

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Landasan Teori**

##### **2.1.1 Definisi Sepsis**

Definisi awal yang tercantum dalam kriteria Sepsis-1 telah banyak digunakan selama hampir dua dekade, namun mengalami kendala dalam hal sensitivitas dan spesifisitas yang kurang memadai. Kritik utamanya adalah bahwa fisiologi yang diakibatkan oleh kriteria SIRS (Dua atau lebih dari: Suhu  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ , denyut jantung  $>90/\text{menit}$ , laju pernapasan  $>20/\text{menit}$  atau  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mm Hg}$  ( $4,3 \text{ kPa}$ ), dan jumlah sel darah putih  $>12.000/\text{mm}^3$  atau  $<4000/\text{mm}^3$  atau  $>10\%$  pita imatur) terfokus pada respons inflamasi, yang umum terjadi pada banyak penyakit kritis seperti trauma, pankreatitis, dan inflamasi pascaoperasi. Sebagai contoh, lebih dari 90% pasien yang masuk unit perawatan intensif (ICU) memenuhi kriteria sepsis (Font et al., 2020; Srzic et al., 2022).

Dari segi klinis, pola ini ditandai oleh perubahan akut sebanyak 2 poin atau lebih dalam skor SOFA ketika ada kecurigaan infeksi. Skor dasar diasumsikan sebagai 0 pada pasien yang tidak diketahui memiliki disfungsi organ yang sudah ada sebelumnya. Skor SOFA memiliki validitas prediktif yang baik untuk mortalitas pasien di ICU terutama untuk pasien dengan infeksi yang dicurigai dengan nilai area di bawah *Areas Under The Receiver Operating Characteristic Curve* (AUROC) sebesar 0,74. Angka ini menunjukkan keunggulan dibandingkan kriteria SIRS yang memiliki AUROC sebesar 0,66 (Font et al., 2020).

Dalam definisi yang diperbarui ini, istilah *severe sepsis* dianggap tidak relevan dan dihapuskan. Sebagai gantinya, syok septik didefinisikan sebagai subset sepsis yang mengalami disregulasi sirkulasi, seluler, dan metabolisme yang mendalam,

dan terkait dengan tingkat kematian yang jauh lebih tinggi, yaitu sekitar 40%, dibandingkan dengan 10% pada kasus sepsis. Secara klinis, syok septik diidentifikasi oleh hipotensi persisten yang memerlukan penggunaan vasopresor untuk menjaga *Mean Arteri Pulse* (MAP) di atas 65 mm Hg dan peningkatan laktat serum di atas 2 mmol/L, meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan yang memadai (Font et al., 2020).

### **2.1.2 Kriteria SOFA dan Qsofa**

Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) muncul dari pertemuan konsensus pada tahun 1994. Tujuan utamanya adalah mengembangkan alat kuantitatif dan objektif untuk menggambarkan tingkat disfungsi atau kegagalan organ seiring waktu pada kelompok pasien atau individu. Awalnya ditetapkan sebagai penilaian kegagalan organ terkait sepsis, aplikabilitasnya meluas di luar sepsis, mendorong perubahan dalam nomenklatur. Skor SOFA terdiri dari enam skor individual, masing-masing ditugaskan untuk sistem pernapasan, kardiovaskular, hati, koagulasi, ginjal, dan sistem saraf, dengan skor berkisar dari 0 hingga 4. Peningkatan skor mencerminkan memburuknya disfungsi organ (Lambden et al., 2019; Moreno et al., 2023).

Tabel 2.1 SOFA Score

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
<b>Pernafasan</b>					
PaO <sub>2</sub> /FI, mm Hg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan pernapasan	<100 (13.3) dengan bantuan pernapasan
<b>Koagulasi</b>					
Trombosit, x10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hati</b>					
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)
<b>Kardiovaskular</b>					
PETA ≥70 mm Hg	PETA ≥70 mm Hg	PETA <70 mm Hg	Dopamin <5 atau dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin 5.1–15 atau epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 atau norepinefrin >0,1
<b>Sistem syaraf pusat</b>					
Skor Skala Koma Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Ginjal</b>					
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)
<b>Urin, ml /Hari</b>				<500	<200

Sumber: (Toker et al., 2021)

Skor qSOFA (*Quick Sequential Organ Failure Assessment*) menyediakan kriteria sederhana untuk mengidentifikasi pasien dewasa yang diduga terinfeksi dengan mudah di samping tempat tidur. Kriteria ini melibatkan perubahan mentalitas (dengan skor Skala Koma Glasgow kurang dari 15), tekanan darah sistolik 100 mm Hg atau kurang, dan laju pernapasan 22 kali/menit atau lebih. Meskipun qSOFA tidak sekuat skor SOFA dengan nilai 2 atau lebih di unit perawatan intensif (ICU). Keunggulan qSOFA terletak pada kemudahan penggunaan tanpa memerlukan tes laboratorium sehingga dapat dievaluasi dengan cepat (Marik & Taeb, 2017).

**Tabel 2.2 qSOFA Score**

<b>Skor Sistem Organ</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Frekuensi Pernafasan > 22x Menit	Tidak	Ya
Gangguan Status Mental Akut	Tidak	Ya
Tekanan darah sistolik <100 mm Hg	Tidak	Ya

Sumber: (Toker et al., 2021)

### 2.1.3 Etiologi

Bakteri secara umum merupakan pemicu utama dari kondisi sepsis. Berdasarkan penelitian yang terdokumentasi dalam berbagai literatur, diketahui bahwa identifikasi jenis bakteri yang menjadi penyebab sepsis dapat dilakukan melalui metode kultur darah. Beberapa bakteri aerob antara lain *Staphylococcus hominis ssp hominis*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae comple*, *Aeromonas hydrophila*, dan *Acinetobacter baumannii* (Ardiani et al., 2020).

#### 2.1.4 Patofisiologi Sepsis

Berbeda dengan infeksi yang bersifat sederhana dan terlokalisasi, sepsis merupakan gangguan kompleks yang memengaruhi keseimbangan respons imunologi, melibatkan respons inflamasi dan anti-inflamasi. Regulasi yang meningkat pada jalur pro dan anti-inflamasi mengakibatkan pelepasan sitokin, mediator, dan molekul patogen terkait di seluruh sistem, yang selanjutnya menginduksi aktivasi koagulasi dan kaskade komplemen.

Pengenalan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP) atau *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP) menjadi sinyal awal yang memicu reseptor spesifik (seperti reseptor TLR) pada permukaan *Antigen Presenting Cell* (APC) dan monosit. Proses ini memulai sindrom sepsis melalui perubahan genetik yang terlibat dalam peradangan, metabolisme sel, dan imunitas adaptif. Meskipun jalur pro-inflamasi dan anti-inflamasi diatur, peradangan yang dihasilkan menyebabkan kerusakan jaringan yang progresif dan pada akhirnya menyebabkan disfungsi multi-organ. Terdapat juga kejadian immunosupresi bersamaan, meningkatkan rentabilitas pasien terhadap infeksi nosokomial dan patogen oportunistik (Jarczak et al., 2021).

Sebagai komponen penting dalam sistem kekebalan bawaan, neutrofil bekerja respons pertama terhadap patogen. Infeksi bakteri yang parah memicu pelepasan neutrofil matang dan belum matang dari sumsum tulang melalui proses pematangan granulosit darurat. Aktivasi oleh PAMP atau DAMP menyebabkan penurunan kapasitas fagositosis dan ledakan oksidatif pada neutrofil yang belum matang. Peningkatan kadar sel ini terutama yang terkait dengan produksi dan pelepasan jaringan neutrofil ekstraseluler (NETs) sering dikaitkan dengan perburukan kondisi klinis. NETs, struktur ekstraseluler yang dapat menyerang patogen

dipicu oleh sitokin, kemokin, agonis trombosit, dan antibodi. Sepsis juga sering terkait dengan koagulopati, yang dapat menyebabkan disfungsi organ. Dalam konteks sepsis, pendekatan spesifik untuk koagulopati, dikenal sebagai *Sepsis Induce Coagulopathy* (SIC), fokus pada disfungsi organ, penurunan jumlah trombosit, dan peningkatan PT-INR, menggantikan konsep *Dissemination Intravascular Coagulation* (DIC). Endotelium juga berperan penting dalam sepsis dengan endotel yang diaktifkan oleh patogen dan produknya menghasilkan respons sel proinflamasi yang dapat memperparah peradangan dan menyebabkan koagulasi (Jarczak et al., 2021).

