

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Bakteremia adalah keberadaan bakteri pada darah yang dapat mengakibatkan sepsis (Tiflah, 2006). Sepsis merupakan infeksi yang berpotensi mengancam jiwa yang disebabkan oleh adanya sejumlah besar bakteri terdapat dalam darah (Jadhav et al., 2012). Angka kejadian sepsis neonatorum di negara berkembang cukup tinggi yaitu sebesar 1,8-18/1000 kelahiran hidup, sedangkan di negara maju sebesar 1-5/1000 kelahiran (Depkes, 2007). Kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif anak (*pediatrics intensive care unit*/PICU) di Amerika Serikat menunjukkan lebih dari 42.000 kasus dengan angka kematian sebesar 10,3% (Dewi, 2011). Menurut Pudjiastuti (2008) angka kejadian sepsis selama Januari 2006-Desember 2007 di bagian PICU/NICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta sebanyak 33,5% dengan tingkat mortalitas sebanyak 50,2%.

Di bagian Neonatal Intensive Care Unit (NICU) di Amrita Institute of Medical Sciences (AIMS) selama September 2011 hingga April 2012 ditemukan beberapa patogen pada penderita sepsis diantaranya *Klebsiella pneumoniae* (45,61%), *Coagulase oxidase negative staphylococcus* (12,28%), *Burkholderia cepacia* (10,53%), *Serratia marcescens* (10,53%), *Acinetobacter baumannii* (8,77%), *Enterobacter aureus* (7,01%), *Escherichia coli* (3,50) dan *Pseudomonas positive oxidase* (1,75%). Bakteri penyebab bakteremia tersebut dilaporkan telah resisten terhadap ampicilin sebagai antibiotik empiris (Khan et al., 2012). Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta selama Desember 2004-Desember 2005, *Enterobacter sp.* menjadi bakteri penyebab sepsis neonatorum tertinggi dengan persentase sebesar 42,9% diikuti oleh *Staphylococcus* dan *Citrobacter* sebesar 18,4%, *Streptococcus* dan *Serratia* sebesar 6,1%, *Pseudomonas* dan *Klebsiella* sebesar 4,1% (Yulidar et al., 2006).

Meskipun antibiotik dapat berkerja secara selektif membunuh bakteri penyebab infeksi namun terdapat kasus yang menunjukkan bahwa antibiotik tidak dapat lagi mengobati infeksi yang disebabkan bakteri patogen. Hal tersebut dikarenakan terjadinya resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik yang mengakibatkan efek terapi tidak tercapai (Kuswandi, 2011). Bakteri yang resisten terhadap antibiotik mengakibatkan antibiotik tidak dapat menghambat bakteri (Kelly and Chivers, 1996).

Penatalaksanaan sepsis pada anak harus komprehensif sehingga prognosis menjadi lebih baik. Pemberian antibiotik yang tepat menjadi salah satu kriteria pada tata laksana sepsis (Dewi, 2011). Meropenem merupakan antibiotik spektrum luas golongan karbapenem yang sering digunakan untuk pengobatan infeksi berat seperti sepsis (Putri, 2014)

Penanganan pertama yang dilakukan untuk bakteremia adalah dengan memberikan antibiotik dan terapi suportif dengan segera, sedangkan untuk mencegah resistensi antibiotik yang dipilih berdasarkan insiden lokal (Lissauer and Fanaroff, 2009). Penggunaan antibiotik sebagian besar terjadi di rumah sakit. Dalam memenejemen rumah sakit sebaiknya memiliki program untuk mengontrol infeksi, pengawasan terhadap resistensi bakteri, mengawasi penggunaan antibiotik di rumah sakit, membuat pedoman baru secara berkesinambungan dalam penggunaan antibiotik dan profilaksis, dan memonitor pemakaian antibiotik di rumah sakit untuk meningkatkan kerasionalan penggunaan antibiotik. Intensitas pemaparan antibiotik mempengaruhi perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Meningkatnya resistensi bakteri yang semula sensitif cenderung diakibatkan karena penggunaan antibiotik yang tidak terkendali (Refdanita et al., 2004). Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak tepat dapat mengakibatkan potensi antibiotik menurun. Hal tersebut menyebabkan peningkatan biaya pengobatan dan efek samping dari antibiotik (Juwono and Prayitno, 2003). Oleh sebab itu perlu adanya penelitian untuk mengetahui pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dan ketepatan pemberian antibiotik pada penderita sepsis di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah bakteri terbanyak penyebab sepsis di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015?
2. Bagaimanakah pola resistensi bakteri terbanyak penyebab sepsis terhadap antibiotik di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015 terhadap antibiotik?
3. Apakah penggunaan antibiotik pada penderita sepsis di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015 sudah sesuai dengan hasil uji sensitivitas antibiotik dan spektrum aktivitas antibiotiknya?

