

TESIS

**HUBUNGAN KLIRENS PROKALSTONIN TERHADAP MORTALITAS PADA
PASIEN SEPSIS YANG DITERAPI ANTIBIOTIK SESUAI KULTUR DI
PERAWATAN INTENSIF**

*Relationship of Procalcitonin Clearance to Mortality in Septic Patients Those treated with
antibiotics according to culture in intensive*



FRADITA YUDIASTRI YUNUS GUZASIAH C135182001

**DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN MANAJEMEN
NYERI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023

**HUBUNGAN KLIRENS PROKALSITONIN TERHADAP MORTALITAS PADA
PASIEN SEPSIS YANG DITERAPI ANTIBIOTIK SESUAI KULTUR DI
PERAWATAN INTENSIF**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan

FRADITA YUDIASTRI YUNUS GUZASIAH

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

**PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI, TERAPI INTENSIF, DAN MANAJEMEN
NYERI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR 2023

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

HUBUNGAN KLIRENS PROKALSITONIN TERHADAP MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS YANG DITERAPI ANTIBIOTIK SESUAI KULTUR DI PERAWATAN INTENSIF

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Fradita Yudiasri Yunus Guzasia
Nomor Pokok : C1351812001

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 16 Juni 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Haizah Nurdip, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201404 2 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Faisal Muchtar Sp.An-KIC
NIP. 19770813 200812 1 002

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haizah Nurdip, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fradita Yudiastri Yunus Guzasih

NIM : C135182001

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 atay 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, 24 Juli 2023

Yang membuat pernyataan



Fradita Yudiastri Yunus Guzasih

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“HUBUNGAN KLIRENS PROKALSITONIN TERHADAP MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS YANG DITERAPI ANTIBIOTIK SESUAI KULTUR DI PERAWATAN INTENSIF”**

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Kepada Dr. dr. Haizah Nurdin M.Kes Sp.An-KIC selaku pembimbing I dan Dr. dr. Faisal Muchtar Sp.An-KIC selaku pembimbing II dan Bapak dr. Firdaus Hamid Ph.D Sp.selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Kepada DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV, Bapak dr. Ari Santri P Sp.An-KIC, dan Bapak dr. Muhammad Rum, Sp.An-KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.

6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anastesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, 24 Juli 2023

Peneliti

Fradita Yudiasri Yunus Guzasiah

Abstrak

Latar belakang: Pemaikain antibiotik secara rasional pada pasien sepsis telah menjadi prioritas internasional untuk mengurangi resiko kejadian resisten obat antibiotik dan mengurangi angka mortalitas. Pola biakan kuman dan sensitivitas antibiotik dalam rumah sakit penting untuk diketahui, sehingga kita dapat mengidentifikasi bakteri yang resisten terhadap antibiotik, khususnya bakteri yang didapatkan oleh pasien dari rumah sakit akibat infeksi nasokomial. Penggunaan antibiotik secara rasional berdasarkan hasil kultur dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas pada pasien sepsis. Selain itu, biomarker infeksi bakteri pada pasien sepsis yaitu prokalsitonin juga dapat menjadi penanda keberhasilan terapi antibiotik. Dimana penurunan kadar prokalsitonin dalam darah yang dinilai sebagai klirens prokalsitonin menjadi tolak ukur keberhasilan antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan klrens prokalsitonin terhadap mortalitas pada pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur di Instalasi Perawatan Intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan retrospektif dengan desain cross-sectional. Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data pasien sepsis yang diterapi antibiotik sesuai kultur kemudian mengambil data perubahan kadar prokalsitonin hari pertama dan 72 jam setelah diberikan antibiotik sesuai kultur dengan data pasien sejak Januari 2018 - Januari 2022. Pasien dikelompokkan klirens prokalsitonin $< 70\%$ dan $\geq 70\%$ dan dihubungkan dengan kelompok hidup dan meninggal.

Hasil: Pola bakteri dari biakan kultur pada pasien sepsis yang di rawat di Instalasi Perawatan Intensif ditemukan bakteri Gram negatif dengan temuan bakteri paling banyak *Burkholderia cepacia* (37,93%) diikuti *Acinetobacter baumannii* (24,14%) dan *Klebsiella pneumoniae* (10,34%). Sensitivitas antibiotik tertinggi didapatkan pada antibiotik tigecycline sebesar 88,89 %. Pada pasien sepsis yang diterapi antibiotik sesuai kultur, didapatkan pasien dengan klirens prokalsitonin $\geq 70\%$ sebanyak 68 orang (58,6%), sedangkan pasien dengan klirens prokalsitonin $< 70\%$ sebanyak 48 orang (41,4%). Mortalitas 28 hari pada pasien dengan klirens prokalsitonin $< 70\%$ lebih tinggi (32 orang = 66,7 %) dibandingkan pasien dengan klirens prokalsitonin $\geq 70\%$ 32 orang = (47,1 %)

Dengan uji Chi-square didapatkan hubungan signifikan antara klirens prokalsitonin $< 70\%$ terhadap luaran mortalitas 28 hari pada pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur ($p < 0,05$)

Simpulan: Klirens prokalsitonin $< 70\%$ dapat menjadi prediktor mortalitas 28 hari pada pasien sepsis yang mendapatkan antibiotik sesuai kultur

Kata kunci: Sepsis, pola bakteri, bakteri gram negatif, sensitifitas dan resistensi antibiotik, klirens prokalsitonin, mortalitas

Abstract

Background: Rational use of antibiotics in septic patients has become an international priority to reduce the risk of developing antibiotic drug resistance and reduce mortality. Bacterial culture patterns and antibiotic sensitivity in hospitals are important to know, so that we can identify bacteria that are resistant to antibiotics, especially bacteria obtained by patients from hospitals due to nosocomial infections. Rational use of antibiotics based on culture results and bacterial sensitivity to antibiotics is expected to reduce mortality in septic patients. In addition, a biomarker of bacterial infection in sepsis patients, namely procalcitonin, can also be a marker of the success of antibiotic therapy. Where the decrease in procalcitonin levels in the blood which is assessed as procalcitonin clearance is a measure of the success of antibiotics. This study aims to determine the relationship between procalcitonin clearance and mortality in sepsis patients who are given antibiotics according to culture at the Intensive Care Unit of Dr. Wahidin Sudirohusodo

Method: This study uses an analytic observational research design with a retrospective approach with a cross-sectional design. This study was conducted by collecting data on sepsis patients who were treated with culture-specific antibiotics and then collecting data on changes in procalcitonin levels on the first day and 72 hours after being given antibiotics according to culture with patient data from January 2018 - January 2022. Patients were grouped with procalcitonin clearance $< 70\%$ and $\geq 70\%$, and associated with survival and mortality groups

Results: Bacterial patterns of culture in sepsis patients treated in the Intensive Care Installation found Gram negative bacteria with the most bacterial findings being *Burkholderia cepacia* (37.93%) followed by *Acinetobacter baumannii* (24.14%) and *Klebsiella pneumoniae* (10.34%) . The highest antibiotic sensitivity was found in tigecycline at 88.89%. In sepsis patients who were treated with antibiotics according to culture, there were 68 patients (58.6%) with procalcitonin clearance $\geq 70\%$, while 48 patients (41.4%) had procalcitonin clearance $< 70\%$. 28-day mortality in patients with procalcitonin clearance $< 70\%$ higher (32 people = 66.7%) than patients with procalcitonin clearance $\geq 70\%$ 32 people = (47.1%)

Using the Chi-square test, a significant association was found between procalcitonin clearance $< 70\%$ and 28-day mortality in septic patients who were given antibiotics according to culture ($p < 0.05$).

Result Procalcitonin clearance $< 70\%$ can be a predictor of 28-day mortality in septic patients receiving culture-according antibiotics

Keyword: Sepsis, bacterial patterns, gram negative bacteria, antibiotic sensitivity and resistance, procalcitonin clearance, mortality

DAFTAR ISI

DAFTAR	ISI
.....	ii
BAB I <u>PENDAHULUAN</u>	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Sepsis	4
2.1.1 Pengertian sepsis	4
2.1.2 Insiden Sepsis	5
2.2. Infeksi pada pasien sepsis di ICU	5
2.2.1 Etiologi infeksi pasien Sepsis	5
2.2.2 Diagnosis Sepsis	10
2.2.3 Penatalaksanaan Infeksi di ICU	11
2.3. Karakteristik Mikroorganisme pada Pasien Sepsis	14
2.4. Antibiotik pada Pasien Sepsis	17
2.4.1 Penggunaan antibiotik pada pasien sepsis	17
2.4.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik pada pasien Sepsis	19
2.4.3 Sifat fisikokimia antibiotik	22
2.4.4 Pertimbangan dosis antibiotik	24
2.4.5 Efikasi antibiotik di ICU	27
2.4.6 Sensitivitas dan resistensi antibiotik di ICU	29
2.4.7 Keamanan antibiotik	32

2.5	Prokalsitonin penanda infeksi	32
2.6	Kematian di ICU	35
BAB III KERANGKA TEORI		38
BAB IV KERANGKA KONSEP		39
BAB V METODOLOGI PENELITIAN		40
5.1	Desain Penelitian	40
5.2	Tempat dan Waktu Penelitian	40
5.3	Populasi	40
5.4	Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	40
5.5	Kriteria Sampel	40
5.5.1	Kriteria Inklusi	40
5.5.2	Kriteria Eksklusi	40
5.6	Pengumpulan Data	41
5.7	Metode Kerja	41
5.8	Alokasi subyek	41
5.9	Alur penelitian	42
5.10	Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	43
5.11	Definisi Operasional & Kriteria Objektif	43
5.12	Pengolahan dan Analisa Data	43
5.13	Jadwal Penelitian	44
5.14	Personalia Penelitian	44
BAB VI HASIL PENELITIAN		45
6.1	Karakteristik subyek penelitian	45
6.2	Pola bakteri biakan kultur pasien sepsis	46
6.3	Sensitifitas antibiotik dari biakan kultur pasien sepsis	47
6.4	Kadar prokalsitonin pada pasien sepsis	49
6.5	Klirens prokalsitonin dan mortalitas pada pasien sepsis	49
6.6	Hubungan terapi antibiotik dengan klirens prokalsitonin pada	

pasien sepsis	50
6.7 Hubungan terapi antibiotik dengan mortalitas pada pasien sepsis	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
BAB VII PEMBAHASAN	53
7.1 Karakteristik subyek penelitian	53
7.2 Pola bakteri biakan kultur pasien sepsis	54
7.3 Sensitifitas antibiotik dari biakan kultur pasien sepsis	57
7.4 Kadar prokalsitonin pada pasien sepsis	59
7.5 Hubungan terapi antibiotik dengan klirens prokalsitonin pada pasien	60
7.6 Hubungan terapi antibiotik dengan mortalitas pada pasien sepsis .	61
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	64
8.1 Kesimpulan	64
8.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah sindrom klinis dengan angka kematian yang tinggi yang menunjukkan hubungan yang berbanding lurus dengan tingkat keparahan penyakit.¹ Insiden sepsis telah meningkat secara signifikan selama 30 tahun terakhir karena komorbid penyakit, penuaan, peningkatan penggunaan obat immunosupresif, dan strain bakteri resisten terhadap antibiotik yang tersebar luas yang menyebabkan infeksi.²

Dalam studi Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC III) termasuk 15.000 pasien ICU dari 88 negara, 65% pasien memiliki setidaknya 1 kultur mikrobiologi positif dengan patogen gram negatif yang paling umum (67%, n = 3540), termasuk spesies *Klebsiella*, *E. coli*, spesies *Pseudomonas*, *Enterobacteraceae*, *Proteus*, *Stenotrophomonas*, *Serratia* dan spesies *Acinetobacter*. Dari mikroorganisme gram positif (37%, n = 1946)—*S. aureus*, *S. pneumoniae*, dan *Enterococcus* adalah yang paling umum ditemukan. Angka infeksi dengan patogen resisten multidrug spesifik di ICU [*Enterococcus spp* yang resisten vankomisin (OR = 2.41), *Klebsiella spp* yang resisten terhadap antibiotik -laktam (OR = 1.29), spesies *Acinetobacter spp* yang resisten terhadap karbapenem (OR = 1.40)] secara independen terkait dengan risiko kematian dibandingkan dengan infeksi mikroorganisme lain.^{3,4,7}