#### **2.1.4.1 Sindrom Gangguan Pernafasan Akut**

Infeksi Pada pasien yang mengalami disfungsi paru akibat penyakit kritis, sering kali terdapat penyakit paru utama seperti pneumonia, eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), aspirasi, emboli paru, atau memar paru. Disfungsi paru ini dapat menyebabkan *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) menurut kriteria Berlin, terutama pada kasus syok septik, di mana kejadian ARDS berat dilaporkan mencapai 40%. ARDS juga dapat berdampak negatif pada organ lain, termasuk ginjal, hati, kardiovaskular, dan sistem saraf pusat, yang dapat bertahan hingga akhir penyakit (Jarczak et al., 2021).

Pada *Multiple Organ Dysfunction syndrome* (MODS) yang disebabkan oleh sepsis, paru-paru sering menjadi sistem organ utama yang terkena dampaknya, bahkan tanpa adanya patologi paru primer. ARDS yang dipicu oleh sepsis terjadi melalui interaksi kompleks antara sitokin inflamasi dan mediator seluler yang merusak unit alveokapiler. ARDS dapat dibagi menjadi tiga fase yang tumpang tindih yaitu fase eksudatif, fase proliferasi, dan fase fibrotik. Kerusakan pada epi dan endotel paru menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler alveolar menghasilkan eksudat

cairan kaya protein. Proses ini memicu kerusakan sel endotel yang menyebar dan membentuk kondisi morfologi yang disebut *Diffuse Alveolar Damage* (DAD) (Jarczak et al., 2021).

#### **2.1.4.2 Gagal Ginjal Akut Akibat Sepsis**

Konsep patofisiologi utama mengaitkan penurunan aliran darah ginjal dengan nekrosis sel epitel tubulus sebagai pemicu AKI akibat hipoperfusi dan syok temuan terbaru menyoroiti peran faktor-faktor lain. Sa-AKI dapat terjadi bahkan dalam kondisi sirkulasi yang stabil dan saat aliran darah ginjal meningkat. Analisis histopatologis dari jaringan manusia dan hewan tidak secara langsung menghubungkan tingkat kerusakan parenkim ginjal dengan perubahan fungsional, mengindikasikan keterlibatan mekanisme yang berbeda dalam perkembangan sa-AKI (Jarczak et al., 2021).

Sepsis umumnya disertai inflamasi, disfungsi mikrosirkulasi, dan pemrograman ulang metabolic dalam patofisiologi sa-AKI. Mediator inflamasi, DAMP dan PAMP, dilepaskan dan berinteraksi dengan reseptor membran seperti TLR, memicu sintesis molekul proinflamasi tambahan. Sel epitel tubulus ginjal menyatakan reseptor spesifik seperti TLR-2 dan TLR-4 yang ketika diaktifkan oleh pola molekuler yang terkait dengan kerusakan atau patogen, meningkatkan stres oksidatif dan kerusakan mitokondria. Akibatnya, terjadi kerusakan endoteliopati, aktivasi kaskade koagulasi, dan sinyal sistem saraf otonom yang mengganggu mikrosirkulasi. Hal ini mengarah pada oklusi kapiler oleh leukosit dan trombosit, merusak endotel, vasodilatasi, dan kebocoran endotel, yang mengakibatkan hipoperfusi medula ginjal (Poston & Koyner, 2019).

### **2.1.4.3 Disfungsi Jantung**

Mekanisme patofisiologinya dapat dikelompokkan menjadi gangguan sirkulasi miokard, depresi jantung langsung, dan gangguan fungsi mitokondria jantung. Faktor utama meliputi ketidakseimbangan cairan intravaskular dan hilangnya tonus pembuluh darah karena vasodilatasi arteri, disfungsi endotel yang disebabkan sepsis, depresi miokard langsung akibat penurunan respons adrenergik miokard, dan disfungsi metabolik mitokondria jantung. Pengobatan yang efektif untuk disfungsi jantung akibat sepsis masih merupakan area penelitian yang aktif (Habimana et al., 2020).

## **2.1.5 Tatalaksana Sepsis**

### **2.1.5.1 Terapi Antibiotik**

Langkah pertama dalam mengatasi sepsis atau syok septik adalah penerapan terapi antimikroba. Memberikan terapi antimikroba secara cepat dan berdasarkan pengalaman pada saat sepsis terdeteksi, setelah mengumpulkan kultur yang sesuai, menjadi langkah penting dalam pengelolaan obat-obatan. Evaluasi sampel mikrobiologi sebaiknya dilakukan sesegera mungkin saat masuk ke unit gawat darurat dan melibatkan pengambilan darah serta cairan atau jaringan dari situs lain yang dianggap sesuai berdasarkan penilaian klinis (seperti urin atau cairan serebrospinal). Terutama pada kasus syok septik, setiap penundaan selama satu jam berkaitan dengan peningkatan signifikan dalam tingkat kematian. Pemilihan terapi antimikroba empiris didasarkan pada kriteria klinis (seperti lokasi infeksi, penggunaan antibiotik sebelumnya, immunosupresi, dan faktor risiko terhadap organisme resisten) dan epidemiologis yang sangat penting (Evans et al., 2021).

Tabel 2.3 Antibiotik Pilihan Sepsis

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
Pulmonal	<b>CAP</b> Amoksisilin/Klavulan at 2,2 g/tid + Azitromisin 500 mg atau Klaritromisin 500 mg/bid	Levofloxacin 750 mg/die	Levofloxacin 750 mg/die	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die + Levofloxacin 750 mg/die atau Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Levofloxacin 750 mg/die + Linezolid 600 mg/bid atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dari 20 mg/kg/bid
	<b>HAP</b> Piperacillin/Tazobact am 9 g LD diikuti 18 g/die atau Cefepime 1 g LD diikuti 2 g/tid	Levofloxacin 750 mg/die + Linezolid 600 mg/bid	Levofloxacin 750 mg/die + Linezolid 600 mg/bid	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti dengan 18 g/die atau Cefepime 1 g LD diikuti dengan 2 g/tid +

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
	+ Linezolid 600 mg/bid				Gentamisin 5–7 mg/kg/die + Linezolid 600 mg/bid atau Vancomycin 25–30 mg/kg LD dari 20 mg/kg/tawaran
VAP	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die atau Cefepime 1 g LD diikuti 2 g/tid + Linezolid 600 mg/bid	Levofloxacin 750 mg/die + Linezolid 600 mg/bid	Levofloxacin 750 mg/die + Linezolid 600 mg/bid	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti dengan 18 g/die atau Cefepime 1 g LD diikuti dengan 2 g/tid + Linezolid 600 mg/bid atau Vankomisin 25–30 mg/kg

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA	
					LD dari 20 mg/kg/bid	
Saluran kencing	<b>Masyarakat</b>	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die	Ciprofloxacin 500mg/bid	Ciprofloxacin 500mg/bid	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die atau Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid
	<b>Nosokomial</b>	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid
Abdominal	<b>Masyarakat</b>	Amoksisilin/Klavulanat 2,2 g/tid atau Ceftriaxone 2 g/die + Metronidazol 500	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die	Ciprofloxacin 500 mg/bid + Metronidazol 500 mg/qid	Meropenem 2 g LD diikuti oleh 2 g/tid + Vankomisin 25–30 mg/kg LD dibandingkan 20 mg/kg/bid	

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
	mg/qid				
	<b>Nosokomial</b>	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Ciprofloxacin 500 mg/bid + Metronidazol 500 mg/qid	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid + Tigecycline 100 mg LD diikuti 100 mg/bid ± Caspofungin 70 mg LD diikuti 50 mg/diet
<b>SSP</b>	<b>&lt;50 tahun</b>	Deksametason 0,1 mg/kg/qid + Ceftriaxone 2 g/die ± Asiklovir 10	Deksametas on 0,1 mg/kg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti	Deksametas on 0,1 mg/kg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti	

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
	mg/kg/tid	2 g/tid ± Asiklovir 10 mg/kg/tid	2 g/tid ± Asiklovir 10 mg/kg/tid		
<b>&gt;50 tahun</b>	Deksametason 0,1 mg/kg/qid + Ceftriaxone 2 g/die + Ampisilin 12 g/die ± Asiklovir 10 mg/kg/tid	Deksametas on 0,1 mg/kg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid ± Asiklovir 10 mg/kg/tid	Deksametas on 0,1 mg/kg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid ± Asiklovir 10 mg/kg/tid		

