

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan sindrom klinis dengan karakteristik disregulasi sistem imun, inflamasi dan mekanisme koagulasi sebagai respon tubuh akibat infeksi. Manifestasi klinis sepsis pada keadaan awal ditandai dengan sindroma respons inflamasi sistemik, yang apabila berkembang menjadi berat, akan menyebabkan syok septik, gagal multi organ bahkan kematian.<sup>1</sup>

Angka kejadian sepsis diperkirakan terdapat 48,9 juta kasus dan 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia pada tahun 2017, yang merupakan hampir 20% dari semua kematian global. Insiden sepsis secara global menurut *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* pada tahun 2017 diperkirakan sebesar 677.5 kasus per 100.000 penduduk secara global. Terdapat perbedaan yang signifikan dalam kejadian sepsis dan mortalitas; sekitar 85,0% kasus sepsis dan kematian terkait sepsis di seluruh dunia terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.<sup>2</sup>

Bakteri penyebab sepsis yang paling umum adalah bakteri gram negatif (50%) dengan *Escherichia coli* sebagai penyebab utama (37,2%) diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* (20,9%) dan *Acinetobacter baumannii* (10,9%). Bakteri gram positif menempati posisi kedua penyebab sepsis sejumlah 40,3%, jamur 5,8%, dan lain-lain 3,9%. Sepsis yang disebabkan oleh bakteri gram negatif memiliki angka kematian yang lebih tinggi. Sumber infeksi paling sering pada infeksi bakteri gram negatif diantaranya infeksi saluran nafas, infeksi aliran darah, infeksi rongga abdomen, infeksi saluran kemih dan infeksi kulit.<sup>3</sup>

Tingkat resistensi antibiotik pada bakteri gram negatif meningkat di seluruh dunia dan menjadi krisis global. Patogen yang resisten terhadap antibiotik menyebabkan lebih dari 2,8 juta infeksi dan lebih dari 35.000 kematian setiap tahun di Amerika Serikat.<sup>4</sup> Membran luar bakteri gram negatif adalah alasan utama resistensi terhadap berbagai antibiotik termasuk  $\beta$ -laktam, kuinolon, kolistin, dan antibiotik lainnya. Bakteri gram positif tidak memiliki lapisan penting ini, yang membuat bakteri gram-negatif lebih resisten terhadap antibiotik daripada bakteri gram positif.<sup>5</sup>

Mekanisme resistensi obat yang dapat terjadi pada bakteri gram negatif meliputi proses inaktivasi antibiotik oleh enzim pelindung dinding sel bakteri seperti enzim  $\beta$ -laktamase yang dilepaskan dari bakteri resisten penisilin. Proses lain seperti adanya protein pelindung yang terikat dengan ribosom sel bakteri yang dapat menonaktifkan antibiotik. Bakteri gram negatif juga dapat memodifikasi atau melindungi situs target dan membatasi pengikatan antibiotik ke situs tersebut, yang pada akhirnya menurunkan afinitas molekul antibiotik.<sup>6</sup>

Penggunaan antibiotik dalam skala besar serta persebaran antibiotik yang tidak rasional menjadi penyebab terbanyak kejadian resistensi obat (*multi drugs resistance*/MDR). Hal ini dapat berdampak pada morbiditas dan mortalitas pasien serta beban biaya layanan kesehatan. Kejadian resistensi antibiotik menyebabkan munculnya *multidrug resistant organisms* (MDRO). MDRO adalah mikroorganisme yang resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik. Bakteri yang termasuk MDRO adalah *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae* (ESBLs), *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Vancomycin-*

*resistant Enterococci* (VRE), dan *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE).<sup>7</sup>

