

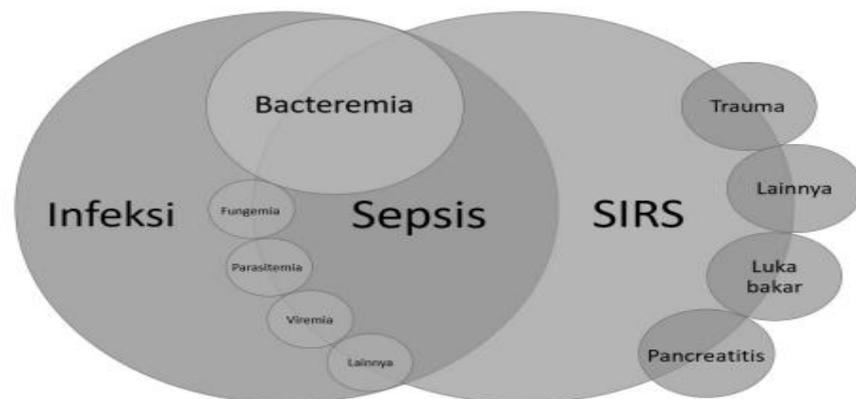
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Sejarah

Sebutan penyakit sepsis berasal dari bahasa Yunani yaitu “*sepo*” yang berarti membusuk dan pertama kali dituliskan dalam suatu puisi yang dibuat oleh Homer (abad 18 SM). Kemudian pada tahun 1914 Hugo Schottmuller secara umum mendefinisikan “*septicaemia*” yang artinya penyakit yang disebabkan oleh penyerangan mikroba ke dalam darah. Walaupun dengan adanya penjelasan tersebut, istilah seperti “*septicaemia*” sepsis, toksemia dan bakteremia sering digunakan saling tumpang tindih (Mehta & Kochhar, 2017). Oleh karenanya dibutuhkan suatu standar untuk istilah tersebut dan pada tahun 1991, *American College of Chest Physicians (ACCP)* dan *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* mengeluarkan suatu pernyataan mengenai *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsis, dan sepsis berat. Sindrom ini merupakan suatu kelanjutan dari inflamasi yang memburuk dimulai dari SIRS menjadi sepsis, sepsis berat dan septik syok (Mayr *et al.*, 2014).



Gambar 2.1. Konsep infeksi, SIRS, Sepsis diperkenalkan pada konferensi sepsis tahun 1992
(Sumber: Bone *et al.*, 1992)

Sepsis sudah dikenal sejak dulu sebagai keadaan dengan keberadaan bakteri. Hippocrates mendefinisikan sepsis sebagai suatu pembusukan biologis internal berbahaya yang terjadi pada tubuh. Perkembangan medis dan teori kuman pada akhir 1800-an oleh Louis Pasteur, Joseph Lister, dan Robert Kock mengubah sudut pandang sepsis dari pembusukan internal menjadi suatu proses yang berasal dari mikroorganisme berbahaya. Kemudian pada tahun 1914, Hugo Schottmüller membuat definisi sepsis modern pada tulisannya, “Sepsis adalah keadaan dimana bakteri patogen, secara kontinu atau berkala, menyerang aliran darah sedemikian rupa sehingga menyebabkan gejala subyektif dan obyektif” (Funk *et al.*, 2009).

2.1.2 Pengertian

Sepsis adalah adanya respon sistemik terhadap infeksi di dalam tubuh yang dapat berkembang menjadi sepsis berat dan syok septik (*septic shock*) (Mayr *et al.*, 2014). Sepsis berat dan syok septik (*septic shock*) merupakan masalah kesehatan utama dan menyebabkan mortalitas terhadap jutaan orang setiap tahunnya (Rhodes *et al.*, 2017). Sepsis berat merupakan sepsis disertai dengan kondisi kegagalan organ yang disebabkan karena peradangan sistemik dan respon prokoagulan terhadap infeksi (Bernard *et al.*, 2001). Syok Septik (*septic shock*) diartikan sebagai kondisi sepsis dengan hipotensi refrakter (tekanan darah sistolik < 65 mmHg, atau penurunan > 40 mmHg dari ambang dasar tekanan darah sistolik yang tidak responsif setelah diberikan cairan kristaloid sebesar 20 sampai 40 mL/kg) (Nguyen *et al.*, 2006). Kriteria untuk diagnosis sepsis dan sepsis berat pertama kali dibentuk pada tahun 1991 oleh *American College of Chest Physician and Society of Critical Care Medicine Consensus*.