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
<b>Selulitis</b>	Amoksisilin/Klavulan at 2,2 g/tid ± Klindamisin 600 mg/qid	Ceftriaxone 2 gr/die	Levofloxacin 750 mg/die	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti 18 g/die + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Daptomycin 8–10 mg/kg/die atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dari 20 mg/kg/bid
<b>Kulit</b>	<b>tidak</b> Daptomycin 8–10 mg/kg/die + Clindamycin 600 mg/qid + Piperacillin/Tazobact am 9 g LD diikuti 18 g/die		Daptomycin 8–10 mg/kg/die + Clindamycin 600 mg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Daptomycin 8–10 mg/kg/die + Clindamycin 600 mg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Daptomycin 8–10 mg/kg/die + Clindamycin 600 mg/qid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
<b>Gyn</b>	Klindamisin 600 mg/qid + Gentamisin 5–7 mg/kg/die		Klindamisin 600 mg/qid + Gentamisin 5–7 mg/kg/die	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid
<b>Tidak terdefinisi</b>	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD diikuti oleh 18 g/die + Daptomycin 8–10 mg/kg/die atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dari 20	Daptomycin 8–10 mg/kg/die atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dibandingkan 20 mg/kg/bid	Daptomycin 8–10 mg/kg/die atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dibandingkan 20 mg/kg/bid	Daptomycin 8–10 mg/kg/die atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dibandingkan 20 mg/kg/bid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid	Daptomycin 8–10 mg/kg/die atau Vankomisin 25–30 mg/kg LD dibandingkan 20 mg/kg/bid + Meropenem 2 g LD diikuti 2 g/tid

Situs Infeksi	Pilihan I	Pilihan II	Alergi Penisilin	Faktor Risiko ESBL	Faktor Risiko MRSA
	mg/kg/bid	+	+	± Caspofungin 70 mg LD	±
	±	Meropenem	Meropenem	diikuti 50 mg/die	Caspofungin 70 mg LD
	Caspofungin 70 mg	2 g LD diikuti	2 g LD diikuti		diikuti 50 mg/die
	LD diikuti oleh 50	2 g/tid	2 g/tid		
	mg/die	±	±		
		Caspofungin	Caspofungin		
		70 mg LD	70 mg LD		
		diikuti 50	diikuti 50		
		mg/die	mg/die		

Sumber: (Guarino et al., 2023)

### 2.1.5.2 Resusitasi Cairan

Pilar kedua dalam pengobatan sepsis adalah resusitasi cairan. Sepsis menyebabkan vasoplegia yang parah karena glikokaliks terlepas, mengakibatkan syok distributif. Dukungan efektif terhadap fungsi hemodinamik sangat penting untuk kelangsungan hidup pasien dengan sepsis atau syok septik. pengobatan yang dianggap ideal untuk pasien sepsis melibatkan penggantian volume cairan yang besar.(Evans et al., 2021; Guarino et al., 2023)

Dua jenis utama cairan resusitasi adalah kristaloid isotonik dan koloid. Kristaloid terbagi menjadi larutan klorida kaya dan kristaloid seimbang. Menurut panduan sebelumnya, kristaloid seimbang seharusnya dianggap sebagai pilihan utama pada pasien sepsis atau syok septik. Penggunaan kristaloid seimbang lebih dipilih karena memiliki komposisi elektrolit yang lebih mendekati plasma dan larutan klorida kaya berisiko tinggi menyebabkan asidosis hiperkloremik terutama dalam volume besar. Jumlah cairan yang harus diinfuskan pada pasien sepsis pada tahap awal pengobatan masih diperdebatkan dan belum sepenuhnya ditentukan. Koloid seperti hidroksietil-sktrakh (HES), gelatin, dan dekstran, dahulu dianggap sebagai pilihan utama karena dianggap dapat meningkatkan volume intravaskular jangka panjang. Namun, karena integritas glikokaliks terganggu pada pasien sepsis, volume intravaskular aktual dari cairan ini ternyata kurang dari yang diharapkan.

*Survivor Sepsis Campaign* (SSC) merekomendasikan pengobatan pasien sepsis dengan setidaknya 30 mL/kg kristaloid intravena dalam 3 jam pertama. Namun, jumlah ini telah banyak diperdebatkan, dan kesimpulan umumnya adalah melakukan pengobatan individual yang ditargetkan pada resusitasi glikokaliks berdasarkan *Fluid Tolerance* (FT) dan *Fluid Respons* (FR). FT

dapat diungkapkan sebagai sejauh mana seorang pasien dapat mentoleransi pemberian cairan tanpa timbulnya disfungsi organ, sementara FR didefinisikan sebagai peningkatan volume ejeksi setidaknya 10% setelah pemberian bolus cairan 200-500 mL dalam 10-15 menit. Ada bukti dalam literatur yang menunjukkan bahwa kelebihan cairan dapat merusak glikokaliks, mengakibatkan hasil klinis yang buruk (Evans et al., 2021; Marik et al., 2020).

### **2.1.5.3 Agen vasoaktif**

Penggunaan obat inotropik merupakan salah satu pilar pengobatan syok septik. Patogenesis kondisi yang parah dan mengancam jiwa ini erat kaitannya dengan kehilangan tonus vasomotor dengan vasodilatasi sistemik dan hipotensi sebagai konsekuensinya. Penurunan tonus vasomotor, menyebabkan vasodilatasi dan hipotensi, memerlukan penanganan segera. Target *Mean Arterial Pulse* (MAP) sebesar 65 mmHg dianggap optimal, dengan norepinefrin sebagai obat pilihan utama. Pemberian norepinefrin dalam jam pertama dapat meningkatkan hasil pada pasien sepsis. Vasopressin dapat menjadi opsi kedua, terutama jika digunakan bersama norepinefrin. Meskipun beberapa penelitian mendukung efektivitas vasopressin, hasil beberapa meta-analisis menunjukkan hasil yang kontroversial. Epinefrin, sebagai pilihan ketiga, hanya diberikan pada kasus ketidakcukupan MAP meskipun pemberian norepinefrin dan vasopressin. Pemberian vasopresor dini dapat membantu menghindari kelebihan cairan dan meningkatkan prognosis pasien. Dalam pandangan dokter gawat darurat, norepinefrin menjadi pilihan utama, sementara vasopressin dapat ditambahkan jika perlu (Evans et al., 2021).

## **2.1.6 Kultur Darah**

Pengambilan kultur darah merupakan langkah kritis dalam menegakkan diagnosis pada pasien yang diduga mengalami sepsis akibat infeksi jamur atau bakteri dalam darah (fungimia atau bakteremia). Pentingnya pengambilan kultur darah terletak pada kemampuannya untuk memberikan informasi yang mendukung dalam menentukan jenis patogen penyebab infeksi dan kerentanannya terhadap antimikroba tertentu. Proses pengambilan kultur darah sebaiknya dilakukan sebelum dimulainya terapi antibakteri atau antijamur untuk memastikan hasil yang akurat dan membantu penentuan terapi yang tepat sesuai dengan jenis patogen yang terdeteksi (Chela et al., 2019).

### **2.1.6.1 Metode Identifikasi Bakteri**

#### **a. Metode Difusi Cakram**

Metode difusi cakram, atau yang dikenal sebagai metode Kirby-Bauer, merupakan uji umum yang digunakan untuk menentukan kepekaan antibiotik. Uji difusi ini dilakukan dengan menempatkan cakram antibiotik ke dalam agar yang mengandung bakteri. Agar tersebut diinkubasi selama maksimal 24 jam, dan selama periode ini, antibiotik menyebar di sepanjang agar, membentuk gradien konsentrasi di sekitar cakram.<sup>64</sup> Seiring berkurangnya konsentrasi antibiotik, bakteri lebih mungkin tumbuh. Diameter area tanpa pertumbuhan diukur untuk menentukan kepekaan sesuai dengan pedoman CLSI. Zona yang lebih besar menunjukkan penurunan pertumbuhan bakteri dengan kepekaan antibiotik yang lebih tinggi, sementara zona yang lebih kecil menunjukkan peningkatan pertumbuhan bakteri dengan kepekaan antibiotik yang lebih rendah. Jika antibiotik tidak menghambat pertumbuhan (tidak ada zona hambatan) berarti bakteri bersifat resisten (Giuliano et al., 2019).

### **b. Metode Dilusi**

Pada metode dilusi bakteri ditempatkan pada beberapa piring, tabung, atau sumuran yang mengandung konsentrasi antibiotik tertentu. Sebagai contoh, konsentrasi antibiotik tertinggi dalam satu set sumuran bisa menjadi 4,0 ug/mL. Setelah satu penipisan, sumuran berikutnya akan memiliki konsentrasi 2,0 ug/mL, kemudian 1,0 ug/mL setelah dua penipisan, dan 0,5 ug/mL setelah tiga penipisan. Hasil uji penipisan dapat bervariasi, dan kesalahan penipisan satu kali umum terjadi. Sebagai contoh, jika *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) ditentukan menjadi 1 ug/mL, rentang MIC yang sebenarnya bisa menjadi 0,5 hingga 2 ug/m (Giuliano et al., 2019).

