

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

Disfungsi organ yang disebabkan oleh lemahnya respons sistem kekebalan terhadap infeksi dikenal sebagai sepsis. Salah satu penyakit yang bisa berakibat fatal adalah sepsis. Masalah dengan metabolisme dan sirkulasi sel yang disebut syok septik. Kriteria SIRS dikembangkan pada konferensi tahun 1991 tentang definisi sepsis. Empat kriteria SIRS yang tercantum adalah: demam atau hipotermia (suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$), takikardia (denyut jantung >90 kali per menit), takipnea (denyut napas >20 kali per menit), leukositosis (sel darah putih/WBC $>12.000/\text{mm}^3$), leukopenia (WBC $<4.000/\text{mm}^3$), atau sel pita $\geq 10\%$.

2.1.1 Klasifikasi Sepsis

Pasien sepsis dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik fisiologis tertentu, seperti bakteremia, infeksi, *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsis, sepsis berat, syok septik, atau *Multiple-Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*.

Tabel 2. 1 Klasifikasi Sepsis

Kondisi	Definisi
Bakterimia (<i>fungimia</i>)	Kontaminasi bakteri (jamur) pada pembuluh darah.
Infeksi	Reaksi peradangan untuk memperbaiki jaringan tubuh yang rusak yang disebabkan oleh mikroorganisme.
<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>	Peradangan sistemik yang disebabkan oleh penyebab infeksi maupun non infeksi..
Sepsis	Respon sekunder dari SIRS.
Sepsis berat	Sepsis terkait dengan hipoperfusi, hipotensi, atau kerusakan organ.
Syok sepsis	Kelainan perfusi serta sepsis terkait hipotensi yang memerlukan cairan resusitasi.
<i>Multiple-Organ Dysfunction Syndrome</i>	Perubahan fungsi organ yang diperlukan untuk mempertahankan homeostasis.

Sumber : Kang-Birken (2014)

2.1.2 Epidemiologi

Disfungsi organ yang parah adalah penyakit yang dapat dicegah dan berpotensi fatal yang dikenal sebagai sepsis. Sepsis dikaitkan dengan sekitar 49

juta penyakit dan 11 juta kematian secara global pada tahun 2017, yang merupakan sekitar 20% dari seluruh kematian di seluruh dunia. Selama tiga puluh tahun terakhir, sepsis dan kematian terkait sepsis sebagian besar disebabkan oleh infeksi primer. Kelompok rentan yang terkena dampak sepsis, antara lain wanita hamil atau baru melahirkan, bayi baru lahir, anak kecil, lansia, penderita gangguan medis jangka panjang, dan orang dengan gangguan sistem kekebalan tubuh (World Health Organization 2020).

Menurut laporan tahun 2017, penyebab utama kasus sepsis dan kematian terkait sepsis adalah diare. Selain diare, infeksi saluran pernapasan bawah dan kelainan pada fase neonatal merupakan penyebab kematian terkait sepsis yang paling sering terjadi sekitar sepertiga kematian terkait sepsis.

2.1.3 Etiologi

Sepsis dan syok septik umumnya disebabkan oleh bakteri gram negatif, meskipun bisa juga disebabkan oleh mikroba lain seperti bakteri gram positif, jamur, virus, dan parasit. Syok septik dan Sindrom Gangguan Pernafasan Akut sangat penting dalam bakteremia gram negatif. Syok terjadi pada 20% hingga 35% orang dengan bakteremia gram negatif.

Sepsis sebagian besar disebabkan oleh lipopolisakarida. LPS, yang terkadang disebut sebagai kompleks glikoprotein endotoksin, merupakan bagian terbesar dari membran luar bakteri gram negatif. Individu yang terinfeksi lipopolisakarida mengalami syok, demam, dan peradangan jaringan. Tubuh pasien bereaksi terhadap kombinasi struktur lipid A dan LPS. *Pneumococcus*, *streptococcus*, *staphylococcus*, dan bakteri gram positif lainnya merupakan penyebab sepsis yang jarang terjadi, yang mencakup 20% hingga 40% kasus.

2.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi interaksi patogen pada tubuh manusia sangat rumit dan bervariasi. Mikroorganisme tumbuh subur karena adanya mediator pro inflamasi yang diatur oleh mediator anti inflamasi. Respon inflamasi tubuh manusia menandakan adanya kerusakan jaringan, sedangkan reaksi anti inflamasi mengaktifkan leukosit. Sepsis, sepsis berat, dan syok septik muncul akibat peradangan sistemik, yang terjadi ketika kapasitas tubuh untuk menghentikan

pertumbuhan patogen berkurang akibat peradangan lokal.