Tabel 2.1. Kriteria untuk SIRS, Sepsis, Sepsis Berat, Syok septik berdasarkan Konsensus Konfrensi ACCP/SCCM 1991

Istilah	Kriteria
SIRS (<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>)	2 dari 4 kriteria: <ul style="list-style-type: none"> – SIRS Temperatur > 38°C atau < 36°C – Laju Nadi > 90x/ menit – Hiperventilasi dengan laju nafas > 20x/ menit atau CO₂ arterial kurang dari 32 mmHg – Sel darah putih > 12.000 sel/uL atau < 4000 sel/ uL
Sepsis	SIRS dengan adanya infeksi (diduga atau sudah terbukti)
Sepsis berat	Sepsis dengan kegagalan organ
Syok septik (<i>Septic shock</i>)	Sepsis dengan hipotensi walaupun sudah diberikan resusitasi yang adekuat

(Sumber: Mayr *et al.*, 2014)

2.1.3 Epidemiologi

Sepsis dan sepsis berat adalah penyebab utama mortalitas pada pasien kritis yang dirawat di ruang perawatan intensif (*Intensive Care Units/ICU*) di Amerika Serikat (Mayr *et al.*, 2014). Penelitian meta analisis oleh Jawad *et al* mendapatkan bahwa insidens sepsis dalam populasi berkisar 22- 240 kasus per 100.000 orang, sepsis berat 13-300 kasus per 100.000 orang, dan syok septik 11 kasus per 100.000 orang, dengan angka mortalitas mencapai 30% untuk sepsis, 50% untuk sepsis berat, dan 80% untuk syok septik. Sampai saat ini sepsis dan syok septik masih merupakan tantangan besar bagi dunia kedokteran (Jawad *et al.*, 2012). Seiring perjalanan sepsis menjadi syok septik, risiko kematian pada pasien kian meningkat secara signifikan. Setiap jam keterlambatan pemberian antibiotik telah terbukti meningkatkan angka mortalitas syok septik (*septic shock*) sebesar 7,6%. Sebaliknya, pasien *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) non-infeksi yang salah didiagnosis sebagai sepsis, dapat secara tidak tepat diobati dengan antibiotik spektrum luas, sehingga menunda pengobatan peradangan

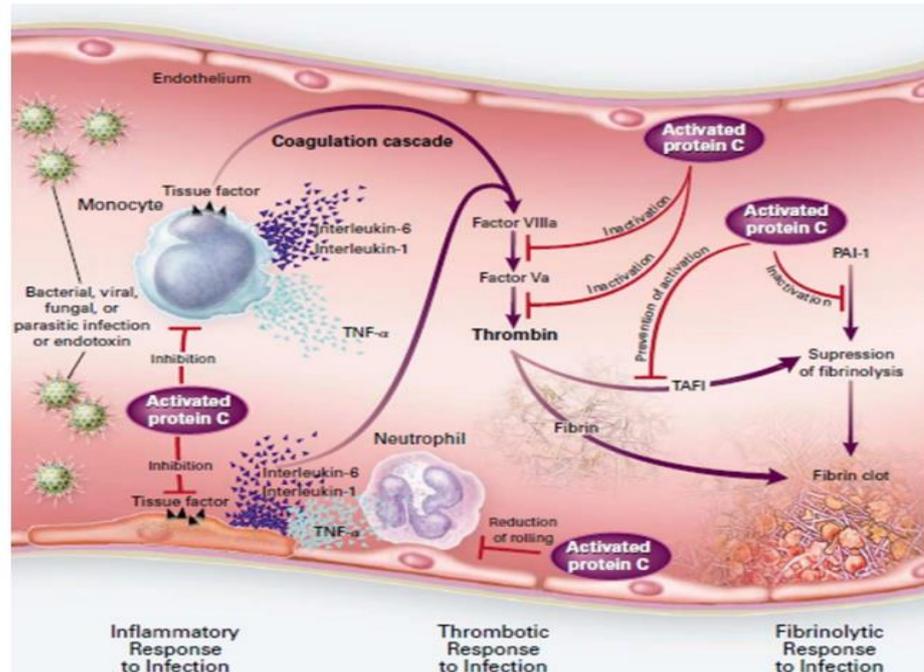
sistemik yang mendasari dan memberikan kontribusi untuk munculnya resistensi antibiotik (Kumar *et al.*, 2006).

2.1.4 Etiologi

Penyakit sepsis disebabkan oleh respon kekebalan tubuh yang dipicu oleh infeksi bakteri, jamur, parasit ataupun virus. Infeksi dapat berasal dari dalam rumah sakit (*nosocomial*), atau lingkungan (*community acquired*). Dilihat dari beberapa data penelitian memperlihatkan mikroorganisme penyebab infeksi tersering adalah bakteri *Staphylococcus*, diikuti oleh bakteri *Streptococcus* dan infeksi jamur, terutama spesies *Candida* (Turner & Cheifetz, 2016).