#### **2.1.6.2 Kontaminasi Kultur Darah**

Kontaminan merujuk pada mikroorganisme yang tidak seharusnya dimasukkan ke dalam kultur selama pengumpulan atau pemrosesan spesimen dan tidak bersifat patogen bagi pasien. Proses kontaminasi dapat terjadi melalui perpindahan mikroorganisme dari sekitar pasien atau, meskipun lebih jarang, melalui tangan petugas kesehatan. Keanekaragaman flora kulit pada Sistem Saraf Pusat (SSP) mencakup sumber-sumber seperti stratum kornea, daerah sekitar, pakaian, dan kulit manusia lainnya. Meskipun demikian, setelah menjalani tindakan antiseptik, populasi mikroorganisme kembali pada lokasi tersebut dengan jenis yang sama, membentuk reservoir yang tidak dapat dijangkau oleh antiseptik topikal. Pentingnya menjaga kebersihan dan mencegah kontaminasi dalam proses pengumpulan dan pemrosesan sampel medis menjadi perhatian utama dalam konteks ini (Dargère et al., 2018).

Kontaminasi dapat terjadi akibat beberapa faktor yang tidak terlaksana dengan baik. Secara khusus, prosedur pengambilan

sampel darah membutuhkan kehati-hatian yang maksimal. Jumlah botol biakan darah yang diambil seharusnya terdiri dari satu set, dengan satu botol biakan darah aerob dan satu botol biakan darah anaerob. Pengambilan sampel ini sebaiknya dilakukan dari dua tempat pungsi vena yang berbeda, yakni satu di lengan kiri dan satu lagi di lengan kanan. Untuk meningkatkan akurasi pengambilan biakan darah sebaiknya dilakukan dalam jumlah dua set, masing-masing dari lengan kiri dan kanan (Sugianli et al., 2019).

Selain itu, risiko kontaminasi dari mikroba kulit dapat timbul saat penggunaan jarum untuk menarik darah terutama jika tidak menggunakan sistem tertutup (close system). Dalam situasi ini, disarankan untuk mengambil langkah-langkah pencegahan, terutama jika hanya digunakan satu botol. Setelah pengambilan darah, darah sebaiknya dimasukkan ke dalam botol biakan darah dengan menggunakan jarum steril baru untuk mengurangi risiko kontaminasi mikroba kulit (Sugianli et al., 2019).

Terakhir, dalam tahap inokulasi botol kultur darah, botol kultur anaerob harus diinokulasi pertama kali diikuti oleh botol kultur aerob. Langkah ini dilakukan untuk meminimalkan paparan oksigen pada botol kultur anaerob dan memastikan kondisi yang optimal untuk pertumbuhan mikroorganisme anaerob. Seluruh prosedur ini memiliki relevansi penting dalam memastikan hasil kultur darah yang akurat dan dapat diandalkan (Sugianli et al., 2019).

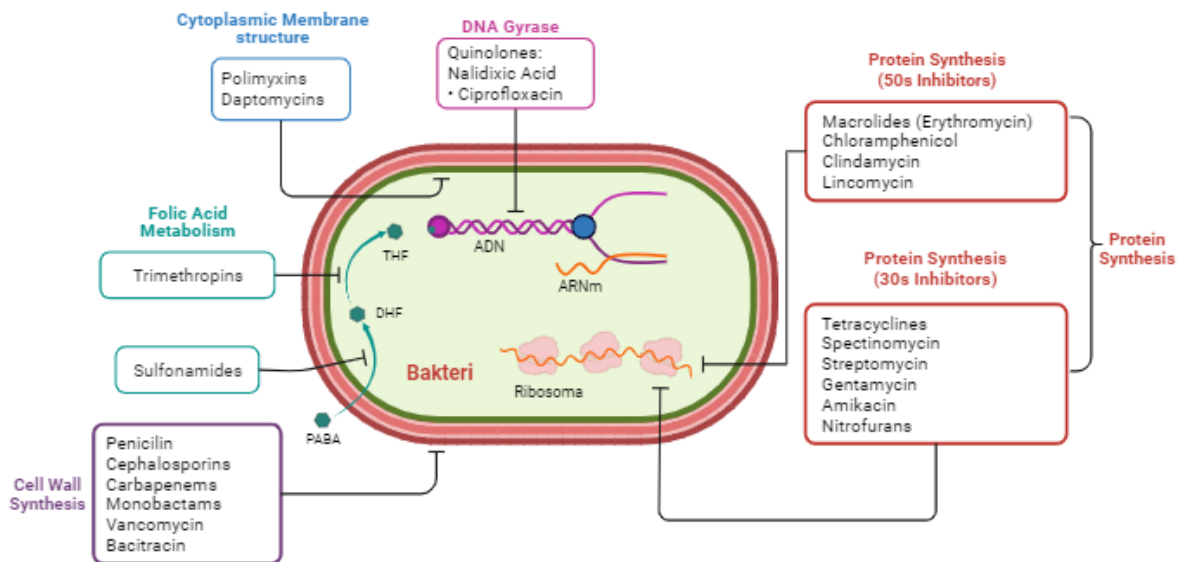
### **2.1.7 Antibiotik**

Kelompok obat yang digunakan untuk mengobati infeksi bakteri pada manusia. Antibiotik adalah kategori senyawa kimia yang dipakai dalam pengobatan infeksi bakteri pada makhluk manusia dan hewan. Senyawa-senyawa ini memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri dengan

mengganggu fungsi atau struktur sel bakteri. Antibiotik bekerja dengan mengganggu proses penting di dalam sel bakteri, seperti pembentukan dinding sel, produksi protein, atau reproduksi DNA, yang memiliki peran krusial dalam kelangsungan hidup dan pertumbuhan bakteri. Mereka Dapat dipergunakan untuk mengobati beragam jenis infeksi, termasuk infeksi saluran pernapasan, infeksi saluran kemih, infeksi kulit, dan infeksi menular secara seksual. Antibiotik bekerja dengan mengganggu proses vital dalam sel bakteri, seperti sintesis dinding sel bakteri atau produksi protein yang dibutuhkan oleh bakteri. Hal ini memungkinkan tubuh untuk melawan infeksi dan mengembalikan Kesehatan (Sabih & Leslie, 2023).

#### **2.1.7.1 Klasifikasi Antibiotik**

Salah satu klasifikasi antibiotik yang paling umum adalah berdasarkan mekanisme kerjanya. Berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam lima kelompok yaitu, menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba, mengganggu metabolisme sel mikroba, menghambat sintesis protein sel mikroba, menghambat sintesis dinding sel mikroba, dan mengganggu permeabilitas membran sel mikroba. (Krisdianto & Walid, 2023)



**Gambar 2.1 Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja**

Sumber: (Ebimieowei & Ibemologi, 2016)

Antibiotik beta-laktam seperti penicillin dan cephalosporin, bekerja dengan mengganggu sintesis dinding sel bakteri, yang menyebabkan sel bakteri menjadi rentan terhadap tekanan osmotik dan akhirnya mati. Antibiotik aminoglycoside seperti gentamisin dan streptomycin, bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri pada subunit 30S ribosom menghasilkan kesalahan dalam sintesis protein dan kematian sel bakteri. Macrolide seperti erythromycin dan clarithromycin, juga menghambat sintesis protein bakteri pada subunit 50S ribosom, mencegah pergerakan ribosom pada mRNA dan menghentikan sintesis protein. Tetracycline seperti doxycycline dan minocycline bekerja menghambat sintesis protein bakteri pada subunit 30S ribosom, mencegah perlekatan tRNA pada mRNA dan menghentikan sintesis protein. Fluoroquinolone seperti ciprofloxacin dan levofloxacin, menghambat enzim DNA gyrase dan topoisomerase IV pada bakteri, mengganggu replikasi dan transkripsi DNA. Antibiotik sulfonamide seperti trimethoprim dan sulfamethoxazole, menghambat jalur sintesis asam folat bakteri,

yang penting untuk sintesis nukleotida dan DNA, menyebabkan gangguan dalam sintesis nukleotida dan pembelahan sel bakteri. Glycopeptide, seperti vankomycin dan teikoplanin, bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri, serupa dengan antibiotik beta-laktam. Sementara itu, polimyxin seperti polymixin B dan kolistin merupakan antibiotik yang bekerja dengan merusak membran sel bakteri. Mereka berinteraksi dengan komponen membran sel bakteri yang bermuatan negatif menyebabkan kebocoran dan kematian sel (Krisdianto & Walid, 2023).