C. Tujuan

Berdasarkan latar belakang dan perumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui bakteri terbanyak penyebab sepsis di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro periode Agustus 2013-Agustus 2015.
2. Mengetahui pola resistensi bakteri penyebab terbanyak sepsis terhadap antibiotik pada penderita di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015.
3. Mengetahui tingkat persentase kesesuaian penggunaan antibiotik berdasarkan uji sensitivitas antibiotik dan spektrum aktivitas antibiotiknya pada penderita sepsis di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015.

D. Tinjauan Pustaka

1. Bakteremia dan Septikemia

a. Definisi

Bakteremia ditandai oleh adanya organisme hidup di dalam darah dan ditunjukkan dengan kultur darah yang positif menunjukkan adanya bakteri.

Kondisi klinis bakteremia bermacam-macam dari tanpa gejala sampai sakit parah (Spicer, 2008). Adanya bakteri di dalam darah ini bisa bersifat sementara, *intermittent* atau kontinyu (Shulman et al., 1994). Sepsis merupakan suatu sindroma klinik yang terjadi sebagai manifestasi proses inflamasi imunologi karena adanya respon tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme. Sepsis merupakan puncak interaksi yang kompleks antara mikroorganisme penyebab infeksi, imun tubuh, inflamasi, dan respon koagulasi (Hotchkiss et al, 1999). Jenis kuman penyebab sepsis bermacam-macam, namun bakteri menjadi penyebab terbanyak yang merupakan bakteri Gram positif dan Gram negatif, dengan profil sensitivitas yang berbeda-beda (Sharma, 2008). Secara keseluruhan penyebab sepsis di negara berkembang adalah organisme Gram negatif seperti *Klebsiella* sp., *E. coli*, dan *Pseudomonas* sp. sedangkan Gram positif yaitu *Streptococcus pneumoniae* dan *Streptococcus pyogenes* (Effendi, 2013).

b. Patofisiologi

Infeksi bakteri sepsis pada bayi lahir bisa ditularkan lewat infeksi silang maupun lewat alat-alat yang digunakan bayi. Respon tubuh akan berupaya mengeluarkan bakteri dari tubuh bayi jika infeksi berlanjut dan memasuki aliran darah. Berbagai reaksi tubuh itu akan menampilkan beragam gejala klinis pada pasien. Interaksi yang kompleks antara patogen dengan pejamu akan mengakibatkan terjadinya sepsis. Respon awal sepsis terhadap bakteri Gram negatif adalah lepasnya lipopolisakarida (LPS), yang merupakan endotoksin dinding sel bakteri. Lipopolisakarida adalah komponen penting yang berperan untuk menginduksi sepsis yang terletak pada membran luar bakteri Gram negatif. Lipopolisakarida mengikat *lipoprotein binding protein* (LPB) yang merupakan protein spesifik dalam plasma. Kemudian kompleks LPS-LPB berikatan dengan CD14, yang merupakan reseptor membran makrofag. CD14 selanjutnya mempresentasikan LPS kepada *Toll-like receptor 4* (TLR4) yaitu reseptor transduksi sinyal yang mengakibatkan aktivasi makrofag (Depkes, 2007).

Bakteri Gram positif mampu menimbulkan sepsis lewat dua mekanisme, yaitu bekerja sebagai super-antigen dengan menghasilkan eksotoksin dan

merangsang sel imun dengan melepaskan fragmen dinding sel. Sitokin pro-inflamasi sangat banyak diproduksi oleh sebagian besar sel T yang diaktifkan oleh super-antigen. Bakteri Gram positif yang tidak menghasilkan eksotoksin dapat merangsang respon imun non spesifik dengan menginduksi syok melalui mekanisme yang sama dengan bakteri Gram negatif (Depkes, 2007).

c. Terapi Antibiotik

Antibiotik merupakan substansi kimia yang berasal dari mikroorganisme dan mempunyai kemampuan dalam menghambat pertumbuhan, atau bahkan menghancurkan mikroorganisme lain (Kuswandi, 2011). Pada penderita sepsis terapi empiris harus segera diberikan tanpa menunggu hasil kultur darahnya. Selanjutnya antibiotik yang digunakan dievaluasi dan disesuaikan pada uji resistensi dan hasil kulturnya (Depkes, 2007). Antibiotik spektrum luas merupakan terapi yang digunakan untuk pengobatan empiris (Shulman et al., 1994). Meropenem merupakan antibiotik spektrum luas golongan karbapenem yang diindikasikan pada bakteri Gram positif, Gram negatif dan anaerob. Meropenem sering digunakan di beberapa instalasi RSUP Dr. M. Djamil Padang terutama di bagian perinatologi dan Neonatal Intensive Care Unit (NICU) untuk pengobatan infeksi berat seperti sepsis (Putri, 2014).