Penelitian melaporkan bahwa terjadi peningkatan jumlah pasien sepsis yang membutuhkan pengobatan antibiotik namun banyak subkelompok pasien yang tidak membaik setelah pengobatan. Cakupan antibiotik yang tepat dan memadai sangat penting pada pasien dengan infeksi tetapi hal tersebut sulit dicapai karena

keterlambatan identifikasi mikroorganisme, dampak penyakit kritis pada farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) antimikroba, dan tingginya prevalensi strain bakteri resisten antimikroba.¹ Pengobatan pada pasien sepsis menggunakan antibiotik yang kurang sensitif akan menyebabkan terjadinya penyebaran infeksi, peningkatan morbiditas dan mortalitas dan menunda pemulihan sedangkan kesalahan penggunaan antibiotik akan menyebabkan resistensi antibiotik dan meningkatkan biaya pengobatan.²

Oleh karena itu, penatagunaan antibiotik telah menjadi prioritas internasional untuk mengurangi resiko kejadian resisten obat antibiotik dan rasionalisme penggunaan antibiotik.⁵ Studi biomarker untuk sepsis telah menjadi perhatian dan penelitian. Fitur yang paling penting dari biomarker adalah potensinya untuk mempengaruhi pengambilan keputusan klinis. Prokalsitonin adalah salah satu penanda yang sangat menjanjikan dalam mengidentifikasi sepsis, menilai keparahan penyakit dan memandu manajemen antibiotik.^{5,6}

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.⁶ Alasan mengapa PCT berguna dalam menyesuaikan aplikasi antibiotik untuk infeksi bakteri terutama karena spesifisitas dan sensitivitasnya dalam mengenali peradangan yang disebabkan oleh bakteri.⁷ Sehingga angka mortalitas yang terjadi di ICU berkaitan dengan tingkat kadar prokalsitonin yang tinggi dan berkelanjutan.^{6,7}

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah Bagaimana hubungan klirens prokalsitonin terhadap mortalitas 28 hari pada pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur di Instalasi Perawatan Intensi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan klirens prokalsitonin terhadap mortalitas 28 hari pada pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur di Instalasi Perawatan Intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pola bakteri dari biakan kultur pada pasien pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif
2. Mengetahui pola sensitivitas dan resistensi dari biakan kultur pada pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif
3. Mengetahui kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif
4. Mengetahui klirens prokalsitonin pada pasien pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif
5. Mengetahui tingkat mortalitas pada pasien pasien sepsis yang diberikan antibiotik sesuai kultur yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui terapi antibiotik sesuai kultur dan klirens prokalsitonin pada pasien sepsis yang dirawat di Instalasi Perawatan Intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
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 penggunaan antibiotik, klirens prokalsitonin dan mortalitas pada pasien sepsis di Instalasi Perawatan Intensif.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1 Pengertian sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Hal ini sesuai dengan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) 2016. Dalam praktek klinis, disfungsi organ terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)*, yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit yang > 10%.^{1,2}

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis tahun 2016, Sepsis didefinisikan sebagai suatu kejadian disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh (*host*) terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut minimal 2 poin dari skor SOFA secara keseluruhan untuk menunjukkan adanya infeksi.^{1,2,3}

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. Misalnya, sepsis dapat timbul dari banyak infeksi, yang disebabkan oleh banyak patogen yang berbeda dan mengakibatkan

pola cedera organ yang berbeda. 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.³

2.1.2 Insiden Sepsis

Sepsis menjadi masalah global oleh karena tingginya insiden, mortalitas dan biaya perawatan. Insiden sepsis di dunia diperkirakan 1,8 juta kasus pertahun, 25-38% diantaranya membutuhkan perawatan di ICU dan mortalitas 1.400 kasus perhari. Insiden di Eropa sekitar 90,4 kasus per 100.000 penduduk pertahun dan mortalitas 28-50%. Menurut konsensus *Centers for Disease Control World Health Organisation* (CDC-WHO), insiden sepsis di Amerika selama kurun waktu 22 tahun (1979-2000) sekitar 750.000 kasus rawat inap pertahun dan terjadi peningkatan 8,7% kasus pertahun yang menghabiskan biaya perawatan 16,7 juta pertahun.^{4,5,6}

Di Indonesia belum didapatkan data yang akurat tentang sepsis. Insiden sepsis di beberapa rumah sakit rujukan berkisar 15-37,2%, sedangkan mortalitas 37-80%. Di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dilaporkan insiden sepsis 25% dengan angka mortalitas 67,3%. Di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, jumlah kasus sepsis menunjukkan variasi dari tahun ke tahun, rerata jumlah kasus 3 tahun terakhir kurang lebih 275 pertahun (25,8%) dan angka mortalitas 72,9%.⁵

2.2. Infeksi pada pasien sepsis di ICU

2.2.1 Etiologi infeksi pasien Sepsis

Data Pusat Pengendalian Penyakit Amerika Serikat menunjukkan 55% dari semua pasien yang dirawat di rumah sakit menerima antibiotik selama di rumah sakit dan meningkat menjadi sekitar 70% pada pasien di ICU. Lebih dari 14.000 pasien di lebih dari 1.200 ICU sebanyak 51% pasien dianggap mengalami infeksi dan 71% menerima pengobatan antibiotik.⁴

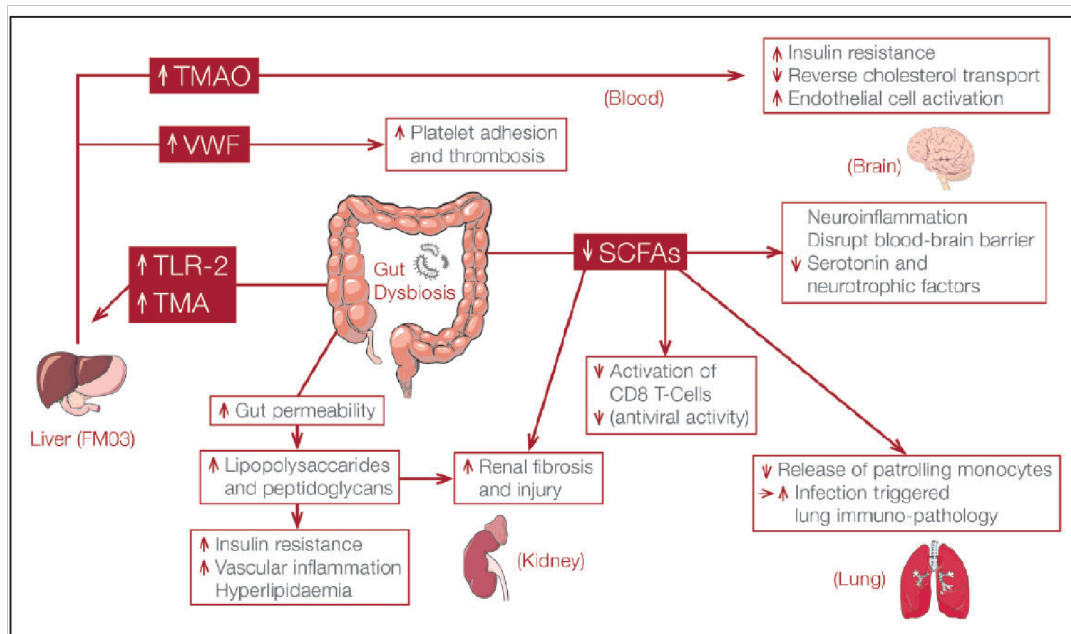
Pasien sakit kritis berhubungan dengan hilangnya mikroba komensal yang meningkatkan kesehatan secara normal, sehingga terjadi pertumbuhan berlebih dari bakteri patogen penyebab penyakit (disbiosis), yang pada gilirannya membuat pasien rentan terhadap infeksi yang didapat di rumah sakit, sepsis, dan kegagalan organ.⁵ Disbiosis merupakan pengurangan keanekaragaman mikrobiota, dan penggantian mikroba normal dengan mikroba non-komensal, patogen atau lebih ganas di saluran pencernaan yang berperan kausal dalam patogenesis banyak penyakit akut dan kronis.⁶ Mikrobioma pasien ICU diteliti pada sampel tinja, oral, dan kulit dari 115 pasien ICU campuran di empat pusat di Amerika Serikat dan Kanada menunjukkan bahwa terjadi disbiosis cepat dari sumber lingkungan yang tidak terduga setelah masuk ICU.⁵

Etiologi perubahan mikrobioma pada pasien sakit kritis bersifat multifaktorial. Salah satu penyebabnya yaitu perubahan yang disebabkan oleh keadaan sakit kritis serta efek samping yang tidak disengaja dari perawatan penyakit kritis (misalnya terapi antimikroba, opiat, penghambat pompa proton, dan pemberian makanan melalui selang).⁷ Selain itu telah dilaporkan bahwa penyebab infeksi pada pasien ICU yaitu karena penyakit infeksi menjadi salah satu alasan untuk masuk ICU dan selain itu disebabkan karena immunosupresi yang berhubungan dengan sakit kritis, jumlah dan

lama paparan penggunaan perangkat invasif yang digunakan untuk mendukung dan memantau pasien sakit kritis, keparahan penyakit pasien, peningkatan kontak pasien dengan petugas kesehatan, dan lama tinggal di rumah sakit juga menjadi faktor risiko infeksi pasien di ICU.^{2,8}

Hasil dari penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa disbiosis terkait dengan penyakit kardiovaskular dan metabolisme melalui perubahan pada metabolit turunan mikrobiota, termasuk trimetilamina-N-oksida dan asam lemak rantai pendek. Disbiosis dapat terjadi dalam beberapa jam setelah operasi atau timbulnya sakit kritis, bahkan tanpa pemberian antibiotik. Perubahan patologis pada mikrobiota ini dapat berkontribusi pada hasil klinis yang penting, termasuk infeksi bedah, kebocoran anastomosis usus, cedera ginjal akut, gagal pernapasan, dan cedera otak.⁶

Ada hubungan antara disbiosis usus dan disfungsi organ. Hubungan antara komensal normal pada usus manusia dan inang manusia yang sehat dikenal sebagai mutualisme. Inang menyediakan lingkungan yang kondusif, dan mikrobiota menyediakan nutrisi dan energi bagi inang dari makanan yang dicerna yang tidak dapat dipecah oleh enzim inang, serta menghasilkan molekul pensinyalan bioaktif metabolik yang dapat memengaruhi berbagai sistem organ, seperti saraf, hati, ginjal, kardiovaskular, pernapasan, imun dan sistem koagulasi (Gambar 4). Sejumlah metabolit yang diturunkan dari mikrobiota usus yang aktif secara biologis, termasuk trimetilamina-N-oksida (TMAO), racun uremik, asam lemak rantai pendek (SCFA), fitoestrogen, antosianin, asam empedu dan lipopolisakarida, telah terbukti memiliki efek substansial pada sistem organ yang berbeda.⁶

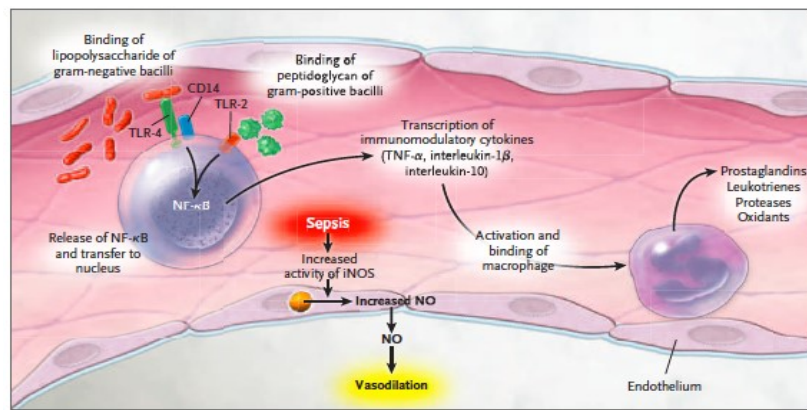


Gambar 1. Hubungan antara dysbiosis dan disfungsi organ

Dikutip dari: Ho KM, Kalgudi S, Corbett JM, Litton E. Gut microbiota in surgical and critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2020;48(3):179–95.

