR *Klebsiella pneumoniae*, 25% untuk 3GCR plus *K.*

pneumoniae resisten carbapenem, 51% untuk *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin, 48 % untuk *Acinetobacter* spp. yang tahan karbapenem, dan 19% untuk *Pseudomonas aeruginosa* yang tahan karbapenem. Mortalitas pada pasien dengan resistensi antimikrobia sebesar 49,7%.⁴² Penelitian pada pasien bedah kritis dari 2011 hingga 2014 yang memiliki Enterobacteriaceae yang resisten terhadap karbapenem, MDR *P. aeruginosa*, atau MDR *Acinetobacter* spp. terdapat 33,9% meninggal sebelum dipulangkan. Infeksi MDR Gram-negatif berhubungan dengan mortalitas di rumah sakit yang signifikan di antara pasien bedah yang sakit kritis.⁴³

Keparahan infeksi menyebabkan tingkat mortalitas yang lebih tinggi. Faktor lain yang berkaitan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi termasuk faktor mikrobiologi seperti adanya infeksi nosokomial dan terkait perawatan kesehatan yang sering, dan organisme yang resistan terhadap obat. Meskipun beberapa faktor risiko kematian yang tinggi pada pasien sepsis, terapi antimikroba empiris dosis pertama yang tidak tepat masih secara signifikan meningkatkan 6,7% dari angka mortalitas. Terapi antimikroba empiris yang tidak tepat terjadi pada sekitar 29,7% pasien bakteremia septik, dan berhubungan dengan 75% angka kematian.⁴⁴