Kombinasi antibiotik untuk pengobatan awal sepsis neonatal adalah sefotaksim ditambah amikasin. Antibiotik yang paling efektif untuk pengobatan sepsis neonatal nosokomial adalah karbapenem (Jesic et al., 2004). Penggunaan terapi klindamisin dapat digunakan ketika mengalami toxic shock syndrome (Dellinger et al., 2012). Ketika memilih antibiotik berspektrum luas harus mempertimbangkan sumber infeksi primer dan antibiotik yang baru-baru ini digunakan (Salomao et al., 2011)

2. Spesimen

Pemeriksaan laboratorium sepsis ditunjukkan dengan peningkatan atau penurunan jumlah leukosit total sesuai umur pada bayi baru lahir $\geq 25.000/\text{mm}^2$ atau $\leq 5.000/\text{mm}^3$, umur 12-24 jam $\geq 30.000/\text{mm}^3$, umur > 2 hari $\geq 21.000/\text{mm}^3$. Pada keadaan berat leukosit turun lebih cepat (Arkhaesi, 2008). Kultur darah, cairan serebrospinal atau urin digunakan untuk mendiagnosis sepsis. Darah adalah

cairan tubuh yang paling umum diperiksa sebagai bahan pemeriksaan laboratorium pada neonatus tersangka sepsis (Rodrigo, 2002). Pemeriksaan biakan darah merupakan baku emas pada penentuan diagnosis sepsis, namun pemeriksaan ini mempunyai kelemahan karena hasil biakan baru diketahui setelah minimal 3-5 hari (Depkes, 2007).

Pengambilan darah sebisa mungkin dilakukan sebelum antibiotik diberikan. Jika dapat, penggunaan antibiotik disesuaikan setelah hasil uji kepekaan diperoleh. Waktu terbaik pengambilan darah adalah ketika pasien menggigil atau suhu tubuhnya naik. Hal ini dikarenakan jumlah bakteri per mililiter darah umumnya rendah, sehingga jumlah darah yang diambil harus cukup banyak, sekitar 2-5 mL untuk anak-anak dan 1-2 mL untuk bayi dan neonatus (Vandepitte et al., 2010).

3. Resistensi

Resistensi merupakan keadaan ketika pengobatan menggunakan antibiotik pada dosis terapi tidak mampu membinasakan bakteri menjadi inaktif. Resistensi sering tidak hanya pada satu macam antibiotik namun terjadi juga resistensi terhadap antibiotik lain, disebut resistensi silang. Resistensi silang (*cross resistance*) terjadi apabila suatu bakteri memiliki resistensi dengan lebih dari satu antibiotik, mempunyai resistensi terhadap antibiotik satu turunan, antibiotik dengan golongan yang sama atau antibiotik lain dengan mekanisme antibiotik yang sama. Penularan resistensi terjadi melalui transformasi dan transduksi. Transformasi adalah resistensi yang terjadi apabila mikroorganisme yang sensitif mendapat DNA dari mikroorganisme lain yang resisten. Transduksi merupakan resistensi yang didapat melalui perantara bakteriofag. Bakteriofag dapat membawa gen resisten antibiotik dari suatu bakteri dan memindahkan ke bakteri lain yang sensitif, sehingga bakteri yang sensitif berubah menjadi resisten. Pada proses ini bakteriofag masuk dalam sel bakteri yang telah resisten, sehingga pada proses pertumbuhan dan pendewasaan bakteriofag meninggalkan sel bakteri dengan membawa DNA bakteri yang resisten kemudian menginfeksi bakteri yang sensitif sehingga bakteri tersebut berubah menjadi resisten (Kuswandi, 2011).

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini diharapkan dapat memperoleh data ilmiah sebagai berikut:

1. Bakteri terbanyak penyebab sepsis pada penderita di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro periode Agustus 2013-Agustus 2015.
2. Resistensi bakteri terbanyak penyebab sepsis terhadap antibiotik pada penderita sepsis di ruang PICU dan NICU RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015.
3. Kesesuaian penggunaan antibiotik pada penderita sepsis berdasarkan uji sensitivitas dan spektrum aktivitas antibiotik di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Agustus 2013-Agustus 2015.