Infeksi pada sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, parasit, virus, atau benda asing yang masuk kedalam sistem sirkulasi. Selama periode 1979 – 2000 di Amerika Serikat angka sepsis terus meningkat sampai 13,7% per tahun. Dari hasil biakan kuman yang tumbuh, 52,1% gram positif, 37,5% gram negatif, 4,7% polimikrobial, 4,6% jamur, dan 1% bakteri anaerob. Hal ini ditunjukkan dari meningkatnya kasus MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) dari 29% menjadi 45%. Infeksi terutama terjadi pada saluran nafas (40-44%) diikuti oleh infeksi saluran genitourinarius (9-18%) dan infeksi intraabdominal (9-14%).^{1,3,7}

Patogenesis sepsis diawali dengan infeksi bakteri. Bakteri gram negatif memproduksi endotoksin yang disebut *lipopolysaccharide* (LPS) yang merupakan komponen pada permukaan bakteri, sedangkan bakteri gram positif memproduksi peptidoglikan. Lipopolisakarida akan dikenali oleh CD14. Signal LPS dimediasi oleh interaksinya dengan protein plasma fase akut yang dikenal dengan *LPSbinding protein* (LBP) yang akan mengikat LPS, beragregasi dan membawa LPS menuju CD14.^{5,6,8}



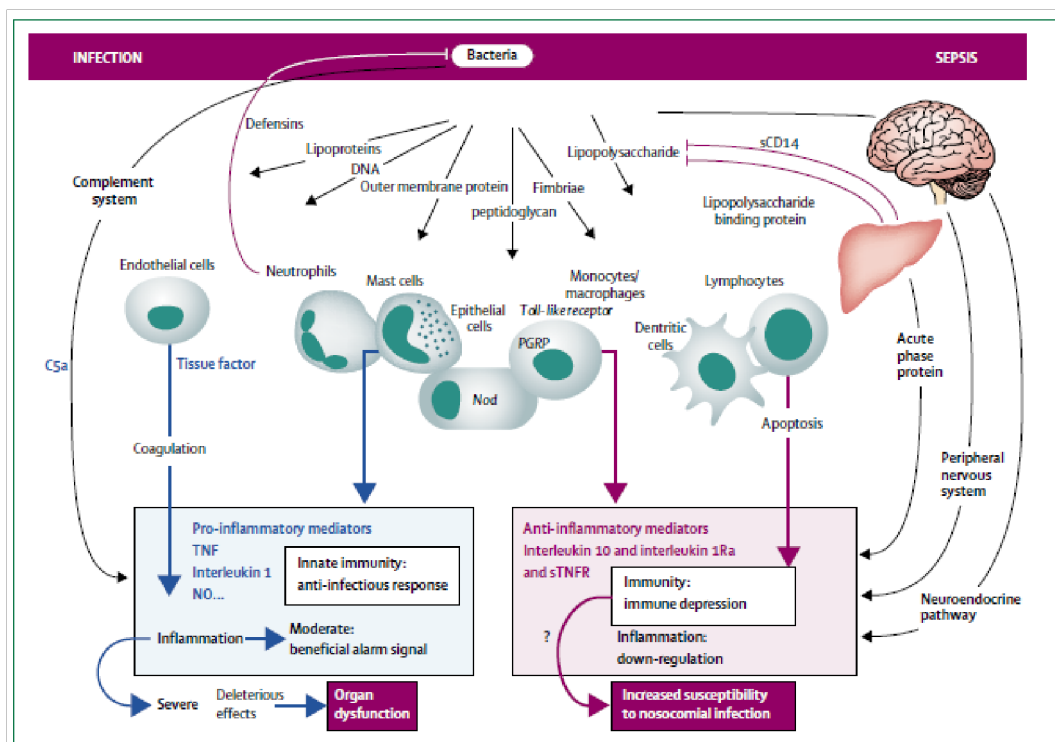
Gambar 2. Respon inflamasi pada sepsis

Dikutip dari :Annane D, Bellissant E, Cavailon JM. Septic Shoc. Lancet 2005; 365:63-78

Kompleks LPS-CD14 akan dibawa menuju permukaan *Toll like receptor 4* (TLR4) untuk signal intraseluler. TLR adalah reseptor pada permukaan sel yang mengenali komponen molekuler dari mikroorganisme. Pada fase awal dari infeksi, TLR mengaktifasi sistem imun bawaan dan menghancurkan patogen dari makrofag, *natural killer cells* dan sistem komplemen. Pada fase kedua, TLR mengaktifasi sistem imun didapat dengan mengaktifasi limfosit T dan B. Disini produksi sitokin berperan

penting. Makrofag dan monosit yang teraktivasi adalah sel utama yang menghasilkan sitokin, tetapi fibroblast, neutrofil dan sel endotel juga dapat menghasilkan sitokin.^{9,10}

Ikatan TLR dengan epitop pada mikroorganisme akan mengaktifkan *intracellular signal transduction pathway* yang mengaktifkan *cytosolic nuclear factor* kB (NFkB) yang meningkatkan transkripsi sitokin. Sitokin akan mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi molekul permukaan dan memperkuat adhesi neutrofil dan endotel di tempat infeksi. Sitokin juga mengaktifkan kaskade koagulasi. Selain itu endotel yang teraktivasi akan melepaskan *nitric oxide* (NO), suatu bahan vasodilator poten yang berperan pada syok sepsis.^{11,21}



Gambar 3. Respon Imun terhadap infeksi organisme

Dikutip dari: Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic Shoc. Lancet 2005; 365:63-78.

Sitokin dibedakan menjadi proinflamasi dan anti inflamasi, tergantung fungsinya. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 adalah sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam aktivasi awal dari respons inflamasi sistemik pada sepsis. TNF- α dan IL-1 diproduksi oleh monosit dan makrofag yang dapat menyebabkan perubahan hemodinamik sama seperti syok sepsis. TNF- α bekerja merangsang produksi molekul adhesi pada sel endotel serta sistem koagulasi dan komplemen sedangkan IL-1 β merangsang produksi IL-6, IL-8.^{5,11}

IL-10 adalah sitokin anti inflamasi utama yang menghambat produksi TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 serta menekan pelepasan radikal bebas, aktifitas NO dan produksi prostaglandin. Beberapa sel yang dapat memproduksi IL-10 adalah CD4, CD-8, makrofag, monosit, limfosit B, sel dendrit dan sel epitel. Pada syok sepsis, monosit merupakan sumber utama dari sitokin ini. IL-10 mengatur proliferasi sel T, sel B, sel NK, *antigen presenting cells* (APC), sel mast dan granulosit serta berperan dalam imun supresi sebagai stimulator imunitas bawaan dan imunitas TH2. Beberapa studi mendapatkan bahwa pada keadaan sepsis kadar sitokin IL-10 meningkat dan lebih meningkat lagi pada syok sepsis.¹¹

IL-6 merupakan sitokin anti inflamasi yang paling banyak diteliti pada sepsis dan paling sering ditemukan meningkat karena kadarnya meningkat lebih lama dibandingkan TNF- α dan IL-1 β . IL-6 mengatur diferensiasi dari sel limfosit B dan T, menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, dan respons yang adekuat dapat mengaktivasi HPA pada sakit kritis. IL-8 berfungsi mengaktifasi dan kemotaksis neutrofil ke tempat inflamasi. Konsentrasi tinggi dapat merangsang infiltrasi neutrofil, merusak endotel, kebocoran plasma dan cedera jaringan lokal. Hal sebaliknya yang

dapat terjadi berupa hambatan migrasi neutrofil apabila berada dalam sirkulasi, sehingga sitokin ini bersifat pro dan anti inflamasi.^{5,22,23}

2.2.2 Diagnosis Sepsis

Berbagai variabel dan alat klinis digunakan untuk skrining sepsis, seperti kriteria sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS), Tanda-tanda vital, tanda-tanda infeksi, Skor Kegagalan Organ Sekuensial cepat (qSOFA) atau kriteria Penilaian Kegagalan Organ Sekuensial (SOFA), Nasional Skor Peringatan Dini (NEWS), atau Skor Peringatan Dini yang Dimodifikasi (MEWS) .³

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 tidak merekomendasikan penggunaan qSOFA sebagai alat screening tunggal diagnosis pada pasien sepsis atau syok sepsis dibandingkan SIRS, NEWS atau MEWS. Skor qSOFA menggunakan 3 variabel untuk memprediksi kematian dan lama rawat yang dicurigai sepsis. qSOFA menyangkut penilaian: Tekanan darah sistolik <90 mmHg, pernafasan cepat > 22 kali/menit, dan penurunan kesadaran (GCS< 14).

Sejak saat itu banyak penelitian telah menyelidiki potensi penggunaan qSOFA sebagai alat skrining sepsis. Hasilnya bertentangan dengan kegunaannya. Penelitian telah menunjukkan bahwa qSOFA lebih spesifik tetapi kurang sensitif dibandingkan dengan memiliki dua dari empat kriteria SIRS untuk identifikasi dini disfungsi organ akibat infeksi.¹²

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FIO ₂ mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan nafas	<100 (13,3) dengan bantuan nafas
Koagulasi					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepar					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33- 101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiovaskuler					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg		Dopamine <5 atau dobutamine (semua dosis)	Dopamine 5.1-15 atau Epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1	Dopamine >15 atau epinefrin >0.1 atau norepinefrin >0,1
Sistem Saraf Pusat					
Skor GSC	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal					
Kreatinin, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Output urin, mL/d				<500	<200

Gambar 4. Skor SOFA/ *Sequential Organ Failure Assessment*

Dikutip dari: Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Annane D, Bernard G, Chiche J.