Dalam kondisi infeksi yang khas, responsnya diatur dan sistem kekebalan lokal aktif secara bersamaan. Penyebaran mikroorganisme menular, gangguan keseimbangan antara regulator pro-dan anti-inflamasi seluler, dan generalisasi respons imun ke lokasi yang jauh dari lokasi infeksi merupakan penyebab gabungan dari efek negatif sindrom sepsis. Pasien dapat terinfeksi jika kateter urin dipasang oleh tenaga medis profesional dengan cara yang tidak sehat. Karena penyakit ini tidak dapat diantisipasi, intervensi medis tidak mungkin dilakukan sebelum penyakit ini berkembang menjadi sepsis berat dan syok septik.

2.1.5 Faktor Resiko Sepsis

Sepsis dapat disebabkan oleh beberapa faktor resiko, yaitu :

a. Umur

Tingkat sepsis di kalangan lansia ataupun seseorang yang berumur diatas 65 tahun mengalami peningkatan secara signifikan. Peningkatan sepsis pada lansia ini dikarenakan sistem kekebalan tubuh akan memburuk seiring bertambahnya usia, sehingga meningkatkan resiko infeksi dan juga sepsis.

b. Jenis kelamin

Mengenai hubungan antara gender dengan sepsis ditemukan bahwa pria lebih sering terkena sepsis dibandingkan wanita. Pria lebih sering terserang penyakit sepsis dikarenakan pria lebih rawan terkena infeksi paru, sedangkan wanita lebih rawan terkena infeksi saluran kemih.

c. Komorbiditas (penyakit penyerta)

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pasien yang memiliki jumlah penyakit penyerta yang lebih tinggi juga memiliki risiko sepsis lebih tinggi. Granulositopenia, kanker, diabetes, paru-paru kronis, gagal ginjal kronis adalah beberapa kondisi komorbiditas yang terkait dengan sepsis. Menurut sebuah penelitian, tingkat sepsis yang lebih tinggi dikaitkan dengan institusi berisiko yang melakukan lebih banyak transplantasi organ.

2.2. Antibiotik

Antibiotik adalah zat yang dibuat oleh bakteri dan jamur yang memiliki kemampuan untuk membunuh atau menghentikan pertumbuhan bakteri.

Antibiotik tidak terlalu berbahaya bagi manusia. Jika suatu obat sangat beracun bagi mikroorganisme tetapi relatif tidak beracun bagi inangnya, obat tersebut tidak cocok untuk digunakan melawan mikroorganisme tersebut. Sebaliknya, obat tersebut harus memiliki kualitas toksisitas selektif yang maksimal. Segolongan zat buatan dan alami yang dikenal sebagai antibiotik memiliki kapasitas untuk menghambat atau menghentikan proses biokimia tubuh, khususnya yang terkait dengan infeksi bakteri yang dapat menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri (Utami, 2012).

Antibiotik adalah obat antimikroba yang menghentikan pertumbuhan kuman lain dengan menggunakan bahan yang berasal dari mikroorganisme tertentu atau bahan sintesis. Ketika digunakan terhadap jenis bakteri tertentu, beberapa antibiotik memiliki spektrum aktivitas yang luas. Untuk memeriksa sensitivitas, dilakukan uji sensitivitas antibiotik. Agen antimikroba yang ditargetkan pada spesies bakteri tertentu, dengan tujuan menilai potensi obat dalam menghilangkan patogen.

Antibiotik terbagi menjadi dua golongan besar berdasarkan kegiatannya:

- a. Antibiotik yang mempunyai kegiatan sempit (Narrow spectrum) Antibiotik ini bekerja melawan berbagai spesies bakteri. Penisilin, streptomisin, neomisin, basitrasin, polimiksin B, dan antibiotik lainnya adalah contoh dari kelompok ini.
- b. Antibiotik yang mempunyai kegiatan luas (Broad spectrum) antibiotik yang memiliki kemampuan untuk membasmi bakteri gram positif dan gram negatif. Sebagian besar bakteri, serta beberapa virus dan protozoa, seharusnya dapat dibunuh oleh antibiotik golongan ini. Menurut Irianto (2013), antibiotik yang termasuk golongan spektrum luas adalah ampisilin, kloramfenikol, dan tetrasiklin beserta turunannya.