2.1.5 Patofisiologi

Sepsis digambarkan pada suatu sindrom klinis kompleks yang timbul saat sistem imunitas pejamu teraktifasi terhadap infeksi. Molekul patogen mengaktifkan sistem imun, melepaskan mediator inflamasi dan memicu pelepasan sitokin yang penting dalam eliminasi patogen. Sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1, interferon gamma (IFN- γ) bekerja membantu sel dalam menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Dengan demikian, proses eliminasi lebih efektif, sekaligus memicu pelepasan sitokin anti inflamasi, seperti interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), IL-4, dan IL-10. Sitokin anti inflamasi berperan menghentikan proses inflamasi dengan memodulasi, koordinasi, atau represi terhadap respon yang berlebihan (mekanisme umpan balik). Sitokin pro-inflamasi juga berperan dalam pelepasan nitrogen monoksida (*nitric oxide* disebut NO) yang penting dalam eliminasi patogen, tetapi efek NO lainnya adalah vasodilatasi vaskuler. Pada keadaan sepsis, produksi NO yang berlebih menyebabkan dilatasi pembuluh darah dan menyebabkan syok septik (Bochud & Calandra, 2003) (Cinel & Opal, 2009).



Gambar 2.2 Tahapan dimulainya respon inflamasi (Sumber: Bernard *et al.*, 2001)

Ketika sistem imun tidak efektif mengeliminasi antigen, proses inflamasi menjadi tidak terkendali dan menyebabkan kegagalan sistem organ. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Bone *et al* yang menyatakan bahwa kerusakan organ multipel tidak disebabkan oleh infeksi tetapi akibat dari inflamasi sistemik dengan sitokin sebagai mediator (Bone *et al.*, 1997).

2.1.6 Presentasi klinik

Tanda dan gejala sepsis awal bervariasi dan termasuk demam, menggigil, dan perubahan status mental. Hipotermia dapat terjadi sebagai pengganti demam. Pasien mungkin mengalami hipoksia. Tanda dan gejala sepsis dini dan lanjut ditemukan pada **Tabel 2.2** (Dipiro J *et al.*, 2015).

Tabel 2.2 Tanda dan gejala yang berhubungan dengan sepsis

Sepsis awal	Sepsis lanjut
Demam atau hipotermia	Asidosis laktat
Kaku, panas dingin	Oliguria
Takikardia	Leukopenia
Takipnea	DIC (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
Hiperglikemia	Edema Pulmonari
Mialgia	Hipotensi (<i>shock</i>)
Lethargy, malaise	Hipoglikemia
Proteinuria	Azotemia
Hipoksia	Trombositopenia
Leukositosis	ARDS (<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
Hiperbilirubinemia	Pendarahan saluran pencernaan, koma

(Sumber: Dipiro J *et al.*, 2015)

Penyakit sepsis yang tidak terkontrol dapat menyebabkan disfungsi organ, termasuk oliguria, ketidakstabilan hemodinamik dengan hipotensi atau syok, asidosis laktat, hiperglikemia atau hipoglikemia, kemungkinan leukopenia, DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), trombositopenia, ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), perdarahan gastrointestinal (saluran cerna), atau koma (Dipiro J *et al.*, 2015).

2.1.7 Diagnosis

Menurut *International Guideline for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* tahun 2012, berikut adalah kriteria diagnosis sepsis:

Tabel 2.3 Kriteria diagnosis sepsis

Variabel umum	<ul style="list-style-type: none"> – Demam ($>38,3^{\circ}\text{C}$) – Hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$) – Detak jantung >90/menit lebih dari dua angka diatas nilai normal sesuai usia – Takipnea – Perubahan status mental – Edema signifikan atau keseimbangan positif cairan $>20\text{ml/kg}$ selama 24 jam – Hiperglikemia (glukosa plasma) $>140\text{ mg/dL}$ atau 7.7 mmol/L tanpa adanya diabetes
Variabel inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> – Leukositosis (<i>WBC count</i> $>12.000\ \mu\text{L}^{-1}$) – Leukopenia (<i>WBC count</i> $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$) – WBC count normal dengan lebih dari 10% bentuk belum dewasa – Plasma <i>C-reactive</i> protein lebih dari dua angka diatas nilai normal
Variabel hemodinamik	Hipotensi arteri (SBP $<90\text{ mmHg}$, MAP $<70\text{mmHg}$)
Variabel disfungsi organ	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoksemia arteri ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 <300$) – Oliguria akut (keluaran urin $<0,5\text{mL/kg/jam}$ setidaknya selama 2 jam meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan yang cukup) – Peningkatan kreatinin $>0,5\text{ mg/dL}$ atau $44,2\ \mu\text{mol/L}$ – Koagulasi abnormal (INR $>1,5$ atau PTT >60 detik) – Ileus – Thrombositopenia (<i>platelet count</i> $<100.00\ \mu\text{L}^{-1}$) – Hiperbilirubinemia (plasma total bilirubin $>4\text{mg}$ atau $70\ \mu\text{mol/L}$)
Variasi perfusi jaringan	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperlaktasemia ($>1\text{ mmol/L}$) – Penurunan refill kapiler

(Sumber: Dellinger *et al.*, 2013)