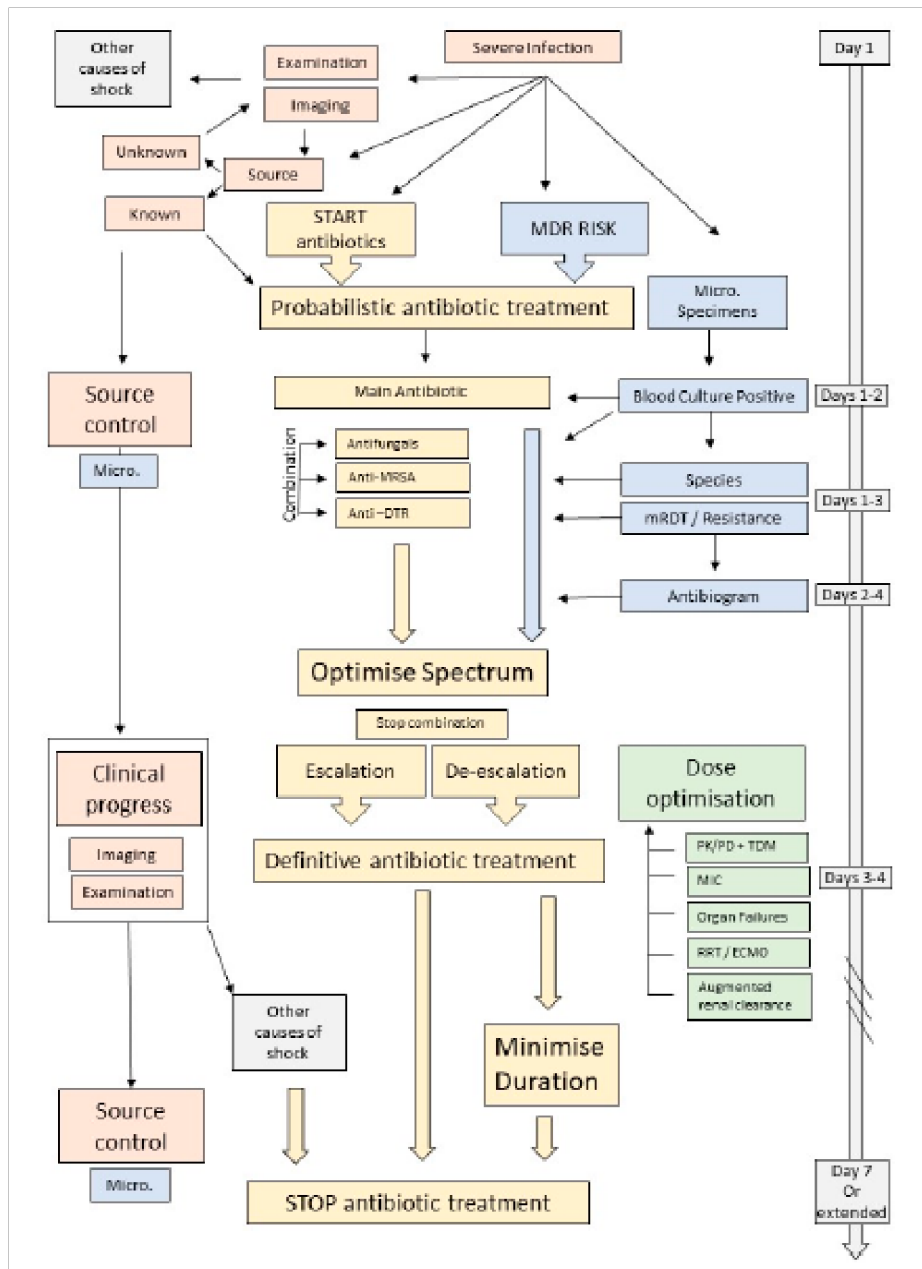
2.2.3 Penatalaksanaan Infeksi di ICU

Pasien sepsis di ICU pasti akan mendapat manfaat jika dilakukan identifikasi bakteri dengan tepat waktu dan pengobatan antimikroba yang efektif. Teknik diagnostik telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir dan memungkinkan identifikasi awal strain bakteri dalam beberapa kasus, tetapi teknik ini masih cukup mahal dan tidak tersedia di semua institusi. Selain itu, tingkat resistensi antimikroba yang semakin meningkat, terutama pada patogen Gramnegatif. Oleh karena itu, dokter ICU menggunakan terapi kombinasi untuk mengatasi resistensi, dengan konsekuensi

langsung meningkatkan resistensi lebih lanjut. Penggunaan antimikroba yang lebih tepat yang tersedia di ICU harus diupayakan, dan penyesuaian dosis dan dosis melalui farmakokinetik dan farmakodinamik menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan hasil dan mengurangi resistensi antimikroba.⁹

Dokter yang bekerja di ICU secara rutin dihadapkan pada dilema tentang cara terbaik untuk memberikan terapi antibiotik empiris yang paling tepat untuk pasien dan pada saat yang sama mendorong munculnya bakteri yang lebih resisten.⁸ Kekhawatiran ini didorong oleh penelitian yang menunjukkan bahwa terapi antibiotik yang tepat dan cepat mengurangi angka kematian dan dengan rekomendasi yang menganjurkan terapi kombinasi empiris yang menargetkan bakteri Gram-negatif, ada kekhawatiran tentang risiko infeksi *P. aeruginosa*. Adanya resistensi multi obat bakteri Gram-negatif membuat sangat membutuhkan antibiotik yang lebih baik dan lebih kuat dan sementara itu dilakukan penggunaan agen antibiotik dengan spektrum paling luas yang tersedia. Namun hal tersebut bukan merupakan satu-satunya cara, cara yang efektif dapat dilakukan dengan pendekatan inovatif untuk mengurangi kemungkinan kolonisasi dan infeksi berikutnya, sehingga mengurangi kebutuhan untuk menggunakan antibiotik yang dapat menyebabkan resistensi antibiotik ganda.¹⁰

Pasien sepsis sering lemah dan menderita paresis imun yang menjadi alasan awal pasien masuk ICU. Infeksi sekunder terutama sering terjadi pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi. Berikut ditinjau pentingnya spesimen mikrobiologi, waktu dan pilihan terapi antimikroba empiris, peran spektrum dan optimalisasi dosis, pentingnya kontrol sumber dan, akhirnya, strategi tatalaksana pasien sakit kritis.¹¹



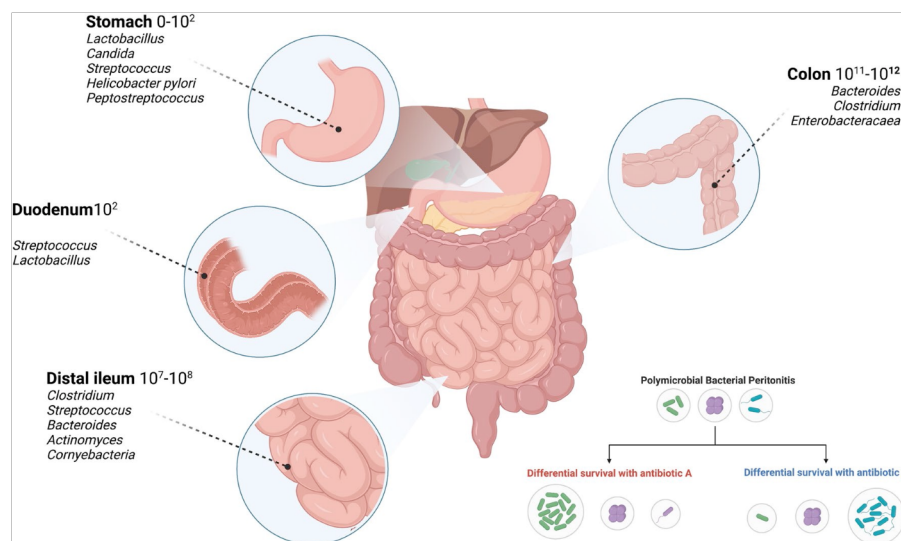
Gambar 5. Penatalaksanaan pasien ICU dengan infeksi aliran darah

Keterangan: mRDT = pengujian diagnostik cepat molekuler, Mikro. = spesimen mikrobiologi, MDR = resisten multiobat, DTR = resisten sulit diobati, MRSA = *Staphylococcus aureus* resisten methicillin.

Dikutip dari: Tabah A, Lipman J, Barbier F, Buetti N, Timsit JF. Use of antimicrobials for bloodstream Infections in the intensive care unit, a clinically oriented review. *Antibiotics*. 2022;11(3).

2.3. 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 Gramnegatif, kebalikan dari pola yang terlihat pada penelitian sebelumnya, di mana bakteri Gram-positif mendominasi.¹⁰ 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*.¹²



Gambar 6. Patogen yang berhubungan dengan sakit kritis

Dikutip dari: Bass GA, Dzierba AL, Taylor B, Lane-Fall M, Kaplan LJ. Tertiary peritonitis: considerations for complex team-based care. Eur J Trauma Emerg Surg [Internet]. 2022;48(2):811–25.

Sekitar 40 triliun mikroorganisme berada di dalam usus.⁷ 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.⁶ 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 patogen. 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*.⁷ Mikrobiota pasien ICU memiliki peningkatan kelimpahan mikroba yang terkait erat dengan peradangan, seperti spesies *Parabacteroides*, *Fusobacterium*, dan *Bilophila*.¹³

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

Urin	Respirasi	Intra- Abdominal	Kateter Intravaskular
------	-----------	---------------------	--------------------------

Community Acquired	Enterobacterales <i>Enterococcus sp.</i> <i>P. 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> <i>Acinetobacter sp.</i>	Enterobacterales <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter sp.</i>	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> Enterococcus sp. <i>Candida sp.</i> Anaerobes Polymicrobial	Enterobacterales <i>S. aureus</i> Coagulase neg. Staphylococci <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter 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.

Dikutip dari: Tabah A, Lipman J, Barbier F, Buetti N, Timsit JF. Use of antimicrobials for bloodstream Infections in the intensive care unit, a clinically oriented review. *Antibiotics*. 2022;11(3).

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*.¹⁴

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*.⁸ 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 monomikroba. 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.¹⁵

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%).¹⁶ 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%).¹⁷

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 antimikrobia 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.⁴⁹

2.4. Antibiotik pada Pasien Sepsis

2.4.1 Penggunaan antibiotik pada pasien sepsis

Penatagunaan antibiotik merupakan pemberian obat yang tepat pada waktu yang tepat dan dosis yang tepat untuk kuman yang tepat untuk durasi yang tepat. Penatagunaan antibiotik harus dianggap sebagai kompetensi inti dari praktisi pasien dengan sepsis. Penatagunaan antibiotik harus mengatasi ketakutan akan pengobatan empiris yang tidak memadai pada pasien sakit kritis agar efektif. Efek merugikan dari pengobatan antibiotik yang berlebihan pada masing-masing pasien membutuhkan penekanan yang lebih besar. Program penatagunaan antibiotik harus memastikan bahwa meningkatkan penggunaan antibiotik secara keseluruhan, tidak hanya mengurangi biaya antibiotik atau meningkatkan deskalasi. Pendekatan individual untuk terapi antibiotik diperlukan.¹⁸

Prinsip penggunaan antibiotik yang bijak di ICU yaitu¹⁹

1. Mengambil kultur sebelum pemberian antibiotik bila memungkinkan
2. Mengambil kultur dari dua tempat berbeda, bukan dari akses intravena
3. Waktu pengambilan kultur darah saat demam bukan hal penting

4. Tidak menunda pemberian antibiotik
5. Memastikan dosis awal adekuat
6. *Under-dosing* harus dihindari
7. Menggunakan monoterapi bila memungkinkan (kendali mutu, kendali biaya)
8. Apabila hasil kultur mikrobiologi menunjukkan penurunan kepekaan di pertimbangkan apakah secara klinis antibiotik bekerja. Jika secara klinis bekerja dilanjutkan walaupun tidak cocok dengan bukti laboratorium. Sensitivitas *in vitro* tidak selalu memprediksi efek *in vivo*
9. Durasi pemberian lebih pendek (misal 7-10 hari) mungkin memberi luaran yang sama dengan pemberian standar 2 minggu. Selalu diskusikan dengan tim pada kasus yang meragukan.
10. Memahami farmakokinetik dan farmakodinamik antimikroba
Mertimbangkan penetrasi ke jaringan dan penyesuaian dosis bila diperkirakan ada perubahan klirens
11. Membatasi penggunaan untuk tujuan profilaksis untuk situasi yang tepat
12. Mempertimbangkan penyebab inflamasi non-infeksi (kondisi yang menyerupai sepsis seringkali terjadi)
13. Mengikuti aturan pengendalian infeksi
14. Menjalankan program penatagunaan antibiotik di ICU.

Antibiotik memiliki efek yang cepat dan berpotensi bertahan lama pada mikrobiota.⁶ Antibiotik mewakili setidaknya 30% dari pengeluaran obat rumah sakit perawatan akut. Antibiotik diresepkan untuk 20 - 50% pasien rawat inap dan sebagian besar pasien di ICU. Antibiotik rentan terhadap penyalahgunaan dimana sebanyak 22 - 65% dari resep tidak diindikasikan atau tidak memadai untuk mengobati infeksi. Dalam

penelitian terbaru yang mengukur konsentrasi antibiotik β -laktam serum pada pasien di ICU, ditemukan bahwa hampir tiga perempat resep antibiotik perlu diubah untuk mencapai target terapeutik (konsentrasi plasma terlalu rendah) tanpa toksisitas (konsentrasi plasma terlalu tinggi). Alasan ketidaktepatan dosis di ICU, selain dari bobot pasien, melibatkan perubahan patofisiologis yang berbeda yang terjadi pada pasien ICU dan manajemennya. Perubahan utama berkaitan dengan konsentrasi antibiotik yaitu:

1. peningkatan volume distribusi obat;
2. peningkatan curah jantung;
3. peningkatan aliran darah hati dan ginjal (dan karenanya meningkatkan metabolisme dan ekskresi); dan
4. kadar protein serum yang rendah, dan karenanya mengubah pengikatan protein obat.