Selain klasifikasi berdasarkan mekanisme kerja, antibiotik juga dapat diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitasnya. Ada antibiotik yang bersifat bakterisidal dan antibiotik yang bersifat bakteriostatik. Antibiotik bakterisidal memiliki kemampuan untuk langsung membunuh bakteri, sementara antibiotik bakteriostatik hanya menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri tanpa membunuhnya secara langsung. Contoh antibiotik bakterisidal termasuk beta-laktam seperti penicillin, cephalosporin, dan carbapenem. Mekanisme kerja antibiotik ini berfokus pada menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga menyebabkan bakteri menjadi lebih rentan terhadap tekanan osmotik dan akhirnya mati. Sedangkan antibiotik bakteriostatik, contohnya golongan antibiotik tetracycline dan macrolide seperti doxycycline, erythromycin, dan clarithromycin. Antibiotik jenis ini mengganggu sintesis protein pada ribosom bakteri, menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri tanpa menyebabkan kematian langsung (S. G. Gunawan et al., 2016).

Antibiotik juga bisa dikelompokkan berdasarkan spektrum aktivitasnya, termasuk dalam kategori antibiotik spektrum luas dan spektrum sempit. Klasifikasi ini menunjukkan seberapa luas kemampuan antibiotik dalam melawan berbagai jenis bakteri. Antibiotik spektrum luas dapat melawan banyak jenis bakteri,

termasuk bakteri gram positif dan gram negatif. Beberapa contoh antibiotik spektrum luas adalah ampicillin dan amoxycillin, yang termasuk dalam kelompok antibiotik beta-laktam. Sementara itu, antibiotik spektrum sempit hanya efektif melawan beberapa jenis bakteri tertentu. Sebagai contoh, vankomicyn efektif melawan bakteri gram positif, terutama dalam mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik beta-laktam. Penggunaan antibiotik spektrum luas umumnya digunakan dalam situasi di mana bakteri penyebab infeksi tidak diketahui atau ketika infeksi disebabkan oleh berbagai jenis bakteri. Namun, untuk kasus di mana bakteri penyebab telah diidentifikasi melalui uji kultur dan sensitivitas disarankan penggunaan antibiotik spektrum sempit lebih (Patel et al., 2023).

#### **2.1.7.2 Mekanisme Kerja Antibiotik**

##### **a. Mengganggu sintesis dinding sel**

Dinding sel bakteri adalah makromolekul elastis yang memegang peranan krusial dalam mempertahankan bentuk sel dan melindungi bakteri dari lisis akibat tekanan osmotik intraseluler yang tinggi. Komponen utama dari dinding sel ini adalah peptidoglikan, yang memiliki struktur berupa rantai glikan panjang yang terdiri dari N-asetilglukosamin (GlcNAc) dan N-asetilmuramat acid (MurNAc) yang dihubungkan silang (Katzung et al., 2013).

Pentingnya dinding sel bagi kelangsungan hidup bakteri menjadikannya target utama bagi beberapa jenis antibiotik, seperti  $\beta$ -laktam dan glikopeptida. Antibiotik  $\beta$ -laktam, termasuk penicillin, cephalosporin, karbapenem, dan monobaktam, serta antibiotik glikopeptida seperti vankomisin dan teicoplanin, menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik  $\beta$ -laktam memiliki beberapa kelas yang menargetkan berbagai jenis bakteri dengan cara berikatan dengan protein binding penicillin

(PBP). Secara struktural, antibiotik  $\beta$ -laktam menyerupai dipeptida D-Ala-D-Ala dari peptidoglikan yang baru lahir dan berikatan secara kovalen dengan situs aktif serin PBP, sehingga menghambat pembentukan ikatan silang dalam sintesis dinding sel bakteri (Katzung et al., 2013).

Antibiotik glikopeptida, seperti vancomycin dan teicoplanin, juga menargetkan dinding sel bakteri dengan cara berikatan dengan rantai peptidoglikan dan mengganggu pembentukan ikatan silang. Keduanya merupakan antibiotik bakterisidal untuk bakteri gram positif, termasuk *staphylococci* dan *streptococci*, serta digunakan secara klinis dalam praktik medis. Dengan mengganggu sintesis dinding sel bakteri, antibiotik tersebut mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan secara efektif mengatasi infeksi. (Luo & Song, 2021)

#### **b. Menghambat Sintesis Protein**

Menghambat sintesis protein merupakan salah satu mekanisme efektif yang digunakan oleh antibiotik dalam melawan infeksi bakteri. Proses sintesis protein merupakan langkah krusial dalam kehidupan sel, dimana informasi genetik yang dihasilkan dari DNA ditranskripsi menjadi RNA dan kemudian diterjemahkan menjadi protein yang berperan dalam fungsi dan struktur sel. Proses ini terjadi pada ribosom, kompleks ribonukleoprotein yang berfungsi sebagai mesin sintesis protein dalam sel (Katzung et al., 2013).

Ribosom bakteri memiliki struktur yang berbeda dari ribosom eukariotik dan perbedaan ini menjadi sasaran bagi antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Dengan memanfaatkan perbedaan ini, antibiotik dapat berinteraksi dengan ribosom bakteri secara spesifik tanpa merusak ribosom pada sel eukariotik manusia atau organisme lainnya. Hal ini memungkinkan antibiotik untuk menjadi senjata yang efektif

dalam pengobatan infeksi bakteri. Beberapa jenis antibiotik bekerja dengan mengganggu subunit 30S dari ribosom bakteri. Contohnya adalah kelompok antibiotik macrolide, aminoglycosides, dan tetracycline. Antibiotik-antibiotik ini memiliki gugus karbohidrat yang bermuatan positif, yang memungkinkan mereka untuk melewati membran plasma yang bermuatan negatif pada bakteri. Setelah masuk ke dalam sel bakteri, antibiotik-antibiotik ini menempel pada situs A pada subunit 30S ribosom, mengganggu terjemahan dari intra-heliks ke ekstra-heliks yang menghasilkan pembentukan pasangan mRNA-tRNA yang salah. Akibatnya, terjadi kesalahan dalam sintesis protein yang dibutuhkan oleh bakteri untuk kelangsungan hidup dan perkembangan (Katzung et al., 2013).

Ada antibiotik yang bekerja dengan cara memblokir subunit 50S dari ribosom bakteri. Contohnya adalah chloramphenicol, sebuah antibiotik yang berikatan di antara NPET (Nascent Peptide Exit Tunnel) dan PTC (Peptidyl Transferase Center) pada ribosom bakteri. Dengan berikatan di lokasi ini, chloramphenicol mencegah penambahan rantai polipeptida yang baru disintesis ke dalam pusat peptidil transferase, mengganggu langkah pemanjangan dalam sintesis protein dan menghentikan pertumbuhan bakteri (J. Lin et al., 2018).

Penghambatan sintesis protein oleh antibiotik berdampak pada kemampuan bakteri untuk memproduksi protein esensial, mengganggu fungsi dan struktur sel, serta memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel bakteri. Ini memberikan efek bakterisidal atau bakteriostatik, tergantung pada jenis antibiotik dan targetnya (Katzung et al., 2013).

### **C. Menghambat Sintesis Asam Nukleat**

Sintesis asam nukleat adalah proses biologis yang kompleks dan sangat penting dalam kelangsungan hidup dan perkembangan sel hidup. Dalam konteks infeksi bakteri, proses sintesis asam nukleat memiliki peran yang krusial dalam pertumbuhan, reproduksi, dan kelangsungan hidup sel bakteri. Sel bakteri bergantung pada mekanisme sintesis asam nukleat untuk menghasilkan DNA dan RNA, yang merupakan molekul-molekul penting dalam penyimpanan informasi genetik dan pembentukan protein. Karena pentingnya proses ini, enzim topoisomerase menjadi kunci dalam mengatur struktur dan kepadatan DNA pada sel bakteri (Katzung et al., 2013).

Salah satu contoh antibiotik yang memiliki kemampuan menghambat sintesis asam nukleat adalah fluoroquinolon. Antibiotik ini merupakan kelompok antibiotik spektrum luas yang efektif melawan berbagai jenis bakteri gram positif, gram negatif, dan bahkan bakteri anaerob. Mekanisme kerja fluoroquinolone terutama ditujukan untuk menghambat aksi enzim DNA gyrase pada bakteri gram negatif, dan enzim topoisomerase IV pada bakteri gram positif. Kedua enzim ini berperan penting dalam inisiasi replikasi DNA dan proses pemisahan untai ganda DNA selama pembelahan sel. Antibiotik fluoroquinolone bekerja dengan mengikat pada enzim-enzim targetnya di situs aktifnya. Pengikatan ini menyebabkan perubahan konformasi enzim, yang mengubah interaksi dengan substratnya, yaitu DNA. Perubahan ini menyebabkan gangguan pada proses inisiasi replikasi dan pemisahan untai ganda DNA, sehingga sintesis asam nukleat menjadi terhambat dan akhirnya menyebabkan kematian sel bakteri (S. G. Gunawan et al., 2016).