2.1.8 Penanganan

Guideline pengobatan penyakit sepsis menggunakan tata laksana yang dikeluarkan oleh SCCM dan ESICM yaitu “*Surviving Sepsis Guidelines*”. *Surviving Sepsis Guidelines* pertama kali dipublikasi pada tahun 2004, dengan revisi pada tahun 2008 dan 2012. Pada bulan Januari 2017, revisi keempat dari *Surviving Sepsis Guidelines*

diperkenalkan pada pertemuan tahunan SCCM dan diterbitkan di *Critical Care Medicine* dan *Intensive Care Medicine* dimana didapatkan banyak perkembangan anyar pada revisi terbaru (De Backer & Dorman, 2017). Komponen dasar dari penanganan sepsis dan syok septik (*shock septic*) yaitu resusitasi awal, vasopressor/inotropik, dukungan hemodinamik, pemberian antibiotik awal, kontrol sumber infeksi, diagnosis (kultur dan pemeriksaan radiologi), tata laksana suportif (ventilasi, dialisis, transfusi) dan pencegahan infeksi (Mehta & Kochhar, 2017).

Early Goal-Directed Therapy (EGDT) yang dikembangkan oleh Rivers *et al* pada tahun 2001 merupakan komponen penting dalam tata laksana sebelumnya (De Backer & Dorman, 2017). Rivers *et al* mengevaluasi efikasi dari EGDT pada 263 pasien dengan infeksi dan hipotensi atau kadar serum laktat ≥ 4 mmol/L yang dilakukan randomisasi dan diberikan resusitasi standar atau EGDT (133 kontrol dengan 130 EGDT) di ruang IGD sebelum dipindahkan ke ruang ICU. Selama 6 jam di ruang IGD, pasien dengan terapi EGDT mendapatkan terapi cairan, transfusi darah, dan inotropik lebih banyak dibandingkan grup kontrol. Kemudian, selama 6 – 72 jam di ruang ICU setelah mendapatkan terapi EGDT, kelompok pasien ini memiliki tingkat ScvO₂ dan pH yang lebih tinggi dengan kadar laktat dan defisit basa yang lebih rendah. Skor disfungsi organ lebih baik secara signifikan pada kelompok pasien EGDT (Rivers *et al.*, 2001) . Hal ini juga berhubungan dengan masa rawat inap rumah sakit yang lebih sebentar dan penurunan komplikasi kardiovaskular seperti henti jantung, tekanan darah yang rendah, dan gagal nafas akut (Nguyen *et al.*, 2006).

Pada tahun 2014, tata laksana EGDT ini dibandingkan dengan 3 tata laksana lain seperti ARISE (*Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation*), ProMISe (*Protocolized Management in Sepsis*), dan ProCESS (*Protocolized Care for Early Septic Shock*) dan hal ini

mengubah rangkaian 6 jam dalam *Surviving Sepsis Guideline* dimana pengukuran tekanan vena sentral dan saturasi oksigen vena sentral tidak dilakukan lagi (Mehta & Kochhar, 2017). Dalam tata laksana yang diterbitkan pada tahun 2016, target resusitasi EGDT telah dihilangkan, dan merekomendasikan keadaan sepsis diberikan terapi cairan kristaloid minimal sebesar 30 ml/kgBB dalam 3 jam atau kurang. Dengan dihilangkannya target EGDT yang statik (tekanan vena sentral), protokol ini menekankan pemeriksaan ulang klinis sesering mungkin dan pemeriksaan kecukupan cairan secara dinamis (variasi tekanan nadi arterial) (Howell & Davis, 2017).

Hal ini merupakan perubahan yang signifikan, karena pada tata laksana sebelumnya merekomendasikan bahwa tenaga klinisi harus menentukan angka tekanan vena sentral secara spesifik dan ternyata tekanan vena sentral memiliki manfaat terbatas untuk menentukan respon tubuh terhadap pemberian cairan. Protokol ini menekankan bahwa klinisi harus melakukan teknik “*fluid challenge*” untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari pemberian cairan. Ketika status hemodinamik membaik dengan pemberian cairan, pemberian cairan lebih lanjut dapat dipertimbangkan. Namun pemberian cairan harus distop apabila respon terhadap pemberian cairan tidak memberikan efek yang signifikan. Maka dari itu, tata laksana ini telah berubah dari strategi resusitasi kuantitatif ke arah terapi resusitasi yang fokus terhadap kondisi pasien tersebut dengan dipandu pemeriksaan dinamis untuk mengevaluasi respon dari terapi tersebut (De Backer & Dorman, 2017). Pemeriksaan lain yang dapat digunakan seperti *carotid doppler peak velocity*, *passive leg raising*, ekokardiografi (Mehta & Kochhar, 2017).