Perubahan tersebut sering menyebabkan konsentrasi subterapeutik. Kondisi tersebut lebih diperparah oleh fakta bahwa pasien ICU sering mengalami disfungsi ginjal dan memerlukan terapi penggantian ginjal (renal replacement therapy/RRT), yang selanjutnya memperumit konsentrasi antibiotik serum yang dihasilkan. Pemahaman yang lebih baik tentang dosis antibiotik pada orang yang sakit kritis akan sangat membantu meningkatkan keberhasilan terapi.²⁰

2.4.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik pada pasien Sepsis

Farmakokinetik berkaitan dengan perjalanan waktu penyerapan obat, distribusi, metabolisme, dan ekskresi sementara farmakodinamik melibatkan hubungan antara konsentrasi obat dan efeknya termasuk toksisitas. Setiap antibiotik memiliki profil

farmakokinetiknya melalui masing-masing kelas antibiotik memiliki sifat kelas-spesifiknya juga. Setiap kelas antimikroba memiliki profil farmakodinamik yang berbeda berdasarkan karakteristik penghambatan yang berbeda pada bakteri. Rejimen dosis individual menggunakan farmakokinetik dan karakteristik farmakodinamik yang diketahui penting untuk mengoptimalkan hasil pasien dan meminimalkan resistensi antimikroba. Profil farmakokinetik berubah dari waktu ke waktu pada pasien sakit kritis, memerlukan pertimbangan ulang berkala dari rejimen dosis.²¹

Faktor-faktor yang menentukan metabolisme dan efek antibiotik termasuk karakteristik antibiotik dasar seperti lipofilik atau hidrofilik, status pasien seperti status volume dan fungsi organ akhir dan perubahan karakteristik patofisiologis, yaitu inflamasi sistemik dan hemodinamik. Antibiotik hidrofilik memiliki volume distribusi yang rendah, terutama bersihan ginjal dan penetrasi intraseluler yang rendah dibandingkan dengan antibiotik lipofilik.²¹

Pada pasien perawatan intensif, perubahan patofisiologi sering terjadi dan dapat mempengaruhi perubahan waktu konsentrasi obat. Oleh karena itu, pengaruh perubahan fisiologi pada farmakokinetik dan rekomendasi untuk meningkatkan strategi pemberian dosis antibiotik pada pasien sepsis disajikan pada Tabel 2.²²

Tabel 2. Perubahan fisiologi pada farmakokinetik antibiotik pasien sakit kritis

Fisiologi	Efek pada farmakokinetik	Efek obat	Dosis rekomendasi
Volume intravaskular turun	$C_{maksimal}$ naik	Toksisitas	Waktu infus naik

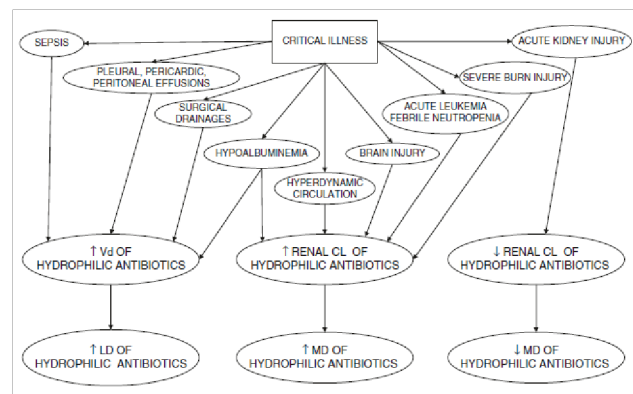
Kebocoran kapiler meningkat	$C_{maksimal}$ turun; V_d naik	Kegagalan terapi	Loading dosis naik; mempertahankan dosis harian
Fungsi meningkat	organ CL naik	Kegagalan terapi	Dosis harian naik
Fungsi turun	organ CL turun	Toksisitas	Mempertahankan dosis awal; dosis harian turun
Respon stres	Pengikatan AAG naik	Kegagalan terapi	Loading dosis naik; mempertahankan dosis harian

Dikutip dari: Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill. Vol. 4, Springer Nature. Singapura: Springer Nature; 2018. 75– 89.

Beberapa faktor demografis dapat mempengaruhi klirens obat baik pada individu dewasa yang sehat maupun pasien sakit kritis. Usia atau sakit kritis juga dapat mengubah klirens beberapa obat, terutama karena disfungsi ginjal atau insufisiensi metabolik. Selanjutnya, pasien yang dirawat di unit perawatan intensif biasanya menerima beberapa obat yang diberikan bersama, sebagai konsekuensi dari beberapa perubahan fisiologi normal atau kegagalan organ. Oleh karena itu, interaksi obat-obat dapat berkontribusi pada perubahan klirens obat, ketika dua atau lebih terapi digunakan untuk pengobatan. Pada sakit kritis dan sepsis, endotoksin bakteri atau jamur dapat merangsang produksi mediator endogen, sehingga meningkatkan permeabilitas kapiler dan kerusakan endotel. Perubahan struktur kapiler ini menyebabkan transfer cairan yang sesuai dari pembuluh darah ke ruang interstisial. Akibat perkembangan kapiler yang bocor, distribusi obat dapat terjadi ke daerah yang biasanya dibatasi oleh pembuluh darah normal. Dengan demikian, pasien sakit kritis berpotensi memiliki

volume distribusi yang lebih besar daripada yang diharapkan pada populasi tipikal, sehingga menurunkan konsentrasi yang dicapai dalam sirkulasi sistemik. Hipoalbuminemia atau meningkat menjadi 1Glikoprotein asam sering terjadi selama sakit kritis, sehingga mengubah konsentrasi keseluruhan protein dalam plasma. Konsentrasi tak terikat yang lebih tinggi diamati untuk ceftriaxone pada subjek perawatan intensif karena hipoalbuminemia, peningkatan volume distribusi dan pengurangan pembersihan.²²

Beberapa manifestasi fisiologis penyakit kritis dapat mengubah perilaku farmakokinetik antibiotik hidrofilik. Konsekuensi farmakokinetik utama dari manifestasi ini dapat diringkas dalam tiga skenario berbeda: peningkatan Vd, peningkatan CL ginjal, atau penurunan CL ginjal (Gambar 6).



Gambar 7. Manifestasi fisiologis penyakit kritis yang dapat mengubah perilaku farmakokinetik antibiotik hidrofilik, dan konsekuensi farmakokinetik utama. Dikutp dari: Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill. Vol. 4, Springer Nature. Singapura: Springer Nature; 2018. 75–89.

Farmakodinamik secara klasik digambarkan sebagai efek obat pada tubuh, yang bagi sebagian besar obat berkaitan dengan efek pada proses patofisiologis sehingga mencapai hasil pengobatan yang diinginkan. Tidak seperti obat yang bekerja pada sel/organ manusia untuk memperoleh efek farmakologisnya, antibiotik bekerja pada sel bakteri 'non-fisiologis' untuk menghasilkan efek farmakologis. Karena antibiotik tidak dimaksudkan untuk bertindak (mempengaruhi) sistem fisiologis manusia, melainkan secara langsung mengikat atau berinteraksi dengan sel bakteri, menghadirkan keuntungan dan tantangan dalam hal kemampuan kita untuk mengkarakterisasi hubungan efek dosis.²²

Pengetahuan tentang sifat farmakodinamik antibiotik yang mencirikan hubungan paparan-respon yang terkait dengan hasil klinis maksimal sangat penting tidak hanya untuk merancang rejimen dosis untuk agen dan indikasi baru, tetapi juga untuk optimalisasi terapi pada pasien individu. Pengetahuan tersebut dapat dikombinasikan dengan data farmakokinetik antibiotik untuk merancang dan mengoptimalkan rejimen dosis untuk penggunaan klinis. Rasio farmakokinetik/farmakodinamik menjadi target pengganti terbaik yang tersedia untuk kemanjuran antibiotik yang harus digunakan untuk memandu rejimen dosis yang dioptimalkan.²²

Penyakit kritis merupakan suatu kondisi yang dapat sangat mempengaruhi perilaku farmakokinetik antibiotik. Hal ini ditandai dengan beberapa manifestasi yang mungkin terjadi karena penyakit yang mendasari yang berbeda. Manifestasi ini, dengan mengubah terutama volume distribusi (V_d) dan klirens (CL) dari antibiotik yang diberikan, diperkirakan akan menyebabkan overexposure atau underexposure obat ketika dosis standar antibiotik diberikan kepada pasien yang sakit kritis. Dari sudut

pandang klinis, pasien sakit kritis sangat berbeda dari pasien stabil dengan fungsi ginjal normal atau bahkan dari individu sehat. Hal ini berarti bahwa dosis banyak antibiotik dan cara pemberiannya harus berbeda untuk memastikan pengobatan yang memadai.²²

2.4.3 Sifat fisikokimia antibiotik

Pengaruh kondisi sakit kritis dan sepsis terhadap farmakokinetik antibiotik berbeda secara signifikan sesuai dengan sifat fisikokimia antibiotik sehingga antibiotik dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu agen hidrofilik dan lipofilik (Tabel 3).²²

Antibiotik hidrofilik memiliki dua masalah utama, yang memerlukan perhatian khusus ketika dokter menggunakannya untuk pengobatan pasien sakit kritis dan sepsis. Pertama, V_d agen ini terbatas pada lingkungan ekstraseluler, karena ketidakmampuan mereka untuk menembus sel. Hal ini berarti bahwa setiap kali kompartemen ekstraseluler mengembang pada sakit kritis dan sepsis, konsentrasi agen ini menurun, karena tidak ada reservoir obat di dalam sel yang tersedia untuk difusi retrograde ke interstitium. Hal ini mempengaruhi *loading* dosis yang diperlukan (LD) yang merupakan dosis pertama yang diperlukan untuk memastikan konsentrasi terapeutik yang efektif di tempat infeksi. Kedua, semua antibiotik hidrofilik hampir sepenuhnya dihilangkan melalui ginjal. Dengan demikian, obat CL sering berkorelasi linier dengan klirens kreatinin (CrCL) dan dosis pemeliharaan (MD) dari agen ini harus disesuaikan dalam kaitannya dengan CrCL yang diperkirakan atau diukur. CrCL harus diukur setiap hari selama penyakit kritis, mengingat seringnya terjadi fluktuasi fungsi ginjal, yang dapat secara signifikan mengubah tingkat eliminasi obat ini.²²

Tabel 3. Sifat fisikokimia antibiotik

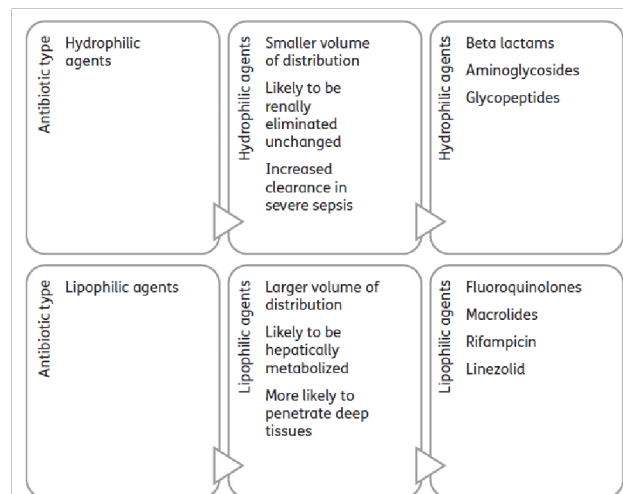
Antibiotik hidrofilik	Antibiotik lipofilik
-----------------------	----------------------

Aminoglikosida	Fluorokuinolon
- Amikasin, gentamisin Beta-laktam	- Ciprofloxacin, levofloxacin, moksifloksasin
- Penisilin	Glycylcyclines
- Sefalosporin	- Tigesiklin
- Karbapenem	Lincosamides
- Monobaktam	- Klindamisin, linkomisin
Natrium kolistimetat	Makrolida dan azalida
Fosfomisin	- Azitromisin, klaritromisin
Glikopeptida	Metronidazol
- Teicoplanin, vankomisin	Oksazolidinon
Lipoglikopeptida	- Linezolid, tedizolid
- Dalbavancin, oritavancin, telavancin	Rifampisin
Lipopeptida	
- Daptomisin	

Dikutip dari: Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill. Vol. 4, Springer Nature. Singapura: Springer Nature; 2018. 75–89.