2.2.1 Sensitivitas Bakteri Terhadap Antibiotik

Saat memilih tindakan terbaik untuk kondisi infeksius, khususnya yang bersifat bakterial, penting untuk mempertimbangkan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik. Penanganan penyakit dapat menjadi lebih sulit jika resistensi obat meningkat. Mikroorganisme yang sangat rentan terhadap antibiotik dikatakan

sensitif, atau cukup sensitif untuk mempertahankan kemampuannya menekan mikroorganisme. Kondisi yang sesuai dengan aksi antibakteri antibiotik dapat menunjukkan tanda-tanda sensitivitas terhadap obat (Dzidic, 2008).

2.1.1 Resistensi Antibiotik

Ketika kuman menjadi resistan terhadap berbagai konsentrasi antibiotik atau antimikroba, maka akan terjadi resistensi. Menurut Dzidic (2008), resistensi dapat diinduksi pada mikroorganisme melalui mekanisme genetik atau non-genetik. Resistensi juga dapat muncul secara alami, melalui mutasi spontan yang menyebabkan resistensi kromosomal, resistensi yang terjadi akibat transfer gen resistan yang mengakibatkan resistensi ekstrakromosomal, atau melalui mekanisme lainnya. Ketika bakteri yang sebelumnya rentan menjadi resistan terhadap antibiotik, obat-obatan akan kehilangan efikasi terapeutiknya. Hal ini dikenal sebagai resistensi antibiotik. Ada bahaya bahwa krisis kesehatan di seluruh dunia dapat muncul jika antibiotik mulai kehilangan efektivitasnya dalam mengobati kasus penyakit. Resistensi pada strain bakteri telah muncul dalam beberapa dekade terakhir karena penyalahgunaan antibiotik yang meluas.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor:

- Sering menggunakan antibiotik
- Penggunaan antibiotik yang tidak wajar
- Penggunaan antibiotik secara berlebihan
- Penggunaan antibiotik jangka panjang

2.2.3 Uji Kepekaan Antibiotik

a. Uji Dilusi (Uji pengenceran)

Menggabungkan pengenceran antimikroba dengan media kaldu atau agar dan menginokulasi organisme uji dengan campuran tersebut memungkinkan penilaian kuantitatif aktivitas antimikroba. Konsentrasi ini dikenal sebagai konsentrasi penghambatan minimum saat berada pada titik terendah dan masih mencegah pertumbuhan setelah inkubasi semalam. Nilai KHM ini kemudian dibandingkan dengan konsentrasi obat yang diketahui yang dicapai dalam serum dan cairan tubuh lainnya untuk mengevaluasi respons terapeutik obat.

b. Uji Kepekaan difusi cakram

Uji cakram mengukur kemampuan obat dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Hasilnya berkorelasi baik dengan respon pengobatan terhadap penyakit, dimana mekanisme pertahanan tubuh seringkali mampu menghilangkan mikroorganisme menular.

c. Antimicrobial gradient

Metode Antimicrobial gradient ini menggunakan metode pengenceran dan difusi. Ini didasarkan pada kemungkinan bahwa gradien konsentrasi zat antimikroba yang diuji dalam media agar dapat diciptakan. Metode ini adalah versi komersial teknik. Strip yang diresapi dari ujung ke ujung dengan gradien konsentrasi zat antimikroba yang meningkat ditempatkan pada permukaan agar-agar yang sebelumnya terkontaminasi selama perlakuan dengan mikroorganisme yang diuji.

d. Short automated instrument systems

Dua sistem yang lebih sensitif, lebih cepat, dan lebih akurat adalah sistem MicroScan walk-away dan Vitek, yang keduanya menggunakan metodologi yang telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (FDA). Karena banyaknya bakteri yang telah diidentifikasi sebelum diobati, beberapa antibiotik dapat diberikan ke area mikrobiologi. Data tentang reaksi, identifikasi bakteri, dan resistensi antibiotik akan muncul di perangkat lunak dalam waktu tiga hingga enam jam. Metode yang baru dan menggunakan teknologi yang andal.

e. Metode Kirby Bauer

Metode Kirby-Bauer merupakan teknik pengujian kerentanan bakteri yang melibatkan pembuatan suspensi bakteri dalam medium cair Brain Heart Infusion (BHI) dengan menumbuhkan koloni bakteri selama 24 jam. Suspensi tersebut kemudian disuspensikan dalam 0,5 mL BHI cair dan diinkubasi selama 4–8 jam pada suhu 37°C. Setelah bakteri diinkubasi, konsentrasi 10^8 CFU/ml dicapai sebagai hasil standar. Dengan mendistribusikan bakteri suspensi secara merata di permukaan media agar, sensitivitas suspensi bakteri diperiksa. Setelah meletakkan cakram antibiotik pada medium, cakram diinkubasi selama 19–24 jam pada suhu 37 °C. Temuan tersebut diperiksa untuk menentukan apakah ada zona iradik atau

radikal.