Enzim ESBL dapat menginaktivasi antibiotik dengan cara memecah ikatan senyawa kimia antibiotik tersebut yang dikenal dengan istilah hidrolisis. ESBL mampu memecah ikatan senyawa amida dan ester yang rentan terhadap proses hidrolisis.<sup>8</sup> Patogen yang resisten dengan karbapenem juga memiliki mekanisme resistensi dengan menghasilkan karbapenemase yang dapat menghidrolisis ikatan kimia antibiotik.<sup>9</sup> Mekanisme resistensi pada MRSA akibat adanya perubahan pada lokasi *protein-binding penicillin* (PBP), suatu lokasi aktif untuk berikatan dengan antibiotik penisilin sehingga mengurangi afinitas bakteri terhadap antibiotik.<sup>10</sup> Bakteri yang resisten terhadap vancomycin memiliki mekanisme resistensi pada jalur sintesis peptidoglikan sehingga mengurangi afinitas bakteri terhadap senyawa glikopeptida.<sup>11</sup>

Resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap sefalosporin generasi ketiga saat ini di atas 10%, dan untuk karbapenem sebesar 2-7%. Ini karena penyebaran yang cepat dari strain penghasil *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase* (ESBL). Tingkat resistensi karbapenem untuk *Klebsiella pneumoniae* di atas 25% sementara 20-40% untuk *Pseudomonas aeruginosa* dan 40-70% infeksi yang didapat di ICU menjadi resisten terhadap karbapenem untuk *Acinetobacter baumannii*.<sup>5</sup> Data yang didapatkan dari RSUP Dr. M Djamil Padang Sumatera Barat, terdapat 2238 spesimen MDRO sepanjang tahun 2021 dengan bakteri penyebab paling banyak adalah *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL sebanyak 696 spesimen (12,2%), *Escherichia coli* penghasil ESBL sebanyak 490 spesimen (8,6%), *Carbapenem Resistance Acinetobacter baumannii* (CRAB) sebanyak 425 spesimen (7,4%),

*Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) *Escherecia Coli* (1,4%) dan *Klebsiella pneumoniae* (3,6%).<sup>12</sup>

Beban secara global yang terkait dengan infeksi yang resisten terhadap obat pada tahun 2019 diperkirakan 4,95 juta kematian, dimana 1,27 juta kematian secara langsung disebabkan oleh resistensi obat. Resistensi terhadap antibiotik lini pertama untuk terapi empiris infeksi berat seperti karbapenem, sefalosporin, dan penisilin, menyebabkan lebih dari 70% kematian yang disebabkan oleh semua patogen dengan resistensi antibiotik, sehingga pemilihan antibiotik empiris menjadi terbatas.<sup>13</sup> Selain kematian, beban akibat infeksi MDRO menyebabkan peningkatan lama rawatan di rumah sakit dibandingkan dengan yang disebabkan oleh patogen yang masih sensitif dengan antibiotik.<sup>14</sup>

Resistensi terhadap antibiotik lini pertama membuat pilihan antibiotik empiris menjadi terbatas. Pilihan antibiotik untuk infeksi patogen penghasil ESBL adalah kombinasi beta laktam dengan beta laktamase inhibitor klasik seperti asam klavulanat, tazobactam atau sulbactam.<sup>15</sup> Selain itu juga dapat diberikan antibiotik golongan karbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem) dan fluoroquinolone (levofloxacin, ciprofloxacin). Antibiotik pilihan pada infeksi patogen *Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) diantaranya Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam.<sup>16</sup> Polymyxin, tigecycline, and aminoglikosida juga dapat menjadi alternatif terapi.<sup>6</sup>

Tingkat mortalitas akibat sepsis dapat diturunkan dengan pemberian segera terapi empiris spektrum luas pada pasien sepsis berat dan/atau syok septik. Penundaan pemberian antibiotik empiris setelah teridentifikasi sepsis meningkatkan angka kematian di rumah sakit.<sup>17</sup> Hal ini sesuai dengan pedoman



*Surviving Sepsis Campaign* (SSC) tahun 2021, SSC merekomendasikan pemberian antibiotik empiris secara intravena setelah mengambil sampel kultur darah dalam waktu 1 jam. Direkomendasikan pengobatan dengan satu atau dua antibiotik spektrum luas dan de-eskalasi dini setelah perbaikan klinis atau patogen tidak terdeteksi.<sup>18</sup>