Antibiotik lipofilik termasuk fluoroquinolones, makrolida, linezolid, tigecycline, rifampisin, klindamisin, dan metronidazol. Agen-agen ini sering tidak memerlukan penyesuaian dosis tertentu pada penyakit kritis (dibandingkan dengan obat hidrofilik), baik untuk LD, maupun MD. V_d besar, karena difusi melintasi membran plasma. Dengan demikian, kompartemen intraseluler merupakan reservoir untuk antibiotik lipofilik, yang memungkinkan untuk koreksi cepat dari setiap pengenceran interstisial (saat lingkungan ekstraseluler meluas), karena difusi mundur dari sel. Selain itu, sebagian besar agen tersebut tidak dibersihkan secara ginjal. Agen tersebut dieliminasi terutama oleh hati (melalui jalur sitokrom P450, dengan konjugasi, atau dengan sekresi bilier) atau melalui jalur enzimatik atau nonenzimatik di mana-mana.

Secara konsisten, tidak ada penyesuaian dosis untuk dosis perawatan dari antibiotik lipofilik biasanya diperlukan pada pasien sakit kritis dan sepsis, kecuali untuk beberapa agen ketika terdapat penyakit hati stadium akhir yang sangat parah (yaitu, tigecycline). Dari analisis ini, tampak bahwa dokter harus ingat bahwa setiap kali mereka menggunakan antibiotik untuk mengobati pasien sakit kritis, dosis merupakan masalah dan memerlukan perhatian khusus untuk antibiotik hidrofilik, sedangkan hal ini tidak berlaku untuk sebagian besar agen lipofilik.^{22,23}



Gambar 8. Klasifikasi antibiotik berdasarkan kecenderungannya untuk berpartisipasi menjadi lemak atau air

Dikutip dari: McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):25–31.

2.4.4 Pertimbangan dosis antibiotik

Loading dosis (LD) obat apapun dihitung dari volume distribusi (V_d) dan konsentrasi plasma yang dibutuhkan (C_p) dengan menggunakan rumus $LD = V_d \times C_p$. Baik V maupun C_p dapat terkena penyakit kritis. V_d agen hidrofilik (yang menyebar

terutama dalam air) akan diubah oleh perubahan permeabilitas endotel mikrovaskular dan perubahan konsekuen dalam air tubuh ekstraseluler; fenomena yang dikenal baik dalam patofisiologi sepsis. Hal ini akan menghasilkan prediksi V_d yang lebih besar dan dengan demikian LD yang dibutuhkan lebih besar. Sebaliknya, agen lipofilik memiliki afinitas yang lebih besar untuk jaringan adiposa, oleh karena itu pasien obesitas mungkin memerlukan dosis antibiotik lipofilik yang lebih tinggi dari yang diperkirakan untuk mencapai konsentrasi plasma yang ditargetkan. Faktor kritis kedua adalah C_p yang diperlukan. MIC dari antibiotik yang berbeda untuk bakteri yang rentan sangat bervariasi.²³

Antibiotik yang tergantung waktu, di mana faktor kritisnya adalah waktu di atas MIC, dosis awal mungkin tidak penting untuk efek farmakokinetik; namun, dosis awal yang besar sering dipilih untuk memastikan penetrasi jaringan yang baik. Singkatnya, dosis awal antibiotik yang tinggi harus menjadi praktik standar. Namun, risiko efek samping yang terkait dengan dosis terlalu tinggi dari beberapa antibiotik pada kelompok pasien yang sudah sangat tidak sehat harus diperhitungkan (misalnya kejang dan toksisitas SSP dengan penisilin dosis tinggi, terutama bila diberikan dengan cepat pada gagal ginjal).²³

Antibiotik tergantung konsentrasi diantaranya aminoglikosida, fluorokuinolon dan polimiksin. Dengan ketergantungan konsentrasi, konsentrasi awal yang tinggi diperlukan untuk memastikan pembunuhan bakteri maksimum. Konsentrasi awal yang tinggi ini juga dapat membantu penetrasi jaringan. Antibiotik tergantung waktu, pembunuhan bakteri yang optimal dicapai dengan jumlah waktu maksimum selama MIC. Efek maksimum dicapai ketika konsentrasi di atas MIC dicapai untuk 90% -100% dari interval pemberian dosis. β -laktam termasuk penisilin, sefalosporin dan

karbapenem. Sebagian besar agen ini memiliki waktu paruh eliminasi yang relatif pendek antara 1 dan 3 jam dan diekskresikan melalui ginjal. Namun, ada pengecualian, termasuk ceftriaxone, yang memiliki waktu paruh eliminasi 7-8 jam. Oleh karena itu, jika waktu maksimum di atas MIC adalah faktor kritis untuk antibiotik dengan konstanta laju eliminasi yang lebih pendek, maka strategi dosis reguler pendek harus yang terbaik. Ini termasuk rejimen dosis seperti infus kontinu, di mana tingkat serum antibiotik terus-menerus di atas MIC selama pengobatan. Jumlah waktu di atas MIC merupakan faktor penting dalam memaksimalkan aktivitas bakterisida untuk vankomisin dan teikoplanin. Hal ini sangat relevan ketika menggunakan vankomisin untuk pengobatan isolat *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin, dimana MIC dapat bervariasi dalam kisaran yang rentan (0,25-2 mg/L). Direkomendasikan bahwa kadar terendah dipertahankan di atas 10-15 mg/L.²³

Selain faktor obat yang akan mempengaruhi dosis antibiotik dalam perawatan intensif, ada juga faktor pasien yang akan mempengaruhi cara penanganan obat. Pasien perawatan kritis tidak datang dengan patologi homogen. Oleh karena itu, dalam situasi klinis tertentu di mana resep antibiotik diperlukan, faktor individu pasien harus diperhitungkan. Jelas seseorang dapat memiliki pedoman yang akan mengatur praktik klinis dan memberikan dukungan peresepan untuk sebagian besar situasi klinis. Namun, dalam konteks pedoman, faktor individu pasien harus selalu dipertimbangkan sebelum antibiotik apa pun diresepkan. Faktor pasien meliputi:²³

1. Gagal hati

Tempat utama metabolisme obat adalah hati. Metabolisme obat di hati dapat secara luas diklasifikasikan ke dalam metabolisme fase 1 dan fase 2. Sebagian besar metabolisme fase 1 terjadi di sitokrom hati dan melibatkan sejumlah

transformasi termasuk oksidasi dan metilasi, untuk membuat obat induk lebih larut dalam air memfasilitasi ekskresi ginjal. Antibiotik yang dimetabolisme melalui rute ini termasuk fluorokuinolon dan flukloksasilin. Kapasitas hati untuk memetabolisme obat oleh sistem enzim fase 1 terganggu ketika gagal. Metabolisme fase 2 meliputi glukuronidasi dan konjugasi glutathione. Fase 2 dapat terjadi setelah fase 1 atau dapat terjadi dengan sendirinya. Secara garis besar, metabolisme fase 2 kapasitasnya kurang terbatas dan masih dapat terjadi bahkan pada gagal hati stadium akhir.

2. Gagal ginjal

Mayoritas antibiotik hidrofilik (termasuk b-laktam dan aminoglikosida) diekskresikan tidak berubah oleh ginjal. Selain itu, aminoglikosida dapat memperburuk gagal ginjal dan menghentikan kemajuan pemulihan. Oleh karena itu, rejimen dosis harus diubah setiap hari setelah penilaian fungsi ginjal. Banyak antibiotik lipofilik menghasilkan metabolit yang memerlukan eliminasi ginjal, seperti flukloksasilin, yang dimetabolisme oleh sitokrom menjadi turunan 5-hidroksimetilnya, yang kemudian diekskresikan melalui ginjal, atau sebagian dari antibiotik induk diekskresikan melalui ginjal tidak berubah.

Tabel 4. Pedoman dosis antibiotik di ICU

Antibiotics: standard doses indicated (iv dosage regimens, please consider ng/po administration whenever possible)	CVWH doses ^a
Penicillins (check allergy status)	
benzylpenicillin (2.4 g q4h)—↓RF ^b	↓ Always administer over 30 min in renal failure. Dosage reductions between 50% and 75% may be recommended.
amoxicillin (1 g q6h)—↓RF	↓ Consider reducing dose by approximately 50%.
flucloxacillin (2 g q6h)—↓RF	1 g q6h when $CR_{CL} < 10$ mL/min
piperacillin/tazobactam (4.5 g q6h)—↓RF	4.5 g q8h
Cephalosporins	
cefuroxime (1.5 g/750 mg q8h)—↓RF	1.5 g/750 mg q8h–q12h
ceftazidime (2 g/1 g q8h)—↓RF	2 g q12h
Other antibiotics	
ciprofloxacin (400 mg q8h)—↓RF	400 mg q12h (200 mg q8h recommended in the literature) consider early ng/po administration 750 mg ng/po q12h consider increasing in obese patients or severe sepsis to 800 mg iv q12h
clarithromycin (500 mg q12h)—↓RF	250 mg q12h when $CR_{CL} < 10$ mL/min
meropenem (1 g q8h)—↓RF	1 to 2 g q12/q8h
tigecycline iv initially 100 mg then 50 mg q12h	consultant/microbiology approval only; hepatically metabolized; avoid in women of child bearing age; not active against pseudomonal species; see specific monograph
metronidazole 500 mg iv q8h	metronidazole liquid is not activated if the stomach pH is increased e.g. co-administered with PPIs; crush and dissolve tablets
OR 400 mg po/ng q12h OR 1 g rectally q12h	
co-trimoxazole	↓ Reduction recommended depending on CVWH rate in RF; administer by continuous infusion in RF; can be administered neat if central; check iv monograph for details of administration
PCP treatment 120 mg/kg/day PCP prophylaxis 480 mg ng/po daily	
amikacin 20 mg/kg over 1 h	second-line aminoglycoside; use lean body weight; maximum dose 1500 mg; check levels 20 h post-dose; redose when level < 5 mg/L. If > 5 mg/L re-assay at 12–20 h
gentamicin 5–7 mg/kg dose—over 1 h	aiming for high peaks and low troughs (< 1 mg/L); first-line empirical Gram-negative cover; check levels 20 h post-dose (maximum dose 500 mg); if < 1 mg/L re-dose at 7 mg/kg; if > 1 mg/L check level in ≥ 12 h time
renal impairment (including CVWH) 5–7 mg/kg first dose (maximum dose 500 mg) then reduce to 3 mg/kg	
vancomycin (by continuous infusion)	daily levels at 0600 h
LD: < 70 kg 1 g	aim for concentration of 20–25 mg/L
over 60 min > 70 kg 1.25 g	prescribe as a range 0–104 mg/h so nurses can adjust dose within range dependent on level
maintenance 0–104 mg/h	central administration: 500 mg in 50 mL of 0.9% NaCl
5 days for MRSA, severe sepsis, septic shock	peripheral administration: 250 mg in 50 mL of 0.9% NaCl
14 days for MRSA bacteraemia	

Keterangan: Semua dosis adalah rekomendasi dan rejimen spesifik akan tergantung pada pasien dan patologi

Dikutip dari: McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. J Antimicrob Chemother. 2011;66(2):25–31.