Karena infeksi menyebabkan penyakit sepsis, penanganan infeksi merupakan bagian penting dalam terapi sepsis. Angka mortalitas akan meningkat dengan adanya penundaan penggunaan antibiotik. Untuk

meningkatkan keefektifan penggunaan antibiotik, penggunaan antibiotik berspektrum luas sebaiknya disertai dengan kultur dan identifikasi sumber penularan kuman (Howell & Davis, 2017). Hal ini dilakukan sesegera mungkin setelah sepsis terdiagnosa. Tata laksana terbaru merekomendasikan bahwa penggunaan antibiotik harus diberikan maksimal dalam waktu 1 jam setelah sepsis terdiagnosa. Rekomendasi ini berdasarkan berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa penundaan dalam penggunaan antibiotik berhubungan dengan peningkatan resiko mortalitas (De Backer & Dorman, 2017). Penggunaan vasopressor yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP ≥ 65 mmHg. Penggunaan cairan yang direkomendasikan adalah cairan kristaloid dengan dosis 30 ml/kgBB dan diberikan dengan melakukan *fluid challenge* selama didapatkan peningkatan status hemodinamik berdasarkan variabel dinamis (perubahan tekanan nadi, variasi volum sekuncup) atau statik (tekanan nadi, laju nadi) (Rhodes *et al.*, 2017). Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Bernard *et al.*, penggunaan drotrecogin α (*Human Activated Protein C*) menurunkan tingkat kematian pada pasien dengan sepsis. Protein C yang teraktivasi akan menghambat pembentukan thrombin dengan menginaktivasi factor Va, VIIIa dan akan menurunkan respon inflamasi (Bernard *et al.*, 2001).

Tabel 2.4 Tata Laksana Sepsis Berat

Resusitasi Awal	<p>Resusitasi kuantitatif pada pasien dengan hipoperfusi yang diinduksi sepsis setelah perubahan cairan awal atau konsentrasi laktat dalam darah ≥ 4 mmol/L. Tujuan selama 6 jam pertama resusitasi adalah:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tekanan vena sentral 8-12 mmHg - Tekanan arteri rata-rata (MAP) ≥ 65 mmHg - Keluaran urin $\geq 0,5$ mL/kg/jam - Vena sentral atau saturasi oksigen vena 70% atau 65%
------------------------	---

<p>Skrining Untuk Sepsis dan Perkembangan Kondisi</p>	<p>– Pada pasien dengan peningkatan level laktat maka target resusitasi adalah untuk menormalkan laktat</p> <p>a. Skrining rutin terhadap potensi infeksi pasien sakit kritis untuk menentukan implementasi awal terapi</p> <p>b. Usaha peningkatan kondisi pasien sepsis berat berbasis rumah sakit</p>
<p>Diagnosis</p>	<p>a. Kultur sebelum terapi antimikroba jika tidak ada keterlambatan signifikan (>45 menit) dalam memulai penggunaan antimikroba. Paling tidak dua sel kultur (baik aerob maupun anaerob) ditentukan sebelum terapi antimikroba</p> <p>b. Penggunaan <i>1, 3 beta-D-glucan assay</i>, <i>mannan</i> dan <i>anti-mannan antibody assay</i> jika tersedia dan <i>candidiasis</i> invasive terdapat dalam diagnosis penyebab infeksi</p> <p>c. Kajian <i>imaging</i> dilakukan untuk mengkonfirmasi sumber infeksi potensial</p> <p>a. Pemberian antimikroba intravena dalam satu jam pertama diketahuinya syok sepsis dan sepsis tanpa syok sebagai tujuan terapi</p> <p>b. Terapi empiris awal satu atau dua obat yang memiliki aktivitas melawan bakteri pathogen dan yang berpenetrasi dalam konsentrasi adekuat ke dalam jaringan yang diasumsikan menjadi sumber sepsis</p> <p>c. Regimen antibiotik harus dinilai setiap hari untuk melakukan de-eskalasi</p> <p>d. Gunakan level rendah prokalsitonin atau biomarker serupa untuk membantu klinisi menghentikan antibiotik empiris pada pasien yang tampak sepsis pada awalnya, tetapi tidak menunjukkan bukti sepsis lebih lanjut</p>
<p>Terapi Antimikroba</p>	<p>e. Terapi empiris kombinasi untuk pasien neutropeni dengan sepsis berat dan untuk pasien yang susah diterapi, pathogen MDR seperti <i>Acinetobacter</i> dan <i>Pseudomonas spp.</i> Untuk pasien dengan infeksi berat berkaitan dengan gagal nafas dan syok septik, terapi kombinasi dengan beta-laktam <i>extended spectrum</i> dan baik aminoglikosida atau fluoroquinolone untuk <i>P. aeruginosa</i>. Kombinasi beta-laktam dan makrolida untuk pasien septik syok digunakan untuk infeksi <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Terapi kombinasi empiris tidak boleh diberikan lebih dari 3-5</p>

hari. De-eskalasi ke terapi tunggal paling sesuai harus dilakukan segera profil kepekaan bakteri diketahui

- f. Durasi terapi biasanya 7-10 hari, lebih dari itu mungkin sesuai untuk pasien yang memiliki respon klinis yang lambat, *undrainable fact of infection*, bakteremia dengan *S. aureus*, beberapa fungi dan infeksi virus atau defisiensi imunologi termasuk neutropenia
- g. Terapi antiviral harus dimulai sedini mungkin pada pasien dengan kondisi inflamasi parah yang disebabkan karena non infeksi
- h. Agen antimikroba tidak boleh digunakan pada pasien dengan kondisi inflamasi parah yang disebabkan karena non infeksi