2.3. Jenis bakteri yang menyebabkan sepsis

2.3.1 *Escherichia coli*

E. Coli adalah bakteri gram negatif yang sering terdapat dalam sistem pencernaan manusia. Bakteri ini dapat menyebabkan infeksi intra-abdomen dan infeksi saluran kemih, yang keduanya dapat menyebabkan sepsis, terutama pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.

2.3.2 *Klebsiella pneumonia*

Bakteri Gram-negatif yang dapat menyebabkan pneumonia, infeksi saluran kemih, dan infeksi luka yang dapat berkembang menjadi sepsis. *Klebsiella pneumoniae* sering ditemukan pada pasien di rumah sakit dan bisa resistan terhadap banyak antibiotik.

2.3.3 *Acinetobacter baumannii*

Bakteri Gram-negatif yang sering ditemukan di lingkungan rumah sakit. *Acinetobacter baumannii* dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan, infeksi darah, dan infeksi luka yang sulit diobati karena resistensi terhadap banyak antibiotik. Infeksi ini sering terjadi pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah atau yang menggunakan alat medis seperti ventilator.

2.3.4 *Enterobacter cloacae*

Bakteri Gram-negatif yang merupakan bagian dari flora usus manusia. *Enterobacter cloacae* dapat menyebabkan berbagai infeksi, termasuk infeksi saluran kemih, infeksi perut, dan infeksi darah. Bakteri ini sering terlibat dalam infeksi rumah sakit dan memiliki kemampuan resistensi antibiotik yang tinggi, membuat pengobatannya menantang.

2.3.5 *Staphylococcus aureus*

Bakteri Gram-positif yang dapat menyebabkan berbagai infeksi, termasuk infeksi kulit, pneumonia, dan infeksi darah (bakteremia) yang bisa berkembang menjadi sepsis. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah strain yang resistan terhadap banyak antibiotik dan lebih sulit diobati.

2.3.6 *Staphylococcus haemolyticus*

Bakteri Gram-positif koagulase-negatif yang merupakan bagian dari flora

kulit normal manusia. Namun, pada pasien dengan sistem kekebalan yang lemah atau pada mereka yang menggunakan alat medis invasif, *Staphylococcus haemolyticus* dapat menyebabkan infeksi darah dan sepsis. Bakteri ini dikenal dengan resistensi antibiotiknya, termasuk terhadap methicillin.

2.3.7 *Staphylococcus epidermidis*

Bakteri Gram-positif koagulase-negatif yang juga merupakan bagian dari flora kulit normal. *Staphylococcus epidermidis* sering menyebabkan infeksi terkait alat medis, seperti kateter dan prostesis. Infeksi ini dapat berkembang menjadi sepsis, terutama pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah atau mereka yang dirawat di rumah sakit.

2.3.8 *Staphylococcus hominis*

Bakteri Gram-positif koagulase-negatif yang ditemukan di kulit manusia. *Staphylococcus hominis* dapat menyebabkan infeksi nosokomial, terutama pada pasien dengan alat medis seperti kateter dan implan. Infeksi ini bisa berkembang menjadi sepsis pada pasien yang memiliki kondisi kesehatan yang mendasar atau sistem kekebalan tubuh yang lemah.

2.3.9 *Streptococcus pyogenes*

Bakteri Gram-positif yang sering ditemukan pada kulit dan tenggorokan manusia. Bakteri ini terkenal sebagai patogen penyebab berbagai infeksi mulai dari ringan hingga sangat serius, termasuk sepsis.

2.3.10 *Enterococcus faecalis*

Bakteri Gram-negatif yang merupakan bagian dari flora usus manusia. *Enterobacter cloacae* dapat menyebabkan berbagai infeksi, termasuk infeksi saluran kemih, infeksi perut, dan infeksi darah. Bakteri ini sering terlibat dalam infeksi rumah sakit dan memiliki kemampuan resistensi antibiotik yang tinggi, membuat pengobatannya menantang.

2.3.11 *Burkholderia cepacia*

Bakteri gram negatif yang dapat menyebabkan infeksi parah pada mereka yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah dan gangguan paru-paru kronis seperti fibrosis kistik. Dikenal karena toleransinya terhadap berbagai obat, *Burkholderia cepacia* dapat menyebabkan sepsis pada mereka yang rentan.