2.4.5 Efikasi antibiotik di ICU

Berdasarkan tingkat efikasinya untuk infeksi pasien sakit kritis dan sepsis antibiotik dianggap memiliki efikasi rendah ($<50\%$), efikasi menengah ($\geq 50\%$ dan $<75\%$) dan efikasi tinggi ($\geq 75\%$). Efikasi antibiotik untuk organisme atipikal dan patogen anaerobik tidak dinilai dalam penelitian ini. Penelitian retrospektif terhadap 267 sampel kultur dari pasien sakit kritis diperoleh kasus infeksi yang didapat dari komunitas, carbapenem dan piperacillin-tazobactam memiliki efikasi yang tinggi untuk infeksi saluran kemih (ISK); carbapenems, aminoglikosida dan levofloxacin memiliki efikasi menengah untuk pneumonia; aminoglikosida, piperacillin-tazobactam, carbapenem dan kuinolon memiliki efikasi menengah untuk infeksi jaringan lunak; dan linezolid dan vankomisin memiliki efikasi yang tinggi untuk sepsis yang ditularkan melalui darah dari sumber yang tidak diketahui. Dalam kasus infeksi yang didapat di rumah sakit, carbapenem dan aztreonam memiliki efikasi menengah untuk ISK; aminoglikosida memiliki efikasi menengah untuk sepsis yang ditularkan melalui darah dari sumber yang tidak diketahui dan aminoglikosida memiliki efikasi tinggi untuk *central line associated blood stream infection, from catheter tip culture* (CLABSI). Hanya colistin dan tigecycline yang menunjukkan efikasi tinggi untuk *ventilator associated pneumonia* (VAP). Colistin dan tigecycline menunjukkan efikasi yang tinggi untuk ISK yang didapat dari komunitas dan rumah sakit, pneumonia dan infeksi jaringan lunak serta CLABSI gram negatif dan sepsis yang ditularkan melalui darah dari sumber yang tidak diketahui. Secara umum, carbapenem cepat kehilangan efikasinya. Colistin dan tigecycline efektif bahkan melawan patogen *multi drug resistance* (MDR) dalam spektrumnya. Fluoroquinolones dan sefalosporin memiliki efikasi yang buruk secara keseluruhan sehingga direkomendasikan untuk terapi

empiris. Piperacillintazobactam tidak memuaskan untuk banyak infeksi kritis. Amikasin memiliki efikasi yang bervariasi. Linezolid, vankomisin dan teicoplanin sangat aktif melawan infeksi MRSA dan Enterococcus.²

Dalam menghadapi pasien sakit kritis dan sepsis penting untuk menyadari nilai MIC yang diukur karena akan menjadi panduan dalam merumuskan rejimen dosis yang paling tepat untuk antimikroba yang dipilih. Titik henti MIC dilaporkan oleh kelompok, seperti Institut Standar Klinis dan Laboratorium (CLSI), yang sering kali menentukan nilai ini berasal dari orang yang tidak sakit kritis. Meskipun sebagian besar mikroba yang diselidiki oleh CLSI serupa antara manusia dan hewan, ekstrapolasi data PK/PD antimikroba di antara spesies dipertanyakan, terutama untuk obat yang diberikan secara oral atau lipofilik. Sebagai contoh, bioavailabilitas oral ciprofloxacin, antimikroba lipofilik, pada anjing dan kucing telah dilaporkan 40 dan < 20% masing-masing, sedangkan pada manusia bioavailabilitasnya adalah 80-100%. Perbedaan bioavailabilitas ini dapat mengakibatkan konsentrasi antimikroba yang lebih rendah mencapai situs target sehingga mengurangi efikasinya.¹

2.4.6 Sensitivitas dan resistensi antibiotik di ICU

Sejak diperkenalkan pada awal 1940-an, antibiotik telah menyelamatkan jutaan nyawa dan dianggap sebagai keajaiban pengobatan modern. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi peningkatan resistensi antibiotik yang cukup tinggi. Mikroorganisme yang paling umum mengembangkan resistensi dan mempengaruhi dua pertiga infeksi terkait layanan kesehatan telah dilaporkan termasuk dalam kelompok patogen, yang meliputi bakteri gram negatif *Acinetobacter baumannii*, spesies

Enterobacter, Klebsiella pneumoniae, dan Pseudomonas aeruginosa serta bakteri gram positif Enterococcus faecium dan Staphylococcus aureus.²⁴

Sensitivitas antibiotik merupakan kerentanan mikroba terhadap antibiotik. Agen antimikroba dengan tingkat aktivitas tertinggi terhadap basil gram negatif adalah amikasin yang dibatasi untuk penggunaan di rumah sakit sementara cefuroxime, ciprofloxacin, fosfomicin, gentamicin, dan nitrofurantoin menunjukkan tingkat aktivitas yang dapat diterima. Resistensi antibiotik adalah kemampuan bakteri atau mikroorganisme lain untuk bertahan hidup dan berkembang biak dengan adanya antibiotik pada dosis yang dimaksudkan agar efektif melawan mikroorganisme.²⁵ Resistensi antimikroba bakteri adalah umum dan menjadi perhatian khusus pada pasien yang telah dirawat di rumah sakit akut selama lebih dari 48 jam (terutama di ICU), baru saja menyelesaikan antibiotik terapeutik, atau menyelesaikan rawat inap rawat inap akut atau menerima perawatan luka di rumah atau dialisis. dalam 90 hari sebelumnya.¹²

Penelitian pada pasien yang dirawat di ICU, yang dimiliki oleh Pusat Rumah Sakit di Portugal, yang menjalani ventilasi mekanis untuk jangka waktu lebih dari atau sama dengan 48 jam, dengan tiga hari atau lebih rawat inap di ICU diperoleh hasil bahwa infeksi di rumah sakit yang paling umum terjadi di ICU adalah PAV, agen infeksi terisolasi dalam banyak kasus adalah Staphylococcus aureus yang resisten Meticilino, dan antibiotik yang diberikan sebagian besar empiris. Paparan pasien terhadap perangkat invasif memberikan efek infeksi yang signifikan, dengan tingkat paparan *endothraqueal tube*, *mechanical ventilation*, *central line* dan kateter urin.²⁶

Karbapenem biasanya dianggap sebagai agen lini pertama untuk pengelolaan infeksi berat oleh Acinetobacter baumannii (kecuali ertapenem, yang tidak aktif), penggunaannya menjadi terbatas di banyak daerah karena meningkatnya resistensi.

Strategi alternatif termasuk biasanya sulbaktam, tigesiklin dan kolistin, yang harus dipertahankan untuk galur yang resisten terhadap semua beta-laktam, fluorokuinolon dan tigesiklin. Kombinasi karbapenem, sulbaktam dan kolistin, atau kolistin dan rifampisin, atau kolistin dan agen anti-gram positif juga telah disarankan dan sering digunakan meskipun bukti keefektifannya kurang.¹⁴

P. aeruginosa merupakan salah satu penyebab paling umum dari infeksi terkait perawatan kesehatan dan bertanggung jawab untuk aliran darah yang parah, pernapasan, saluran kemih dan infeksi jaringan lunak pada pasien ICU. Dalam beberapa tahun terakhir, seperti bakteri gram negatif lainnya, telah dibuktikan peningkatan penting dalam infeksi yang disebabkan oleh MDR *P. aeruginosa*, karena perolehan gen resistensi dari komponen genetik seluler seperti transposon dan plasmid, atau ke berbagai ekspresi dan fungsi mekanisme yang dikodekan ke dalam kromosom. Saat ini, pengobatan empiris terhadap infeksi MDR *P. aeruginosa* yang dicurigai, menurut tempat infeksi, diwakili oleh kombinasi inhibitor beta-laktam dan beta-laktamase baru (ceftolozane/tazobactam dan ceftazidime/avibactam), atau dengan antipseudomonal beta-laktam (piperacillin/tazobactam, cefepime, ceftazidime atau carbapenem) ditambah agen tambahan seperti colistin, fosfomycin, aminoglikosida atau kuinolon. Kombinasi ceftolozane/tazobactam, sefalosporin semi-sintetik baru dan inhibitor laktamase yang sudah mapan, diindikasikan untuk infeksi intra-abdominal atau saluran kemih yang rumit, sementara masih dalam evaluasi untuk penggunaan klinis lainnya, seperti pneumoniae.¹⁴

Penelitian pada 195 kasus yang dirawat di ICU menunjukkan bahwa *E. coli* paling sensitif terhadap colistin (96,8%), diikuti oleh tigecycline (78,12%), nitrofurantoin (71,8%), imipenem (68,75%), dan meropenem (68,75%). *Acinetobacter*

menunjukkan sensitivitas tertinggi terhadap colistin (68%) diikuti oleh tigecycline (64%). *Staphylococcus* menunjukkan sensitivitas 100% terhadap tigecycline dan nitrofurantoin. *E. coli*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Enterobacter* menunjukkan resistensi terhadap sefalosporin dan piperasilintazobactam. Resistensi terhadap colistin lebih banyak diamati pada *Proteus*, dan *coagulase-negative staphylococci* *Staphylococcus* menunjukkan resistensi 100% terhadap vankomisin dan klindamisin.⁸

Kultur pada pasien dengan infeksi aliran darah menunjukkan bahwa isolat gram negatif yang didominasi *Escherichia coli* sensitif terhadap colistin dan tigecycline dan 77,3% isolat merupakan penghasil extended spectrum betalactamase (ESBL). Isolat gram positif yang didominasi *Staphylococci haemolyticus* sensitif terhadap tigecycline, linezolid, vancomycin dan teicoplanin dengan 97,5% menjadi methicillin-resistant *Staphylococci* (MRSA).¹⁵ Pola sensitivitas bakteri patogen di ICU perawatan tersier Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Indonesia. Isolat *P. aeruginosa* menunjukkan tingkat resistensi yang tinggi terhadap sefaleksin (95,3%), sefotaksim (64,1%), dan seftriakson (60,9%). Amikasin adalah antibiotik yang paling efektif (84,4%) terhadap *P. aeruginosa* diikuti oleh imipenem (81,2%), dan meropenem (75,0%). *K. pneumoniae* masing-masing menunjukkan resistensi terhadap sefaleksin (86,5%), seftriakson (75,7%), seftazidim (73,0%), sefpirom (73,0%) dan sefotaksim (67,9%). Kesimpulan: Sebagian besar bakteri yang diisolasi dari ICU RS Fatmawati Jakarta Indonesia resisten terhadap antibiotik golongan sefalosporin, dan kuinolon generasi ketiga.¹⁶

Pola mikroba dan sensitivitas antibiotik pada pasien yang dirawat dengan ventilator di ICU RSUP Sanglah Denpasar diperoleh pola sensitivitas antibiotik bahwa *P. aeruginosa* ditemukan sensitif terhadap ceftazidime (68,3%), gentamisin (68,3%), dan

amikasin (65,9%), *A. Baumannii* sebagian besar sensitif terhadap amikasin (56,8%), gentamisin (32,4. %), dan tigecycline (32,4%), *K. Pneumoniae* paling sensitif terhadap amikasin (83,9%), meropenem (77,4%), dan piperasilin/tazobaktam (54,8%). Pola resistensi yang ditemukan sebagai berikut: Prevalensi *P aeruginosa* ditemukan resisten terhadap cefixime (70,7%), cefazolin (58,5%), dan cefuroxime (58,5%), *A. baumannii* sebagian besar resisten terhadap cefixime (86,5%), cefoperazone (81,1. %), dan piperacillin/tazobactam (75,7%), *K. pneumoniae* sebagian besar resisten terhadap ciprofloxacin (61,3%) dan levofloxacin (48,4%).¹⁷