Diagnosis infeksi secara anatomik memerlukan pertimbangan apakah kontrol sumber perlu dilakukab atau tidak secepat mungkin, dan intervensi dilakukan selama 12 jam pertama setelah diagnosis ditegakkan, jika mungkin

Kontrol Sumber

(Sumber: Dellinger *et al.*, 2013)

2.1.9 Terapi

Tujuan utama pengobatan sepsis yaitu sebagai berikut: diagnosis dan identifikasi patogen tepat waktu, eliminasi cepat sumber infeksi, inisiasi dini terapi antimikroba agresif, gangguan urutan patogen yang mengarah kepada syok septik (*shock septic*), dan menghindari kegagalan organ (Dipiro J *et al.*, 2015).

Pemberian terapi antimikroba yang dini sangat penting dalam penatalaksanaan pasien sepsis. Regimen yang dipilih harus berdasarkan lokasi infeksi yang dicurigai, kemungkinan patogen dan pola kerentanan antibiotik lokal, apakah organisme tersebut diperoleh dari komunitas atau rumah sakit, dan status kekebalan pasien (Dipiro J *et al.*, 2015).

Jika dicurigai *P. aeruginosa*, atau dengan sepsis dari infeksi yang didapat di rumah sakit, sefalosporin antipseudomonal (ceftazidime atau cefepime), antipseudomonal fluoroquinolone (ciprofloxacin atau

levofloxacin), atau aminoglikosida harus termasuk dalam regimen. Regimen antimikroba harus dinilai kembali setelah 48 sampai 72 jam berdasarkan data mikrobiologis dan klinis (Dipiro J et al., 2015).

Ketika *S. aureus* cenderung resisten terhadap metisilin, linezolid mungkin lebih baik daripada vankomisin karena penetrasi vankomisin yang buruk ke dalam paru-paru, juga munculnya *S. aureus* resisten menentang glikopeptida. Durasi rata-rata terapi antimikroba pada pejamu normal dengan sepsis adalah 7 sampai 10 hari, dan infeksi jamur membutuhkan 10 sampai 14 hari (Dipiro J et al., 2015)

Pengobatan kandidiasis invasif melibatkan preparat berbasis amfoterisin B, agen antijamur azole, dan agen antijamur echinocandin, atau kombinasinya. Pemilihan tergantung pada keadaan status klinis pasien, spesies jamur dan kerentanannya, toksisitas obat relatif, adanya disfungsi organ yang akan mempengaruhi klirens obat, dan paparan sebelumnya oleh pasien terhadap agen anti fungal. Secara umum, dugaan infeksi mikotik sistemik yang menyebabkan sepsis pada pasien nonneutropenik harus diobati secara empiris dengan flukonazol parenteral, caspofungin, anidulafungin, atau micafungin (Dipiro J et al., 2015).

Berikut dibawah ini merupakan pedoman pilihan antibiotik empiris berbasis lokasi infeksi yang telah dipublikasi (Menkes RI, 2017).

Tabel 2.5 Pilihan antibiotik empiris menurut lokasi infeksi

No	Fokus Infeksi	Pilihan Antibiotik
1	<i>Community Pneumonia</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Beta lactam (sefotaksim, seftriakson, ampisilin sulbactam) PLUS azitromisin atau fluorokuinolon (untuk pasien alergi penisilin, direkomendasikan fluorokuinolon respirasi dan aztreonam) – Untuk infeksi <i>Pseudomonas</i>, gunakan beta lactam antipneomokokal,

-
- antipseudomonas (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, atau meropenem) plus siprofloksasin atau levofloksasin (750 mg)
ATAU
- Beta lactam tersebut di tambah aminoglikosida dan azitromisin
ATAU
 - Beta lactam tersebut tambah aminoglikosida dan fluorokuinolon antipneumokokal (untuk pasien alergi penisilin, direkomendasikan aztreonam sebagai pengganti beta lactam)
 - Pada MRSA dari komunitas, ditambah vankomisin atau linezolid
- 2 *Nosocomial Pneumonia*
- Sefalosporin antipseudomonas (cefepime, ceftazidime) ATAU karbapenem antipseudomonas (imipenem, meropenem) ATAU beta lactam/penghambat beta lactamase (piperasilin tazobactam) PLUS Fluorokuinolon antipseudomonas (siprofloksasin atau levofloksasin) ATAU aminoglikosida (amikasin, gentamisin, tobramisin) PLUS Linezolid atau vankomisin
- 3 *Intra-abdominal Community Infection*
- Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, ertapenem atau piperasilin tazobactam
 - Kombinasi cefepime, ceftazidime, siprofloksasin, atau levofloksasin PLUS metronidazole
- 4 *Intra-abdominal nosocomial infection*
- Karbapenem, piperasilin tazobactam
 - Jika peta kuman local menunjukkan insiden MRSA tinggi: vankomisin
- 5 *Skin infection dan soft tissue*
- Purulen: vankomisin, linezolid
 - Non purulen:
 - Piperasilin tazobactam plus vankomisin
 - Klindamisin atau metronidazole PLUS aminoglikosida atau fluorokuinolon
 - Imipenem atau meropenem atau ertapenem
 - Sefotaxim PLUS metronidazole atau klindamisin