#### d. Menghambat Jalur Metabolik/Enzim Bakteri

Jalur biosintesis folat adalah salah satu jalur metabolik yang menjadi target utama karena berperan krusial dalam memproduksi ko-faktor folat tereduksi yang diperlukan untuk sintesis berbagai komponen seluler dalam sel prokariotik dan eukariotik. Folat berperan dalam sintesis asam nukleat, asam amino, dan lipid, sehingga penting dalam mempertahankan fungsi dan pertumbuhan sel bakteri (Katzung et al., 2013).

Jalur biosintesis folat melibatkan sejumlah enzim kunci, di antaranya adalah dihydropteroate synthase (DHPS) yang membutuhkan para-aminobenzoic acid (PABA). Sulfonamida merupakan salah satu kelompok antibiotik yang berfungsi sebagai penghambat jalur biosintesis folat dengan menargetkan DHPS. Sulfonamides memiliki struktur yang mirip dengan PABA, sehingga berperan sebagai penghambat kompetitif yang menggantikan PABA dalam reaksi sintesis folat. Dengan bergabung dengan enzim DHPS, sulfonamides menghambat penggunaan PABA dan mengganggu sintesis folat pada bakteri sehingga efektif menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri (Katzung et al., 2013).

Antibiotik diaminopyrimidine seperti trimethoprim juga berperan dalam menghambat jalur metabolik folat. Trimethoprim berfungsi sebagai penghambat *dihydrofolate reductase* (DHFR), yang merupakan enzim terakhir dalam jalur biosintesis folat. DHFR memiliki peran penting dalam konversi dihydrofolate menjadi tetrahydrofolate bentuk yang aktif dari ko-faktor folat. Dengan menghambat DHFR, trimethoprim mengganggu produksi tetrahydrofolate yang sangat diperlukan dalam biosintesis komponen seluler. Dengan mekanisme ini, trimethoprim efektif menghambat pertumbuhan bakteri dan mengatasi infeksi (Fernández-Villa et al., 2019).

Antibiotik yang menghambat jalur metabolik folat seperti sulfonamide dan trimethoprim memiliki spektrum aktivitas yang luas dan efektif melawan berbagai bakteri patogen. Mereka mampu melawan bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Proteus*, dan *mirabilis Shigella* serta bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*. Terapi kombinasi trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) yang menggabungkan sulfonamida dan Trimethoprim juga telah terbukti sangat efektif dalam mengatasi berbagai infeksi bakteri (Fernández-Villa et al., 2019).

#### **e. Mengganggu Struktur Membran Bakteri**

Sistem selubung sel bakteri terdiri dari membran plasma dan dinding sel merupakan komponen penting dalam menjaga kelangsungan hidup dan fungsi sel bakteri. Dinding sel bakteri berfungsi sebagai lapisan luar yang memberikan struktur, kekakuan, dan perlindungan terhadap tekanan osmotik internal. Komponen utama dinding sel bakteri adalah peptidoglikan, sebuah jaringan polimer yang terdiri dari rantai panjang yang terhubung melalui ikatan silang peptide (L. Lin et al., 2021).

Membran plasma bakteri merupakan penghalang permeabilitas selektif yang mengatur aliran molekul ke dalam dan keluar sel. Membran plasma berperan penting dalam menjaga keseimbangan ion, nutrisi, dan zat-zat penting lainnya yang dibutuhkan sel bakteri untuk kelangsungan hidup dan perkembangbiakan. Karena peran penting ini, membran plasma merupakan target yang menarik bagi antibiotik untuk mengganggu kelangsungan hidup dan fungsi sel bakteri (L. Lin et al., 2021).

Salah satu kelompok antibiotik yang berperan dalam mengganggu struktur membran bakteri adalah polymixin. Polymixin adalah antibiotik polipeptida yang memiliki muatan

positif, dan hal ini memungkinkan mereka untuk berinteraksi dengan bakteri yang bermuatan negatif pada membran luar. Interaksi ini sering kali terjadi dengan komponen membran luar bakteri, seperti lipopolisakarida (LPS) yang merupakan bagian dari membran luar pada bakteri gram negatif. Ketika polymixin berikatan dengan membran luar bakteri, mereka menyebabkan perubahan struktural pada membran, membuatnya lebih permeabel daripada biasanya. Hal ini mengakibatkan kebocoran substansi yang seharusnya terjaga di dalam sel, seperti ion, enzim, dan nutrisi penting. Kebocoran ini menyebabkan ketidakseimbangan osmotik dalam sel, mengganggu homeostasis internal, dan akhirnya menyebabkan kematian sel bakteri (Mohapatra et al., 2021).

Selain itu, ada juga antibiotik lain yang mengganggu struktur membran bakteri dengan cara yang berbeda. Misalnya, daptomycin adalah antibiotik yang terikat dengan kalsium dan menargetkan membran sel bakteri gram positif. Setelah berikatan dengan membran, daptomycin menyebabkan depolarisasi membran dan menyebabkan kebocoran ion dari dalam sel, menyebabkan kerusakan membran dan akhirnya kematian sel bakteri (S. G. Gunawan et al., 2016).

#### **2.1.8 Resistensi Antibiotik**

Antibiotik terus menjadi sumber yang paling penting dalam manajemen global penyakit menular. Meningkatnya kejadian resistensi antibiotik pada patogen manusia telah menimbulkan kekhawatiran global karena antibiotik terus kehilangan kemanjurannya dalam pengaturan klinis dan komunitas (Wencewicz, 2019). Resistensi bakteri adalah kemampuan mikroorganisme seperti bakteri untuk bertahan atau tidak merespons pengaruh obat atau antibiotik yang sebelumnya efektif dalam membunuh atau menghentikan pertumbuhan mereka.

Bakteri dapat mengembangkan resistensi terhadap antibiotik melalui berbagai mekanisme termasuk perubahan genetik atau mutasi yang memungkinkan mereka untuk menghasilkan enzim yang mampu menginaktivasi atau menghancurkan antibiotik, mengubah target tempat antibiotik bekerja di dalam sel bakteri, atau mengembangkan mekanisme efek keluar yang mencegah antibiotik masuk ke dalam sel dengan cukup efektif. Resistensi bakteri dapat terjadi secara alami melalui perubahan genetik atau dapat ditransfer dari bakteri yang resisten ke bakteri lain melalui proses pertukaran materi genetik seperti konjugasi, transformasi, atau transduksi. Resistensi bakteri merupakan tantangan serius dalam pengobatan infeksi, karena dapat mengurangi efektivitas antibiotik yang ada dan membatasi opsi pengobatan yang efektif (Biondo, 2023).

Ada beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Salah satu mekanisme yang umum adalah produksi enzim yang mampu menginaktivasi atau menghancurkan antibiotik sebelum mereka dapat berinteraksi dengan target bakteri. Contohnya adalah beta-laktamase, enzim yang mampu memecah cincin beta-laktam pada antibiotik seperti penicillin sehingga mengurangi atau menghilangkan efek antibakteriannya (Zhang & Cheng, 2022).

Selain itu, bakteri juga dapat mengubah target tempat antibiotik bekerja di dalam sel mereka. Misalnya, perubahan pada struktur target seperti protein penyangga dinding sel bakteri atau ribosom dapat mengurangi afinitas antibiotik terhadap target tersebut sehingga antibiotik tidak lagi efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Resistensi bakteri dapat ditransfer antar bakteri secara horizontal. Ini terjadi melalui proses pertukaran materi genetik, seperti konjugasi, transformasi, atau transduksi. Bakteri resisten dapat mentransfer plasmid atau fragmen DNA lain

yang mengandung gen resistensi kepada bakteri yang peka, sehingga membuat bakteri yang sebelumnya rentan menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut (Zhang & Cheng, 2022).