2.4.7 Keamanan antibiotik

Pasien sakit kritis dan sepsis sering berada dalam situasi yang mengancam jiwa dan seringkali tidak memiliki kapasitas mental penuh dan khususnya kemampuan untuk berkomunikasi. Keputusan untuk memulai terapi apa pun sepenuhnya berada di tangan profesional perawatan kesehatan, yang meningkatkan beban tanggung jawab untuk melindungi pasien dari bahaya. Dalam konteks antibiotik, salah satu faktor keamanan terpenting adalah alergi. Hingga 30% pasien yang dirawat di ICU mungkin memiliki catatan alergi yang terdokumentasi, dan hingga setengahnya disebabkan karena antibiotik, dimana sebagian besar akibat beta-laktam.²³

Efek samping langsung dari antibiotik juga harus dipertimbangkan. Nefrotoksisitas yang terkait dengan aminoglikosida dan glikopeptida diketahui dengan baik dan perlu pemantauan obat terapeutik untuk meminimalkan bahaya. Toksisitas langsung lainnya dari antibiotik yaitu hepatotoksisitas (terutama asam amoksisilin-klavulanat dan seftriakson), toksisitas jantung (makrolida dan kuinolon) dan neurotoksisitas (beta-laktam).²⁷ Pada saat pasien yang memiliki infeksi menjadikan antibiotik sebagai pilihan pertama. Penting untuk mendapatkan riwayat klinis yang

akurat dari kerabat atau profesional kesehatan lainnya sebelum pemberian dosis antibiotik pertama, terutama ketika alergi dicurigai sehingga penilaian risiko-manfaat dapat dilakukan selama pemberian antibiotik.²³

2.5 Prokalsitonin penanda infeksi

Pelaksanaan penatgunaan antibiotik membantu untuk mengontrol persepan antibiotik yang tidak perlu serta memastikan efisiensi pengobatan. Penggunaan obat yang tidak tepat dapat menyebabkan perkembangan resistensi antibiotik pada pasien. Penanda yang ideal harus membantu diagnosis dini dan kemampuan untuk melacak penyakit dan memfasilitasi intervensi dan keputusan terapeutik. Prokalsitonin serum (PCT) merupakan pilihan yang lebih baik dalam membantu keputusan terapeutik. Pengukuran PCT sangat membantu dalam membedakan bakteri dan episode infeksi non-bakteri pada pasien. Pengukuran kadar PCT serum direkomendasikan untuk panduan terapi antibiotik. Pengobatan antibiotik berdasarkan pemantauan PCT merupakan cara sensitif penggunaan antibiotik pada pasien ICU.²⁸

Semakin banyak bukti mendukung penggunaan procalcitonin 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.²⁹

Kematian unit perawatan intensif (ICU) telah terbukti berhubungan dengan tingkat PCT tinggi yang berkelanjutan, menunjukkan bahwa perubahan dinamis PCT dapat menjadi biomarker yang lebih berharga. Pendekatan dinamis dalam menilai biomarker dapat memberikan informasi lebih lanjut tentang kelangsungan hidup pasien. Sebuah konsep klirens prokalsitonin telah diperkenalkan dalam studi percontohan sebagai alat untuk memantau evolusi tingkat PCT selama sepsis berat. Klirens PCT mengukur perubahan relatif pada PCT ke PCT awal dan dipostulasikan sebagai prediktor hasil yang lebih baik. Kinetika prokalsitonin dinyatakan sebagai konsentrasi Delta PCT (Δ PCT) yang merupakan selisih antara pengukuran selanjutnya dan pengukuran dasar. Delta 24 dan 48 jam PCT (Δ PCT-24 dan PCT48) dihitung sebagai konsentrasi Hari 1-PCT dikurangi PCT yang diukur dalam 24 jam berikutnya (Hari 2-PCT) dan 48 jam (Hari 3-PCT), masing-masing. Nilai delta negatif dengan meningkatnya konsentrasi dan positif dengan penurunan konsentrasi. Klirens PCT pada 24 dan 48 jam dihitung sebagai persentase PCT-24 dan PCT-48 selama Hari 1-PCT. Pasien juga dikelompokkan menurut tingkat perubahan PCTc: pasien dengan PCTc > 30% (Grup 1) dan pasien dengan PCTc <30% (Grup 2). Skor Baseline Simplified Acute Physiology II (SAPS II), skor baseline Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), sumber utama infeksi, hasil kultur, ICU, dan kematian di rumah sakit dicatat. Parameter klinis seperti suhu tubuh, denyut jantung, jumlah sel darah putih (WCC), dan tanda-tanda klinis infeksi dicatat pada saat masuk dan setiap hari selama 3 hari. Hasil diperoleh bahwa pasien dengan klirens PCT 48 jam lebih dari 30% 3 kali lebih mungkin

untuk bertahan hidup dibandingkan dengan pasien yang klirensnya kurang dari 30%. Prediksi kematian di rumah sakit bagi pasien dengan PCT meningkat atau menurun <30% setelah 48 jam tidak tergantung pada tingkat keparahan penyakit yang dicerminkan oleh skor SOFA dan SAPS II. Analisis PCT harus diukur saat masuk dan diulang 48 jam kemudian. Klirens PCT kurang dari 30% dalam waktu 24 jam dan 48 jam menunjukkan tingkat PCT yang terus meningkat dan dapat memberikan tanda peringatan dini pasien yang berisiko tinggi kematian dan oleh karena itu harus mendorong dokter untuk mengevaluasi kecukupan dan kesesuaian terapi.³⁰ Pada interval waktu yang lebih besar dilaporkan bahwa cut off klirens PCT 80% dalam waktu 72 jam berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang tiba-tiba.³¹ Penelitian lain melaporkan bahwa cut off optimal 70% untuk klirens PCT 72 jam dalam memprediksi kelangsungan hidup.³²

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.³³ 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.³⁴ 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.³⁵

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.³⁶ 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.³⁷

2.6 Kematian 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%.³⁸ Sebanyak 455 strain diisolasi dari 432 sampel kultur asites. Bakteri gram negatif, bakteri gram positif,

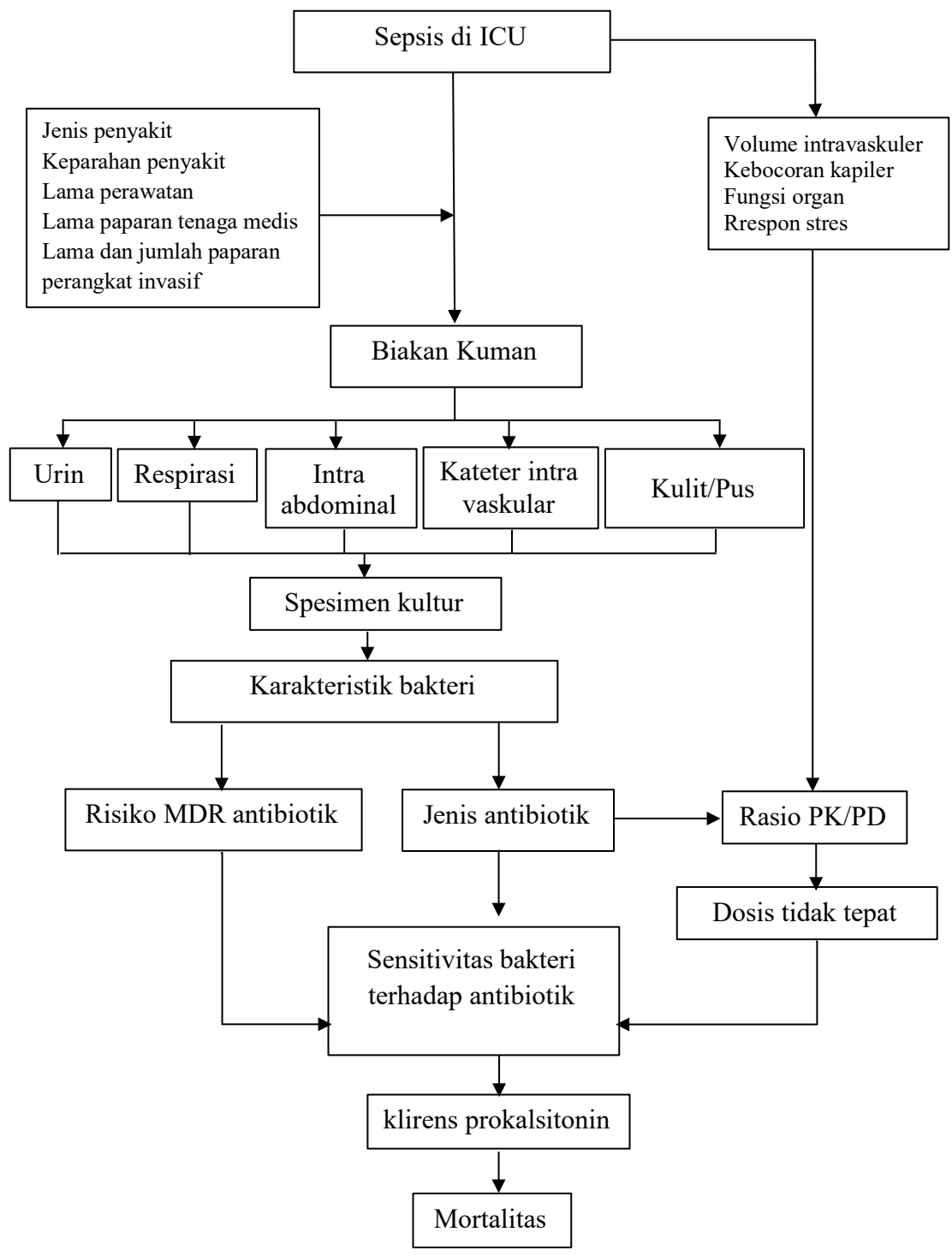
dan jamur menyebabkan masing-masing 52,3%; 45,5%; dan 2,2% dari infeksi askitis spontan. Prevalensi *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin adalah 1,1%. Ceftazidime, cefepime, aztreonam, dan amikasin direkomendasikan sebagai agen antibiotik lini pertama untuk infeksi bakteri gram negatif non-MDR; 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.³⁹

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.⁴⁰ 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%.⁴¹ 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.⁴²

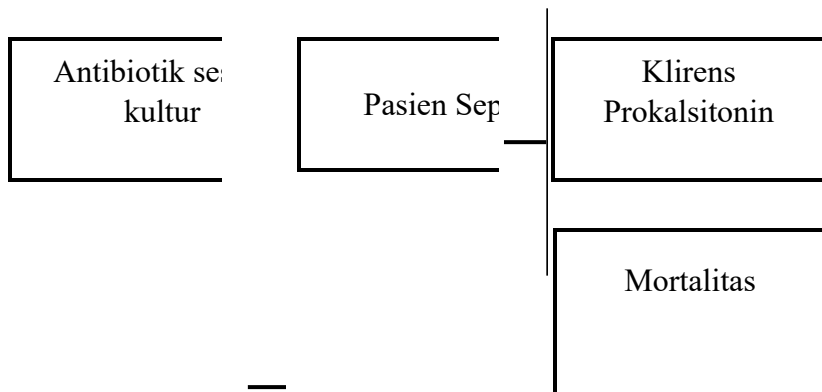
Keparahan infeksi menyebabkan tingkat mortalitas yang lebih tinggi. Faktor lain yang berkaitan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi termasuk faktor mikrobiologi seperti adanya infeksi nosokomial dan terkait perawatan kesehatan yang sering, dan organisme yang resistan terhadap obat. Meskipun beberapa 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.⁴³

BAB III KERANGKA TEORI



Gambar 9. Kerangka Teori

BAB IV KERANGKA KONSEP



Gambar 10. Kerangka Konsep

*Variabel Dependen → Klirens prokalsitonin

Mortalitas

Variabel Independen → Antibiotik sesuai kultur

Variabel antara → Pasien sepsis

BAB V METODOLOGI PENELITIAN