6	Infeksi saluran kemih (ISK)/ atau urosepsis	<ul style="list-style-type: none"> – Sefalosporin generasi 3 – Fluorokuinolon (siprofloksasin dan levofloksasin) – Beta lactam/penghambat beta lactamase anti Pseudomonas – Karbapenem dengan atau tanpa aminoglikosida
7	Infeksi susunan saraf pusat	Vankomisin plus sefalosporin generasi 3
8	Infeksi terkait kateter intravascular	<ul style="list-style-type: none"> – Sefalosporin generasi 4, karbapenem, beta lactam/penghambat beta lactamase dengan atau tanpa aminoglikosida – Pada layanan kesehatan dengan prevalens MRSA tinggi: ditambah vankomisin

(Sumber: Menkes RI, 2017)

2.2 Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik dilakukan guna: (Permenkes RI, 2011)

- a. Mengetahui jumlah atau konsumsi penggunaan antibiotik di rumah sakit
- b. Mengetahui dan mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit
- c. Sebagai dasar untuk melakukan pengamatan penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar

2.2.1 Penilaian kualitas antibiotik

Kualitas penggunaan antibiotik dinilai dengan menggunakan data yang terdapat dalam buku Rekam Pemberian Antibiotik (RPA), catatan rekam medik pasien dan kondisi klinis pasien. Penilaian evaluasi dilakukan dengan menggunakan alur penilaian dan klasifikasi/kategori Gyssens *et al.* Penilaian evaluasi dilakukan dengan mempertimbangkan kesesuaian diagnosis (gejala klinis dan hasil laboratorium), indikasi, regimen, dosis, keamanan dan harga (Permenkes RI, 2011).

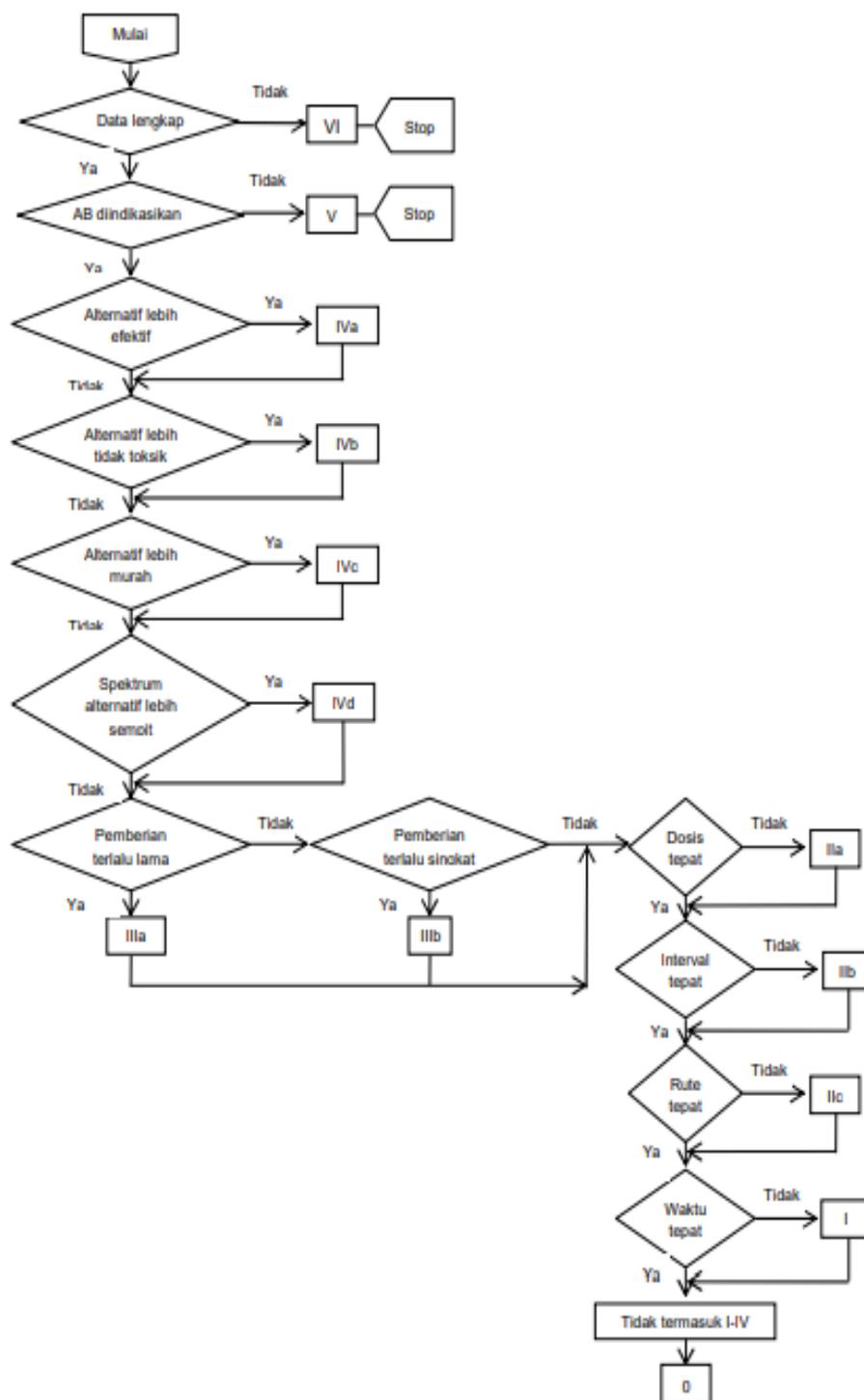
Pengkategorian hasil evaluasi penilaian kualitatif penggunaan antibiotik yaitu sebagai berikut: (Gyssens, 2005)