Resistensi bakteri dalam pengobatan infeksi dapat mengurangi efektivitas antibiotik yang ada dan membatasi opsi pengobatan yang efektif. Hal ini dapat menyebabkan infeksi yang sulit diobati, memperpanjang durasi penyakit, meningkatkan risiko komplikasi, dan bahkan menyebabkan kematian. Resistensi bakteri dapat terjadi dalam berbagai lingkungan, termasuk rumah sakit, komunitas, dan lingkungan alam. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan resistensi bakteri antara lain penggunaan yang tidak tepat atau berlebihan antibiotik, pemakaian antibiotik pada hewan ternak, kurangnya kebersihan dan sanitasi yang baik, serta penyebaran cepat bakteri resisten antara individu yang terinfeksi dan individu lainnya (World Health Organisation, n.d.).

#### **2.1.9 Faktor-Faktor Penyebab Resistensi**

Faktor risiko yang berkontribusi terhadap resistensi bakteri merupakan aspek penting yang perlu dipahami dalam upaya mengatasi tantangan besar dalam bidang kesehatan ini. Resistensi antibiotik merupakan masalah serius dalam dunia kesehatan karena dapat mengurangi efektivitas pengobatan infeksi bakteri. Beberapa faktor risiko yang berkontribusi terhadap resistensi antibiotik antara lain:

##### **a. Penggunaan Antibiotik yang Tidak Tepat**

penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak sesuai dengan petunjuk dosis dan durasi yang dianjurkan dapat menyebabkan seleksi bakteri resisten. Ketika bakteri yang sensitif mati akibat antibiotik, bakteri yang resisten menjadi lebih dominan dan berkembang biak tanpa saingan,

menyebabkan peningkatan resistensi pada populasi bakteri.(Ompusunggu, 2020)

**b. Penggunaan Antibiotik yang Berlebihan pada Pelayanan Kesehatan**

Penggunaan antibiotik yang berlebihan pada rumah sakit dan fasilitas pelayanan kesehatan lainnya, terutama antibiotik spektrum luas, dapat menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran bakteri yang resisten (S. Gunawan et al., 2021).

**c. Pemakaian Antibiotik Profilaksis yang Berlebihan**

Pemberian antibiotik profilaksis yang berlebihan sebelum operasi atau prosedur medis tertentu dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut.(Ompusunggu, 2020)

**2.1.10 Mekanisme Terjadi Resistensi**

**2.1.10.1 Mutasi Bakteri**

Resistensi antibiotik yang disebabkan oleh mutasi merupakan salah satu mekanisme yang mengakibatkan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik. Mutasi adalah modifikasi pada bahan genetik yang mungkin timbul secara tiba-tiba di dalam genom bakteri. Ketika terjadi mutasi yang mengubah komponen yang terlibat dalam target antibiotik atau jalur yang terlibat dalam aksi antibiotik, bakteri dapat mengembangkan resistensi terhadap antibiotik tersebut.(Zhang & Cheng, 2022)

Mutasi genetik dapat terjadi secara spontan dan alami dalam populasi bakteri. Setiap kali bakteri bereproduksi, ada potensi terjadinya kesalahan saat salinan genom dilakukan, yang dapat menghasilkan mutasi. Bakteri yang mengalami mutasi yang menguntungkan, yaitu mutasi yang memberikan keuntungan dalam bertahan hidup atau resistensi terhadap antibiotik, akan memiliki keunggulan kompetitif dalam kondisi tertentu. Hal ini

dapat menyebabkan peningkatan populasi bakteri yang resisten dalam kehadiran antibiotik.(Zhang & Cheng, 2022)

Mutasi dapat mempengaruhi berbagai target dan jalur antibiotik. Misalnya, dalam kasus antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, mutasi pada gen yang mengode enzim yang terlibat dalam pembentukan dinding sel dapat mengubah struktur dinding sel dan membuat bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut. Demikian pula, dalam kasus antibiotik yang menghambat sintesis protein bakteri, mutasi pada gen yang mengode ribosom atau enzim terkait sintesis protein dapat mengubah target dan mengurangi afinitas antibiotik terhadap ribosom (Zhang & Cheng, 2022).

Proses mutasi ini merupakan bagian dari strategi adaptasi bakteri dalam menghadapi tekanan seleksi yang diberikan oleh antibiotik. Bakteri yang resisten terhadap antibiotik memiliki keunggulan dalam bertahan hidup dan berkembang biak di hadapan paparan antibiotik, sedangkan bakteri yang tidak mengalami mutasi resisten akan terbunuh atau terhambat pertumbuhannya oleh antibiotik. Resistensi antibiotik dapat dipindahkan dari satu bakteri ke bakteri lain melalui proses pertukaran materi genetik yang disebut pertukaran genetik horizontal. Proses ini melibatkan transfer gen resistensi melalui plasmid, transposon, atau integron. Bakteri yang resisten dapat mentransfer gen resistensi kepada bakteri yang sebelumnya peka, sehingga bakteri penerima juga menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut (Zhang & Cheng, 2022).

#### **2.1.10.2 Modifikasi Enzim atau Inaktivasi Agen Antibiotik**

Mekanisme resistensi antibiotik melalui modifikasi enzim atau inaktivasi agen antibiotik melibatkan penambahan gugus asetil, adenil, atau fosfat dari enzim bakteri ke lokasi tertentu pada antibiotik yang bertindak sebagai target. Modifikasi kimiawi terjadi

pada molekul antibiotik, mengubah strukturnya sehingga kehilangan kemampuan untuk berinteraksi dengan target bakteri secara efektif. Misalnya, enzim yang dikenal sebagai aminoglycoside modifikasi enzim dapat menambahkan gugus fosfat atau adenil ke aminoglycoside, yang merupakan jenis antibiotik yang efektif melawan infeksi bakteri. Dengan adanya modifikasi ini, aminoglycoside tidak lagi dapat berikatan dengan targetnya pada ribosom bakteri dan kehilangan aktivitas antibakterinya (Zhang & Cheng, 2022).

Contoh lain dari modifikasi enzim atau inaktivasi agen antibiotik adalah resistensi bakteri terhadap penicillin. Beberapa bakteri gram positif dan gram negatif memiliki enzim yang disebut beta-laktamase, yang mampu menonaktifkan penicillin dengan menambahkan gugus asetil ke cincin beta-laktam pada struktur penicillin. Akibatnya, penicillin kehilangan kemampuannya untuk menghambat sintesis dinding sel bakteri, yang seharusnya membunuh atau menghentikan pertumbuhan bakteri. (Abushaheen et al., 2020)

### **2.1.10.3 Mengurangi Akumulasi Intraseluler Agen antibiotik**

Mekanisme resistensi antibiotik yang melibatkan mengurangi akumulasi intraseluler agen antibiotik merupakan strategi yang digunakan oleh bakteri untuk menghindari efek obat. Dalam hal ini, bakteri dapat mengelola sejumlah besar antibiotik yang berusaha masuk ke dalam sel mereka dengan berbagai cara, termasuk pengurangan aliran masuk (*reduced influx*) dan peningkatan aliran keluar (*enhanced efflux*). (Abushaheen et al., 2020)

Salah satu cara untuk mengurangi aliran masuk antibiotik adalah melalui regulasi gen porin pada membran luar bakteri. Porin adalah protein transpor pada membran luar yang bertanggung jawab untuk mengatur aliran zat, termasuk antibiotik masuk ke dalam sel bakteri. Bakteri dapat mengurangi regulasi,

memodifikasi struktur, atau bahkan menghapus fungsi gen porin, sehingga mengurangi jumlah antibiotik yang dapat masuk ke dalam sel dan mengenali targetnya. Di sisi lain, bakteri juga dapat meningkatkan efek *efflux* untuk mengeluarkan antibiotik yang masuk sebelum mereka memiliki kesempatan untuk berinteraksi dengan targetnya. Beberapa keluarga multidrug transporters, seperti transporter AcrAB-TolC pada bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, menjadi kunci dalam proses ini. Transporter ini bekerja secara aktif untuk mengeluarkan antibiotik dari sel bakteri ke lingkungan eksternal, sehingga mengurangi akumulasi intraselular antibiotik dan mengurangi efeknya pada bakteri (Abushaheen et al., 2020).

Kombinasi antara reduksi aliran masuk dan peningkatan *efflux* membentuk mekanisme resistensi yang efektif pada bakteri, terutama pada bakteri gram negatif. Bakteri yang mengimplementasikan strategi ini dapat dengan berhasil mengurangi eksposur mereka terhadap antibiotik yang sebelumnya efektif, sehingga mengurangi dampak obat dan memungkinkan kelangsungan hidup mereka (Abushaheen et al., 2020).