Pemberian antibiotik empiris yang resisten berdasarkan hasil uji sensitivitas adalah penentu utama mortalitas jangka pendek di antara pasien dengan sepsis berat dan syok septik karena organisme gram-negatif. Penelitian oleh Zilberberg *et al* mendapatkan angka mortalitas pasien meningkat pada pemberian antibiotik yang tidak sesuai hasil uji sensitivitas dengan *odd ratio* 3.8.<sup>19</sup>

Mortalitas pada pasien sepsis juga dapat dipengaruhi faktor risiko lain seperti usia, komorbid, fokus infeksi, disfungsi organ dan patogen penyebab sepsis. Mortalitas di rumah sakit lebih tinggi pada populasi usia diatas 80 tahun dibandingkan populasi 60-79 tahun (54.2% vs 47.4%).<sup>20</sup> Tingkat kematian ICU adalah 9,9% pada pasien sepsis dengan satu kegagalan organ, sedangkan 60,8% pada pasien dengan empat atau lebih kegagalan organ. Pasien dengan sepsis yang didapat di rumah sakit memiliki angka kematian yang lebih tinggi. Patogen gram negatif seperti *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas* juga merupakan faktor risiko tingginya angka kematian di rumah sakit.<sup>21</sup>

Risiko mortalitas di rumah sakit dapat dinilai dengan sistem *The Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Kriteria disfungsi organ berdasarkan skor SOFA yang meliputi gangguan pernapasan, koagulasi, fungsi hati, kardiovaskuler, sistim saraf pusat dan fungsi ginjal. Hubungan antara skor SOFA

dan risiko kematian telah dikonfirmasi dalam berbagai subkelompok termasuk sepsis.<sup>22</sup>

Peningkatan kadar laktat pada kondisi hipoksia, stress dan penyakit kritis telah diketahui berhubungan dengan angka mortalitas. Identifikasi awal peningkatan kadar laktat serum berpotensi dapat mengidentifikasi dini pasien yang memiliki luaran yang buruk. Laktat menunjukkan akurasi prognostik superior untuk mortalitas jangka pendek dan jangka panjang dibandingkan dengan *quickSOFA*, dan validitas prediktif laktat serupa dengan skor SOFA.<sup>23</sup>

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan luaran pasien sepsis akibat *multidrug resistant organism* (MDRO) berdasarkan hasil uji sensitivitas antibiotik empiris. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai acuan yang dapat membantu para klinisi dalam memberikan terapi antibiotik empiris awal yang lebih tepat pada pasien sepsis

## 1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat perbedaan luaran pasien sepsis akibat *multidrug resistant organism* (MDRO) berdasarkan hasil uji sensitivitas antibiotik empiris?

## 1.3 Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan luaran pasien sepsis akibat *multidrug resistant organism* (MDRO) berdasarkan hasil uji sensitivitas antibiotik empiris.

### 1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui perbedaan mortalitas pasien sepsis akibat infeksi MDRO berdasarkan hasil uji sensitivitas antibiotik empiris.
- b. Mengetahui perbedaan lama rawatan di rumah sakit pada pasien sepsis akibat infeksi MDRO berdasarkan hasil uji sensitivitas antibiotik empiris.

### 1.4 Manfaat penelitian

#### 1.4.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

1. Memberi pengetahuan tentang peran antibiotik empiris terhadap luaran pasien sepsis akibat infeksi MDRO.
2. Menjadi sumber data acuan penelitian selanjutnya untuk membuat model prediksi infeksi MDRO.

#### 1.4.2 Bagi Klinisi

Menjadi pertimbangan klinisi dalam memberikan antibiotik empiris yang tepat pada pasien sepsis akibat infeksi MDRO.

#### 1.4.3 Bagi kepentingan masyarakat

Memberikan pelayanan yang lebih baik terhadap pasien sepsis akibat infeksi MDRO dengan pemilihan antibiotik empiris yang tepat.