Tabel 2.6 Penilaian alur Gyssens

Kategori 0	Penggunaan antibiotik tepat/bijak
Kategori I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
Kategori IIA	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
Kategori IIB	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval
Kategori IIC	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
Kategori IIIA	Penggunaan antibiotik terlalu lama
Kategori IIIB	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
Kategori IVA	Ada antibiotik lain yang lebih efektif
Kategori IVB	Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
Kategori IVC	Ada antibiotik lain yang lebih murah
Kategori IVD	Ada antibiotik lain yang spektrum antibakterinya lebih sempit
Kategori V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
Kategori VI	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

(Sumber: Gyssens, 2005)

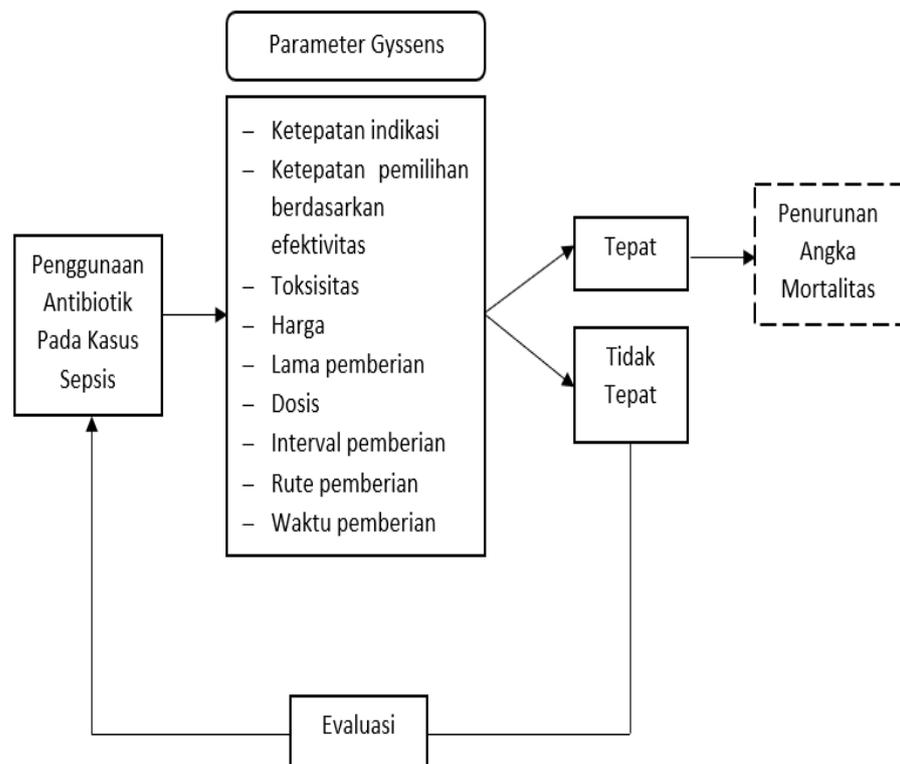
Alur penilaian kualitas antibiotik menggunakan kategori Gyssens (*Gyssens classification*): (Gyssens, 2005)



Gambar 2.3. Alur evaluasi antibiotik metode Gyssens
(Sumber: Gyssens, 2005)

Diagram alir ini adalah peralatan penting untuk menilai kualitas penggunaan dari antibiotik. Pengobatan antibiotik dapat dikatakan tidak sesuai dengan alasan yang berbeda pada saat yang sama dan dapat ditempatkan dalam lebih dari satu kategori. Dengan alat ini, terapi empiris dapat dinilai, dianalisis dan dievaluasi, demikian juga dengan terapi definitif setelah hasil pemeriksaan mikrobiologi diketahui (Gyssens, 2005).

2.3 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.4 Kerangka Konsep Penelitian