#### **2.1.10.4 Perubahan Pada Situs Target dari Agen Antibiotik**

Perubahan pada situs target adalah salah satu mekanisme yang menyebabkan resistensi terhadap antibiotik pada berbagai jenis bakteri. Mutasi pada gen *Quinolone Resistance Determining Regions* (QRDR) dalam DNA gyrase, yang meliputi topoisomerase II dan topoisomerase IV, terjadi pada bakteri gram positif maupun gram negatif, menyebabkan resistensi terhadap fluorokuinolon. Dalam bakteri gram negatif, mutasi pada QRDR mengurangi afinitas antibiotik quinolone terhadap enzim girase, sehingga menghambat kemampuan antibiotik untuk mengganggu proses pembelahan dan replikasi DNA bakteri, yang pada akhirnya

mengurangi efektivitasnya sebagai agen antimikroba.(Abushaheen et al., 2020)

Mekanisme resistensi yang melibatkan modifikasi kimiawi juga dianggap sebagai strategi yang sangat efektif dalam mengembangkan ketahanan bakteri terhadap antibiotik. Contoh dari modifikasi kimiawi adalah dengan penggunaan enzim metilase Erm yang dapat mengubah struktur molekul antibiotik seperti macrolide, lincosamid, dan antibiotik streptogramin B, sehingga mengurangi daya ikat antibiotik pada targetnya dan menurunkan efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan bakteri (Abushaheen et al., 2020).

## 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2.4 Hasil Penelitian terdahulu

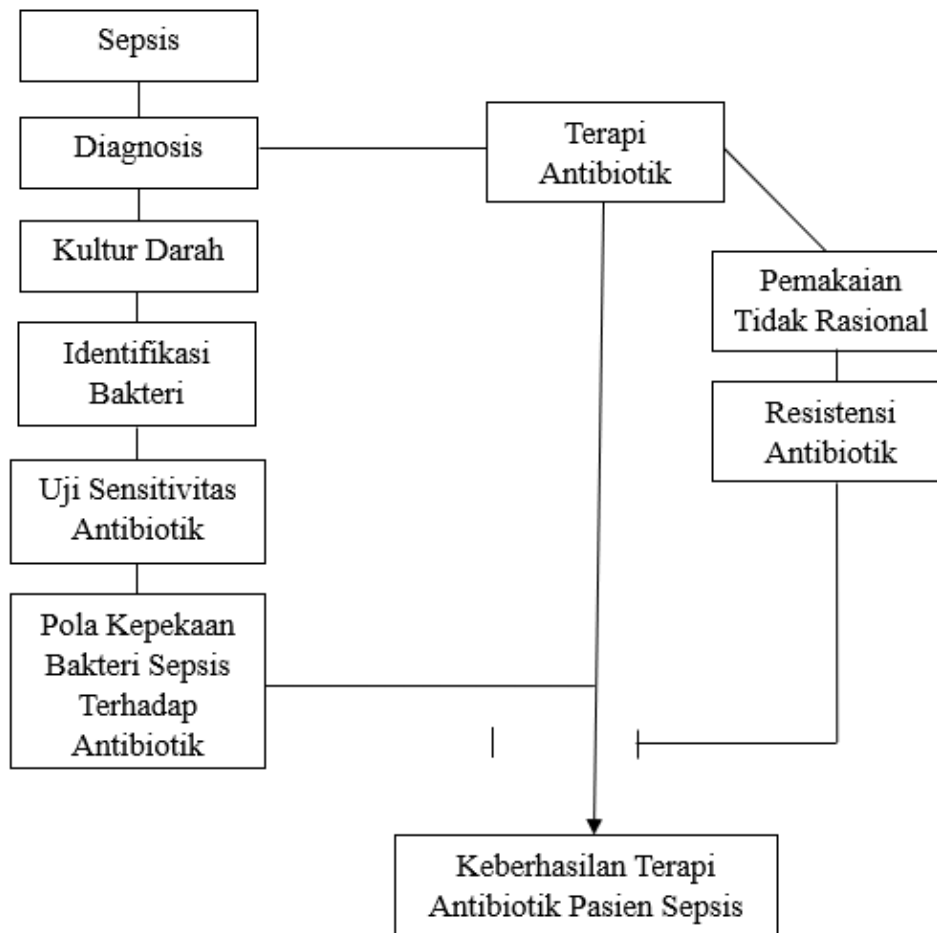
No	Judul Penelitian	Penulis	Metode	Hasil
1	Pola Bakteri dan Resistensi Antibiotik pada Pasien Sepsis di <i>Intensive Care Unit</i> (ICU) RSUD Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari 31 Desember 2017 (2019)	Dicky Septian Wijaksana, Arifin Novita Anggraeni, dan Rita Endriani	Metode yang digunakan dalam penelitian ini deskriptif dari data sekunder berupa rekam medis dan hasil uji kultur serta uji sensitivitas pasien sepsis berbeda dengan penelitian yang akan peneliti laksanakan Dimana dalam peneliti.	Bakteri yang paling banyak ditemukan dari pemelitan ini adalah <i>Acinobacter baumannii</i> . Antibiotik yang memiliki sensitivitas tertinggi terhadap amikasin dan tygecycline
2	Gambaran Pola Kuman dan Kepekaan Antibiotik dari Hasil Kultur Darah Pasien Sepsis di RS Muhammad	Jessica Sidabutar	Metode yang digunakan dalam penelitian ini deskriptif dari data sekunder berupa rekam medis dan	Bakteri yang paling banyak ditemukan yaitu bakteri <i>Staphylococcus epidermidis</i>

No	Judul Penelitian	Penulis	Metode	Hasil
	Husein Palembang (2019)		hasil uji kultur darah serta uji sensitivitas sama dengan penelitian yang akan peneliti laksanakan	Antibiotik yang memiliki sensitivitas tertinggi pada Linezolid, Nitrofurantoin, serta Quinipristin
3	Pola Resistensi Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Achmad Riau (2016)	Nazardi Oyong, Dewi anggaraini, Arifin Karina	Desain penelitian deskriptif retrospektif. Semua data hasil kultur dan uji resistensi antibiotik dari spesimen darah neonatus. Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan	Mikroorganisme terbanyak yang ditemukan yaitu Coagulase negative Staphylococci (CoNS) (29,08%).
			Dimana hanya mengambil sampel pasien sepsis neonatus	Antibiotik sensitif dengan Vancomycin dan Linezolid.
4	Keanekaragaman dan Resistensi Bakteri pada Pola	Murni Batara, Sri Darmawati,	Penelitian ini menggunakan data primer dengan	Bakteri penyebab sepsis terbanyak yaitu

No	Judul Penelitian	Penulis	Metode	Hasil
	Pasien yang Terdiagnosa dan Sepsis	Muhammad Evy Prastiyanto	mengumpulkan spesimen darah dan dilakukan uji kultur dan uji resistensi	Staphylococcus haemolyticus (25%), Bakteri resisten terhadap antibiotik Penicillin, Benzylpenicillin, Oxacillin, dan golongan betalaktam lainnya.
5	Pola Resistensi Bakteri Kultur Darah Pasien Terapi dan Non Terapi Antibiotika di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita (2020)	Leli Diana Veronika	Metode yang digunakan deskriptif dengan menggunakan data hasil kultur darah di laboratorium mikrobiologi klinik 2019 hal ini sama yang akan dilakukan oleh peneliti. Yang membedakan, dalam penelitian ini tidak menyajikan distribusi usia	Bakteri terbanyak yang teridentifikasi adalah <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Antibiotik yang sensitif seperti Tigecycline, Nitrofurantoin, Amikacin, Trimethoprim-sulfamethoxazol, dan Vancomycin

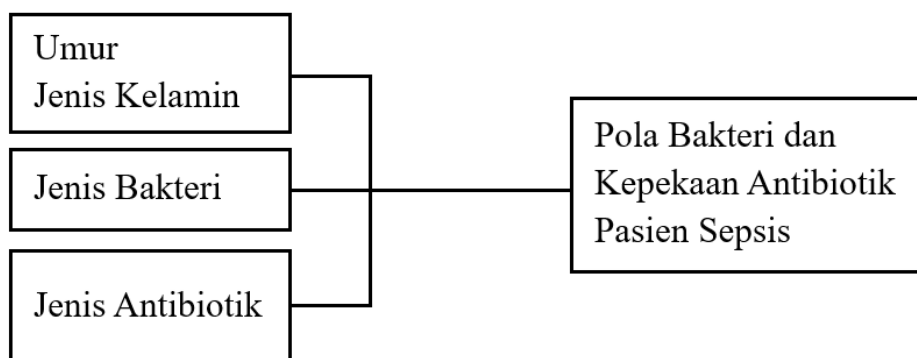
## 2.3 Kerangka Berpikir

### 2.3.1 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

### 2.3.2 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep