

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sepsis**

##### **1. Definisi Sepsis**

Sepsis adalah penyakit mengancam jiwa yang disebabkan oleh reaksi tubuh yang berlebihan terhadap infeksi. Sepsis sering terjadi di rumah sakit misalnya pada pasien pasca operasi, pasien dengan ventilator di ICU atau penggunaan kateter pada geriatri. Pengobatan medis kedokteran seringkali juga menyebabkan sistem kekebalan pasien menjadi lemah (*compromised*) misalnya kemoterapi untuk kanker, steroid untuk inflamasi (Ayudiatama 2011), oleh karena itu sepsis dapat dianggap sebagai masalah serius dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Pada tahun 1992, konferensi konsensus *American College of Chest Physician* (ACCP) dan *Society of Critical Care Management* (SCCM) mengenalkan term *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Pasien dikatakan mengalami SIRS jika ditemukan lebih dari satu tanda berikut: (Levy *et al.* 2003) temperatur tubuh  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ ; denyut jantung  $>90\text{x}/\text{menit}$ ; hiperventilasi yang ditandai dengan laju pernapasan  $>20\text{x}/\text{menit}$  atau  $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ ; dan jumlah sel darah putih  $>12000\text{ sel}/\mu\text{l}$  atau  $<4000\text{ sel}/\mu\text{l}$ .

Bone et al (1992) mendeskripsikan sepsis sebagai SIRS dan infeksi. Sepsis adalah respon tubuh terhadap infeksi yang bersifat sistemik dan merusak yang dapat menyebabkan sepsis berat dan syok septik. Sepsis berat ditandai dengan difungsi organ akut sedangkan syok septik adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik dengan resusitasi cairan (Dellinger *et al.* 2012). Beberapa definisi terkait lainnya adalah *community-acquired sepsis* yang didefinisikan sebagai kejadian infeksi di luar rumah sakit atau dua hari pertama perawatan di rumah sakit kecuali pasien pernah dirawat di rumah sakit 30-90 hari sebelumnya, dirawat di panti jompo, melakukan hemodialisis atau menggunakan alat intravaskular dalam jangka panjang (Gyssens 2010).

Pada tahun 2001, *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), *American College of Chest*

*Physician* (ACCP), American Thoracic Society dan Surgical Infection Society mengadakan pertemuan kedua untuk memperbarui kriteria sepsis. Temuan spesifik yang didokumentasikan atau diduga infeksi dikategorikan sebagai variasi umum, inflamasi, hemodinamik, disfungsi organ dan perfusi jaringan, indikator biokimia dipertimbangkan dan peran dalam diagnosis dini ditekankan dalam pembaruan (Gul *et al.* 2017). Definisi sepsis dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Definisi Sepsis**

<i>Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)</i>
1. suhu $>38,3^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$ ;
2. frekuensi jantung $>90$ kali/menit;
3. frekuensi nafas $>20$ kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ ; and
4. leukosit darah $>12.000/\text{mm}^3$ , $<4.000/\text{mm}^3$ atau batang $>10\%$
5. Takipnea $>30$ kali/menit
6. Perubahan status mental
7. Keseimbangan cairan ( $>20 \text{ mLkg}^{-1}$ lebih dari 24 jam)
8. Hiperglikemia (glukosa plasma $>110 \text{ mgdL}^{-1}$ atau $7,7 \text{ mM L}^{-1}$ ) tanpa adanya diabetes
<b>Sepsis</b>
1. Keadaan klinis berkaitan dengan infeksi dengan manifestasi SIRS.
2. Leukositosis (jumlah sel darah putih $>12000/\mu\text{L}$ )
3. Leukopenia ( jumlah sel darah putih $<4000/\mu\text{L}$ )
4. Jumlah sel darah putih normal dengan $>10\%$
5. Protein C plasma reaktif $> 2\text{SD}$ diatas nilai normal
6. Prokalsitonon plasma $>2 \text{ SD}$ diatas nilai normal
<b>Sepsis berat</b>
1. Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ
2. Hipoksemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ )
3. Oliguria akut (urine output $<0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ atau $45 \text{ mM L}^{-1}$ selama 2 jam)
4. Peningkatan kreatinin ( $\geq 0,5 \text{ mg dL}^{-1}$ )
5. Trombositopenia ( $>100.000/\mu\text{L}$ )
6. Hiperbilirubinemis ( $>4 \text{ mg dL}^{-1}$ atau $70 \text{ mmol L}^{-1}$ )
7. Hipoperfusi atau hipotensi ( $\text{TD} < 90/70$ )
<b>Syok Septic</b>
Sepsis diinduksi dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat atau memerlukan agen inotropik atau vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ
Hiperlaktatemia ( $>3 \text{ mmol L}^{-1}$ )

Sumber : Gul *et al.* 2017

Keadaan seperti diatas bisa didapat pasien dari infeksi yang sudah terjadi lebih dulu seperti infeksi saluran kemih, saluran nafas atau infeksi lainnya yang tidak mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat sehingga memungkinkan memperparah keadaan pasien sehingga terjadilah sepsis.

## 2. Klasifikasi Sepsis

Definisi istilah yang terkait dengan sepsis dapat dilihat pada tabel 2. Sepsis biasanya diawali dengan adanya mikroorganisme yang masuk kedalam pembuluh darah sehingga menginfeksi organ lain.

**Tabel 2. Klasifikasi Sepsis**

Kondisi	Definisi
Bakterimia ( <i>fungemia</i> )	Keberadaan bakteri (jamur) dalam pembuluh darah.
Infeksi	Respon inflamasi untuk mengembalikan jaringan tubuh dalam bentuk normal dari gangguan mikroorganisme.
<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>	Inflamasi sistemik sebagai respon pada etiologi infeksi atau non-infeksi.
Sepsis	Respon sekunder dari SIRS.
Sepsis berat	Sepsis yang berhubungan dengan kerusakan organ, hipoperfusi, atau hipotensi.
Syok sepsis	Sepsis dengan hipotensi yang membutuhkan cairan resusitasi Bersama abnormalitas perfusi.
<i>Multiple-Organ Dysfunction Syndrome</i>	Perubahan fungsi organ yang dibutuhkan untuk mengatur homeostasis.

Sumber : Birken 2014

Pada pasien sepsis, penanganan sangat diperlukan secara cepat dan tepat untuk menekan kemungkinan berkembangnya sepsis menjadi sepsis berat dan syok sepsis sehingga dapat mengurangi angka kematian pada pasien sepsis.

## 3. Etiologi Sepsis

Sepsis biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri (meskipun sepsis dapat disebabkan oleh virus, atau semakin sering disebabkan oleh jamur). Mikroorganisme kausal yang paling sering ditemukan pada orang dewasa adalah *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumonia* dan sering ditemukan juga beberapa spesies seperti *Enterococcus*, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas*. Umumnya, sepsis merupakan suatu interaksi yang kompleks antara efek toksik langsung dari mikroorganisme penyebab infeksi dan gangguan respons inflamasi normal dari *host* terhadap infeksi (Caterino & Kahan 2012).

Kultur darah positif terjadi pada 20-40% kasus sepsis dan pada 40-70% kasus syok septik. Dari kasus-kasus dengan kultur darah yang positif, terdapat hingga 70% isolat yang ditumbuhki oleh satu spesies bakteri gram positif atau gram negatif saja, sisanya ditumbuhki *fungus* atau mikroorganisme campuran lainnya. Kultur lain seperti *sputum*, urin, cairan *serebrospinal*, atau cairan pleura dapat mengungkapkan etiologi spesifik, tetapi daerah infeksi lokal yang memicu proses

tersebut mungkin tidak dapat diakses oleh kultur. Insidensi sepsis yang lebih tinggi disebabkan oleh bertambahnya populasi dunia, pasien-pasien yang menderita penyakit kronis dapat bertahan hidup lebih lama, terdapat frekuensi sepsis yang relatif tinggi di antara pasien-pasien AIDS, terapi medis (misalnya dengan glukokortikoid atau antibiotika), prosedur invasif (misalnya pemasangan kateter), dan ventilasi mekanis (Fauci *et al.* 2009).

Infeksi saluran pernapasan merupakan penyebab umum sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis. Infeksi ini terjadi sebanyak setengah dari kasus sepsis yang pernah ada. Sepsis juga disebabkan oleh infeksi pada saluran urin dan intra abdominal. Pada pasien dengan kerusakan organ akut merupakan sumber infeksi, seperti pasien dengan infeksi saluran pernapasan yang memiliki risiko tinggi pada kerusakan organ pernapasan (Martin 2012).

Penelitian terbaru mengkonfirmasi bahwa infeksi dengan sumber lokasi saluran pernapasan dan *urogenital* adalah penyebab paling umum dari sepsis (Shapiro *et al.* 2010). Sepsis dapat terjadi pada orang sehat yang terinfeksi oleh beberapa mikroorganisme yang kemudian dapat berkembang menjadi sepsis. Mikroorganisme penyebab infeksi dan lokasi infeksinya dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Penyebab Umum Sepsis pada Orang Sehat**

Sumber lokasi	Mikroorganisme
Kulit	<i>Staphylococcus aureus</i> dan gram positif bentuk <i>cocci</i> lainnya
Saluran kemih	<i>Escherichia coli</i> dan gram negatif bentuk batang lainnya
Saluran pernafasan	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Usus dan kantung empedu	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E.coli</i> dan gram negative bentuk batang lainnya, <i>Bacteroides fragilis</i>
Organ pelvis	<i>Neisseria gonorrhoea</i> , anaerob

Sumber : Moss *et al.* 2012

Meskipun kebanyakan bakteri penyebab infeksi terdapat di lingkungan sekitar, beberapa kejadian sepsis juga dapat terjadi pada pasien yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit. Faktor yang paling banyak mempengaruhi adalah penggunaan kateter pada pasien rawat inap seperti dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Penyebab Umum Sepsis pada Pasien yang Dirawat**

Masalah klinis	Mikroorganisme
Pemasangan kateter	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Penggunaan iv kateter	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staph.epidermidis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Candida albicans</i>
Setelah operasi: <i>Wound infection Deep infection</i>	<i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i> , anaerobes(tergantung lokasinya) Tergantung lokasi anatominya
Luka bakar	coccus gram-positif, <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Candida albicans</i>
Pasien <i>immunocompromised</i>	Semua mikroorganisme diatas

Sumber : Moss *et al.* 2012

Pemasangan kateter yang kurang higienis oleh tenaga kesehatan dapat meningkatkan infeksi pada pasien. Infeksi yang tidak diduga sebelumnya sehingga terlambat mendapat penanganan medis dan kemudian berkembang menjadi sepsis berat dan syok sepsis.

#### 4. Patofisiologi Sepsis

Patofisiologi dari interaksi patogen dalam tubuh manusia sangat bermacam dan kompleks. Mediator proinflamasi yang berperan dalam perkembangan mikroorganisme diproduksi dan mediator antiinflamasi mengontrol mekanisme ini. Respon inflamasi menunjukkan adanya kerusakan di jaringan tubuh manusia dan respon antiinflamasi menyebabkan leukosit teraktivasi. Ketika kemampuan tubuh mengurangi perkembangan patogen dengan inflamasi lokal berkurang, inflamasi sistemik merespon dengan mengubah menjadi sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis (Birken 2014).

#### 5. Manifestasi klinis

Perjalanan sepsis akibat bakteri diawali oleh proses infeksi yang ditandai dengan bakteremia selanjutnya berkembang menjadi *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dilanjutkan sepsis, sepsis berat, syok sepsis dan berakhir pada *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) (Prayogo *et al.* 2011). Sepsis dimulai dengan tanda klinis respons inflamasi sistemik (yaitu demam, takikardia, takipneia, leukositosis) dan berkembang menjadi hipotensi pada kondisi vasodilatasi perifer (renjatan septik hiperdinamik atau “hangat”, dengan muka kemerahan dan hangat yang menyeluruh serta peningkatan curah jantung) atau vasokonstriksi perifer (renjatan septik hipodinamik atau “dingin”

dengan anggota gerak yang biru atau putih dingin). Pada pasien dengan manifestasi klinis ini dan gambaran pemeriksaan fisik yang konsisten dengan infeksi, diagnosis mudah ditegakkan dan terapi dapat dimulai secara dini.

Pasien yang semula tidak memenuhi kriteria sepsis mungkin berlanjut menjadi gambaran sepsis yang terlihat jelas sepenuhnya selama perjalanan tinggal di unit gawat darurat, dengan permulaan hanya ditemukan perubahan samar-samar pada pemeriksaan. Perubahan status mental seringkali merupakan tanda klinis pertama disfungsi organ, karena perubahan status mental dapat dinilai tanpa pemeriksaan laboratorium, tetapi mudah terlewatkan pada pasien tua, sangat muda, dan pasien dengan kemungkinan penyebab perubahan tingkat kesadaran, seperti intoksikasi. Penurunan produksi urine ( $\leq 0,5\text{ml/kgBB/jam}$ ) merupakan tanda klinis yang lain yang mungkin terlihat sebelum hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan dan seharusnya digunakan sebagai tambahan pertimbangan klinis (Caterino & Kahan 2012).

## 6. Diagnosis

Diagnosis syok septik meliputi diagnosis klinis syok dengan konfirmasi mikrobiologi etiologi infeksi seperti kultur darah positif atau apus gram dari *buffy coat* serum atau lesi petekia menunjukkan mikroorganisme. Spesimen darah, urin, dan cairan serebrospinal sebagaimana eksudat lain, abses dan lesi kulit yang terlihat harus dikultur dan dilakukan pemeriksaan apus untuk menentukan organisme. Pemeriksaan hitung sel darah, hitung trombosit, waktu protrombin dan tromboplastin parsial, kadar fibrinogen serta *D-dimer*, analisis gas darah, profil ginjal dan hati, serta kalsium ion harus dilakukan. Anak yang menderita harus dirawat di ruang rawat intensif yang mampu melakukan pemantauan secara intensif serta kontinu diukur tekanan vena sentral, tekanan darah, dan *cardiac output* (Garena 2012).

Tanda-tanda klinis yang dapat menyebabkan dokter untuk mempertimbangkan sepsis dalam diagnosis diferensial, yaitu demam atau hipotermia, takikardi yang tidak jelas, takipnea yang tidak jelas, tanda-tanda vasodilatasi perifer, *shock* dan perubahan status mental yang tidak dapat dijelaskan. Pengukuran hemodinamik yang menunjukkan syok septik, yaitu curah

jantung meningkat, dengan resistensi vaskuler sistemik yang rendah. Abnormalitas hitung darah lengkap, hasil uji laboratorium, faktor pembekuan, dan reaktan fase akut mungkin mengindikasikan sepsis (LaRosa 2013).

## 7. Terapi Farmakologi

Tujuan utama untuk pengobatan sepsis adalah sebagai berikut: diagnosis tepat waktu dan identifikasi patogen, eliminasi cepat dari sumber infeksi, inisiasi awal terapi antimikroba agresif, gangguan patogen yang mengarah ke syok septik, dan menghindari kegagalan organ.

**7.1 Terapi Antibiotik.** Terapi antibiotika spektrum luas seharusnya diberikan setelah memperoleh spesimen mikroskopi dan kultur termasuk kultur darah namun tanpa menunggu hasil keluar. Berdasarkan penelitian retrospektif dan observasi menyarankan untuk mengurangi peningkatan signifikan pada mortalitas diberikan antibiotika empirik dan direkomendasikan paling lama satu jam secara parenteral untuk mendapat dosis optimal setelah diketahui sepsis dan hipotensi (Gantner & Mason 2015). Pemilihan antibiotika empirik berdasarkan perkiraan tempat infeksi, patogen terbanyak di daerah tersebut, organisme yang ada di rumah sakit atau komunitas, status imun pasien, dan antibiotika yang dapat digunakan dan resisten dari profil pasien (Birken 2014). Tabel 5. menunjukkan regimen antimikroba yang dapat digunakan berdasarkan infeksi yang pernah ada.

**Tabel 5. Regimen antimikroba empirik pada sepsis**

<b>Infeksi (tempat dan tipe)</b>	<b>Rejimen Antimikroba</b>		
	<b>Komunitas</b>	<b>Rumah sakit</b>	<b>Kombinasi</b>
Saluran urin	Siprofloksasin atau levofloksasin	Siprofloksasin, levofloksasin atau seftazidim, seftriakson	± Genta-misin
Saluran pernapasan	Florokuinolon baru atau seftriakson + klaritromisin/azitromisin	Piperasilin, seftazidim, atau sefepim	+ Genta-misin atau siprofloksasin
Intraabdominal	β-Laktam kombinasi atau siprofloksasin + metronidazol	Piperasilin/tazobaktam atau karbapenem	
Jaringan kulit	Vankomisin atau linezolid atau daptomisin	β-Laktam kombinasi atau klindamisin + siprofloksasin atau karbapenem	
Penggunaan kateter		Vankomisin	
Tidak diketahui		Piperasilin or seftazidim/sefepim atau imipenem/ meropenem	+ Genta-misin ± Vanko-misin

Sumber : Birken 2014

Berdasarkan *Department Management Emergency Guidelines of Severe Sepsis and Septic Shock* pada tahun 2006 penggunaan antibiotik pada pasien sepsis sebagai berikut :

**Tabel 6. Rekomendasi antimikroba empiris untuk pasien dewasa dengan sepsis berat dan syok septik**

Sumber lokasi sepsis	Regimen Antimikroba yang Dianjurkan (Dosis Dewasa Standar)	Keterangan
Sumber yang tidak diketahui	Vancomycin : 1 g 12 jam dan levofloxacin 750 mg 24 jam dan gentamisin 7 mg/kg 24 h	Lakukan pemeriksaan abdomen dan pelvis jika pemeriksaan fisik radiografi dada, dan urinalisis tidak menunjukkan sumber infeksi.
Sumber yang disebabkan oleh pneumonia	Vancomycin : 1g 12 jam dan levofloxacina 750 mg 24 jam (penggunaan antibiotik gentamisin 7 mg /kg 24 jam atau bronkiektasis pada pasien rawat inap baru/pasien dari pantai jompo)	Lakukan pengobatan <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i> (PCP) pada pasien AIDS dan lakukan ekokardiogram untuk mengevaluasi endokarditis dengan emboli sepsis pada pengguna obat suntik.
Meningitis	Vancomycin 1g 12 jam dan ceftriaxone 2g 12 jam (ampisilin 2g 4 jam jika imunitas lemah dan pasien Usia lanjut) setelah dexamethasone 10mg intravena 6 jam (tidak ada data yang menunjukkan penggunaan steroid dosis tinggi atau rendah untuk pasien dengan bakteri sepsis parah/syok septik)	Jika terjadi perubahan status mental atau neurologis pertimbangkan untuk menambahkan asiklovir (10mg/kg 8 jam) untuk mengobati herpes ensefalitis (peradangan otak).
Infeksi saluran kemih.	Piperacillin atau tazobactam 3.375g 6 jam dan gentamicin 7mg/kg 24jam.	Infeksi saluran kemih yang mungkin disebabkan oleh Spesies <i>enterococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , atau <i>Staphylococcus aureus</i> . Dapat menggunakan gentamicin dan piperacillin atau tazobactam. levofloxacina atau ceftriaxone dapat diganti untuk gentamisin. Lakukan pengobatan segera mungkin untuk menghilangkan penyumbatan. Lakukan pemeriksaan untuk mengidentifikasi sumber dan potensi infeksi.
infeksi Intraabdominal atau pelvis	Piperacillin atau tazobactam 3.375g 6 jam dan gentamicin 7mg/kg 24jam.	Untuk infeksi yang dicurigai, lakukan konsultasi dan pembedahan untuk pemulihan jaringan secepatnya mungkin.
Infeksi kulit dan jaringan lunak	Vancomycin 1g 12 jam dan piperacillin atau tazobactam 3,375g 6 jam dan klindamisin 900mg 8 jam	

Sumber : Nguyen *et al.* 2011

**7.2 Terapi Cairan.** Pasien sepsis membutuhkan banyak cairan karena vasodilatasi perifer dan kebocoran kapiler. Resusitasi cairan cepat adalah

intervensi terapi terbaik yang dibutuhkan untuk hipotensi pada sepsis. Sekitar 50% pasien sepsis dengan hipotensi, resusitasi cairan dapat mengatasi hipotensi dan mengembalikan stabilitas hemodinamik. Tujuan dari terapi cairan adalah memaksimalkan *cardiac output* dengan meningkatkan preload ventrikel kiri, dimana akan mengembalikan perfusi jaringan (Birken 2014). Resusitasi cairan intravena (20-40 ml/kg) biasa direkomendasikan untuk pasien sepsis dengan hipotensi atau elevasi serum laktat. Pilihan campuran kristaloid dan koloid masih menjadi kontroversial. Subgrup analisis *Saline versus Albumin Fluid Evaluation* (SAFE) mengemukakan bahwa resusitasi dengan 4% albumin (bentuk koloid) dapat mengurangi mortalitas pada pasien sepsis berat, namun penelitian lebih lanjut termasuk meta-analisis tidak mendukung penemuan ini. Koloid *Hydroxyethyl Starch* (HES) dapat meningkatkan tingkat cedera akut ginjal dibandingkan dengan normal saline dan meningkatkan mortalitas jika dibandingkan dengan kristaloid seimbang, dan FDA Amerika Serikat menyatakan bahwa solusi HES seharusnya tidak digunakan pada pasien kritis (Gantner & Mason 2015).

**7.3 Vasopressor.** Jika resusitasi cairan gagal untuk mengembalikan kecukupan perfusi dan tekanan perfusi dari semua organ vital, obat vasopressor digunakan untuk mengembalikan kekurangan ini. Terapi farmakologi dibuat untuk tujuan memperbaiki sirkulasi abnormal, selanjutnya hanya untuk manajemen cairan, sehingga hal ini dibutuhkan (Girbes *et al.* 2008). Vasopressor sering digunakan untuk monitoring tekanan rata-rata arteri (MAP) setidaknya 65 mmHg pada pasien hipotensi yang diikuti dengan resusitasi intravena. Meskipun agen yang berbeda menimbulkan keuntungan teoritis, tidak ada satu agen vasoaktif yang lebih menguntungkan dibanding lainnya. Selain itu, tidak ada keuntungan untuk target MAP yang lebih tinggi (80-85 mmHg), kecuali pasien dengan hipertensi kronis. Noradrenalin (norepinefrin) secara luas digunakan pada syok sepsis terutama agonis alfa adrenozeptor dan efek vasokonstriksi. Kekurangan vasopressin relatif telah diusulkan dalam terapi syok septik, namun penambahan vasopresin belum terbukti meningkatkan hasil. Sepsis dapat menyebabkan disfungsi miokard dan mengurangi kontraktilitas, dalam hal inotropik seperti

dobutamin, adrenalin, atau dopamin mungkin tepat, meskipun hal ini dapat dikaitkan dengan risiko yang lebih besar dari aritmia jantung (Gantner & Mason 2015).

Berikut ini adalah interaksi obat yang mungkin terjadi pada obat vasopressor yang digunakan pada pasien sepsis:

**Tabel 7. Interaksi obat pada penggunaan obat dengan kombinasi vasopresor**

Vasopres1sor	Obat lain	Interaksi Obat
Norepinefrin, dobutamin, dopamin, dan epinefrin	Linezolid	Meningkatkan tekanan darah
Dopamin	Seleginin	Reaksi hipertensi
Fenilefrin	Monoamine oxidase inhibitor (antidepresan)	Hipertensi serius dan potesial fatal

Sumber : Baxter 2010

**7.4 Kontrol Gula.** Pada tahun 2001 Van den Berghe mempublikasikan hasil penelitian yang menunjukkan penurunan klinis dan signifikan secara statistik angka kematian pada pasien di bawah perawatan intensif diobati dengan terapi insulin intensif, yang ditujukan untuk mencapai kadar glukosa antara 4,4 dan 6,1 mmol/L. Kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol, dimana tingkat glukosa sampai 12 mmol/L diterima. Penurunan angka kematian sangat bagus dengan selisih 3,7% (10,9% pada kelompok kontrol dan 7,2% pada kelompok intervensi). Dalam sub kelompok pasien yang dirawat lebih dari 5 hari di ICU, selisihnya bahkan lebih jelas yaitu mortalitas 26,3% pada kelompok kontrol dibandingkan dengan 16,8% pada kelompok intervensi. Fakta bahwa pola makan tertentu mungkin telah berperan dalam hasil penelitian *single-center* ini, kritik yang paling penting adalah mengenai kasus-campuran populasi yang diteliti adalah pasien operasi jantung 63% dan hanya 5% non-bedah pasien.

Pada tahun 2006 kelompok yang sama dari Leuven mempublikasikan sebuah percobaan intervensi serupa pada pasien non-bedah. Dalam total populasi, tidak ada efek terapi intensif insulin terhadap mortalitas yang dapat dideteksi. Namun, dalam kelompok intervensi intensif insulin risiko hipoglikemia (glukosa <2,2 mmol/L) meningkat dengan faktor 6 dan hipoglikemia diakui sebagai faktor risiko independen untuk kematian (Girbes *et al.* 2008).

**7.5 Steroid.** Penggunaan steroid pada syok sepsis bermacam-macam selama bertahun-tahun. Pengobatan sepsis umumnya menggunakan hidrokortison 200-300 mg dalam 24 jam selama 7 hari. Studi di Eropa menunjukkan bahwa efek menguntungkan pada pengembalian syok, gagal menurunkan mortalitas dengan dosis rendah. Hidrokortison yang sering digunakan adalah deksametason karena efek mineralikortikoid (Bennett 2012). Interaksi obat yang mungkin terjadi pada obat steroid yang digunakan pada pasien sepsis adalah hidrokortison penggunaan hidrokortison dengan furosemid dapat menyebabkan hipokalemia karena kehilangan kalium yang cukup besar sehingga harus dimonitor kadar kalium dalam darah (Baxter 2010).

**7.6 Profilaksis Stress Ulcer.** Mekanisme yang diperkirakan mendasari *Stress-Related Mucosal Damage* (SRMD) termasuk mengurangi aliran darah lambung, iskemia mukosa dan cedera reperfusi, semua yang sering terjadi di pasien sakit kritis. Penelitian dengan metode cohort, yang dilakukan lebih dari tiga puluh tahun yang lalu, juga melaporkan hubungan antara perdarahan yang signifikan secara klinis dan hipotensi, sepsis, gagal hati, gagal ginjal, luka bakar, dan trauma besar.

Petunjuk *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan penggunaan profilaksis *stress ulcer* pada pasien dengan sepsis berat yang memiliki faktor risiko, salah satunya adalah kebutuhan untuk mekanik ventilasi >48 jam. Tanpa dugaan sebelumnya rekomendasi untuk meresepkan obat profilaksis *stress ulcer* rekomendasi ini disahkan meskipun diskusi yang menyertainya mengakui bahwa tidak ada data yang menunjukkan menurunkan angka kematian ketika meresepkan obat ini. Petunjuk *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan penggunaan PPI daripada H2RB untuk profilaksis *stress ulcer*. Berbeda dengan rekomendasi terbaru dari *Surviving Sepsis Campaign*, kami berpendapat bahwa masalah profilaksis *stress ulcer* tidak diselesaikan dan selanjutnya percobaan acak diperlukan untuk memandu pengambilan keputusan (Plummer *et al.* 2014).

## B. Interaksi Obat

### 1. Definisi Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien (Piscitelli *et al.* 2005). Mekanisme interaksi obat secara umum dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Beberapa jenis obat belum diketahui mekanisme interaksinya secara tepat (*unknown*). Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau eksresi obat kedua sehingga kadar plasma kedua obat meningkat atau menurun. Akibatnya terjadi peningkatan toksitas atau penurunan efektifitas obat tersebut. Interaksi farmakodinamik terjadi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama, sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma (Setiawati 2007). Medikasi beberapa obat umum digunakan di rumah sakit, lebih tepatnya pada pasien dewasa dengan komorbiditas, dan merupakan salah satu penyebab interaksi obat (Espinosa *et al.* 2012).

Beberapa studi melaporkan bahwa pasien rumah sakit menerima rata-rata 10 macam obat. Semakin besar keparahan gejala pasien semakin banyak obat yang diresepkan, dan membuat semakin besar kejadian interaksi obat yang merugikan. Interaksi obat di rumah sakit meningkat dalam beberapa tahun dan data pencegahan interaksi obat telah dibuat untuk mengatasinya. Program pencegahan interaksi spesifik akan dilakukan dan belum ada publikasi sebelumnya maka semua bukti dirangkum berdasar interaksi yang paling banyak terjadi dan seberapa sering terjadinya (Espinosa *et al.* 2012).

### 2. Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi secara farmaseutik atau inkompatibilitas, farmakokinetik dan farmakodinamik (Setiawati 2007).

**2.1 Interaksi Farmakokinetik.** Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi (Fradgley 2003).

**2.1.1 Absorbsi.** Interaksi yang mempengaruhi absorpsi suatu obat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu perubahan pH lambung, pembentukan kompleks, perubahan motilitas gastrointestinal dan induksi atau inhibisi protein transfer. Absorpsi obat ditentukan oleh nilai pKa obat, kelarutannya dalam lemak, pH isi usus dan sejumlah parameter terkait formulasi obat sehingga penggunaan obat lain yang dapat merubah pH akan mempengaruhi proses absorpsi. Sebagian besar obat akan diabsorbsi di usus kecil sehingga obat yang mengubah laju pengosongan lambung akan mempengaruhi proses absorpsi obat. Propantelin misalnya, menghambat pengosongan lambung sehingga mengurangi penyerapan parasetamol (Stockley 2008).

**2.1.2 Distribusi.** Penggunaan dua obat atau lebih secara bersamaan dapat mempengaruhi proses distribusi obat dalam tubuh. Dua obat yang berikatan tinggi pada protein atau albumin akan bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin dalam plasma sehingga akan terjadi penurunan pada ikatan protein salah satu atau lebih obat. Akibatnya banyak obat bebas dalam plasma yang bersirkulasi dan dapat menyebabkan toksisitas. Obat yang tidak berikatan dengan plasma atau obat bebas dapat mempengaruhi respon farmakologi. Jika terdapat dua obat yang berikatan tinggi pada protein dan harus dipakai bersamaan perlu dilakukan penurunan dosis salah satu obat untuk menghindari terjadinya toksisitas (Stockley 2008).

**2.1.3 Metabolisme dan Biotransformasi.** Beberapa metabolism obat terjadi dalam serum, ginjal, kulit dan usus, tetapi paling banyak dilakukan oleh enzim yang ditemukan dalam membran retikulum endoplasma (Stockley 2008). Suatu obat dapat meningkatkan metabolism obat lain dengan menginduksi enzim pemetabolisme di hati. Metabolisme yang meningkat akan mempercepat proses eliminasi obat dan menurunkan konsentrasi obat dalam plasma, sehingga perlu diketahui apakah obat yang digunakan adalah jenis obat aktif atau bukan, karena jika obat yang dikonsumsi adalah jenis obat tidak aktif maka obat akan aktif setelah metabolisme sehingga metabolit yang dihasilkan semakin banyak karena metabolisme meningkat (Anugrah 1996).

**2.1.4 Ekskresi.** Pada nilai pH tinggi (basa) obat-obat yang bersifat asam lemah ( $pK_a$  3-7,5) sebagian besar ditemukan dalam molekul terionisasi lipid yang tidak dapat berdifusi dalam sel tubulus sehingga akan tetap berada dalam urin dan dikeluarkan dari tubuh dan sebaliknya untuk basa lemah dengan  $pK_a$  7,5-10,5. Dengan demikian perubahan pH dapat meningkatkan/mengurangi jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang mempengaruhi hilangnya obat dari tubuh (Stockley 2008).

**2.2 Interaksi Farmakodinamik.** Interaksi farmakodinamik adalah interaksi dimana efek dari suatu obat dirubah dari efek obat lain pada tempat aksinya. Terkadang obat-obat tersebut bersaing secara langsung pada reseptor tertentu, tetapi reaksi sering kali terjadi secara tidak langsung dan melibatkan mekanisme farmakologis. Interaksi ini juga dapat diartikan sebagai interaksi antar obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek aditif, sinergistik atau antagonistik, tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma. Interaksi farmakodinamik merupakan sebagian besar dari interaksi obat yang penting dalam klinik (Setiawati 2007).

**2.2.1 Interaksi aditif atau sinergis.** Jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Sebagai contoh, alkohol menekan SSP, jika diberikan dalam jumlah sedang dosis terapi normal sejumlah besar obat (misalnya: ansiolitik, hipnotik, dan lain-lain), dapat menyebabkan mengantuk berlebihan. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksitas, nefrotoksitas, depresi sumsum tulang dan perpanjangan interval QT) (Stockley 2008).

**2.2.2 Interaksi antagonis atau berlawanan.** Berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan (Stockley 2008).

### 3. Faktor-Faktor Timbulnya Interaksi Obat

Risiko interaksi obat akan meningkat sesuai dengan jumlah obat yang digunakan pasien meningkat. Resiko yang lebih besar untuk pasien dewasa dan pasien kronis, karena pasien tersebut akan menggunakan obat yang lebih banyak daripada populasi umum. Resiko juga meningkat bila rejimen pasien berasal dari beberapa peresepan. Peresepan lengkap dari satu apotek dapat menurunkan risiko interaksi yang tak terdeteksi (McCabe *et al.* 2003).

Potensi interaksi obat yang sering terjadi pada pasien rawat inap karena peresepan beberapa obat. Prevalensi interaksi obat meningkatkan dengan mode linier sesuai dengan jumlah obat yang diresepkan, jumlah golongan obat terapi, jenis kelamin pasien, dan usia. Dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan korelasi Pearson positif antara jumlah interaksi obat-obat dan usia pasien, jumlah resep, pasien kardiologi, dan rawat inap pada akhir pekan. Pasien kardiologi dengan komorbiditas, usia lebih dari 55 tahun, memiliki tujuh atau lebih obat yang diresepkan (termasuk digoxin), dan dirawat di rumah sakit pada akhir pekan harus dipantau secara tertutup untuk hasil yang merugikan dari interaksi obat-obat, untuk menghindari konsekuensi klinis yang penting (Cruciol & Thomson 2006).

### 4. Signifikansi Interaksi Obat

Suatu obat yang diberikan dapat berinteraksi dan dapat mengubah kondisi pasien disebut derajat interaksi obat (*clinical significance*). Menurut Tatro (2009) *clinical significance* dikelompokkan berdasarkan keparahan dalam dokumentasi interaksi yang terjadi ditunjukkan pada tabel 8.

**Tabel 8. Level Signifikansi Interaksi Obat**

Nilai	Keparahan	Dokumentasi
1	<i>Mayor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
2	<i>Moderate</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
3	<i>Minor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
4	<i>Mayor/moderate</i>	<i>Possible</i>
5	<i>Minor</i> <i>Any (mayor, moderate, minor)</i>	<i>Possible</i> <i>Unlikely</i>

Sumber : Tatro 2009

Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi, yaitu *suspected* (interaksi obat dapat terjadi dengan data kejadian yang cukup, diperlukan penelitian lebih lanjut), *probable* (interaksi obat sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis),

*established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian control), *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi) *unlikely* (interaksi obat yang terjadi diragukan) (Tatro 2009). Signifikasi klinis terbagi atas lima kategori tingkat signifikansi 1 hingga 5. Tingkat Signifikasi pertama berarti interaksi obat menyebabkan efek yang berat (*severe or life-threatening*), efek ini didukung oleh beberapa data yang bersifat *suspected*, *established or probable in well*. Tingkat signifikansi kelima merupakan jenis interaksi yang menghasilkan efek yang ringan, dengan tingkat kejadian yang rendah serta belum ada data yang cukup (*no good evidence of an altered clinical*). Dengan mengetahui signifikasi interaksi obat dapat ditentukan prioritas dalam hal monitoring pasien (Tatro 2009).

### C. Rumah Sakit

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Gawat darurat adalah keadaan klinis pasien yang membutuhkan tindakan medis segera, guna penyelamatan nyawa dan pencegahan kecacatan lebih lanjut. Pelayanan kesehatan adalah pelayanan kesehatan yang meliputi promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Pasien adalah setiap orang yang melakukan konsultasi masalah kesehatannya untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang diperlukan, baik secara langsung maupun tidak langsung di Rumah Sakit (Kemenkes RI 2014).

RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri ditetapkan izin operasionalnya oleh Menteri Kesehatan pada tanggal 13 Januari 1956 sebagai rumah sakit tipe D. Seiring dan sejalan dengan perkembangan tuntutan publik terhadap peningkatan kualitas pelayanan publik, maka pemberian pelayanan dilakukan dengan kerja keras oleh keluarga besar RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri yang membawa peningkatan terhadap tipe rumah sakit menjadi tipe C pada tanggal 11 Juni 1983, kemudian menjadi Tipe B pada tanggal 5 Juni 1996, dan berdasarkan keputusan Menkes No. 544/Menkes/SK/IV/1996 menjadi tipe B Non Pendidikan, yang menjadi dasar peningkatan kelas rumah sakit (<https://rsudsoediranms.com/>).

## D. Rekam Medik

Rekam medik diartikan sebagai keterangan baik yang tertulis maupun yang terakm tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, diagnosa serta segala pelayanan dan tindakan medis yang diberikan kepada pasien dan pengobatan baik yang dirawat inap, rawat jalan, maupun yang mendapatkan pelayanan awat darurat (Depkes 2006).

Rekam medik digunakan sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita, sarana komunikasi antara dokter dan setiap professional yang berkontribusi pada perawatan penderita, melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan atau pengobatan selama tinggal di rumah sakit, sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita, menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan, dasar perhitungan biaya dengan menggunakan data yang ada dalam rekam medik, serta membantu perlindungan hukum penderita, rumah sakit, dan praktisi yang bertanggung jawab (Siregar 2004).

## E. Landasan Teori

Sepsis dideksripsikan sebagai SIRS dengan infeksi, respon tubuh terhadap infeksi yang bersifat sistemik dan merusak. Sepsis dapat menyebabkan sepsis berat dan syok septik. Sepsis berat ditandai dengan disfungsi organ akut, sedangkan syok septik adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik dengan pemberian resusitasi cairan (Dellinger *et al.* 2012). Sepsis sering terjadi di rumah sakit misalnya pada pasien pasca operasi, pasien dengan ventilator di ICU atau penggunaan kateter pada geriatri. Pengobatan medis kedokteran seringkali juga menyebabkan sistem kekebalan pasien menjadi lemah (*compromised*) misalnya kemoterapi untuk kanker atau steroid untuk inflamasi (Ayudiatama 2011).

Sepsis dapat berakhir pada keadaan MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrom*) dimana keadaan tersebut meningkatkan mortalitas pada banyak pasien sepsis. Keadaan tersebut menyebabkan pasien mendapatkan beberapa medikasi

obat atau polifarmasi yaitu peresepan beberapa obat oleh beberapa dokter yang mungkin tidak terkoordinasi dengan baik (Rambhade *et al.* 2012), sehingga terjadilah DRPs (*drug related problem*) salah satunya adalah interaksi obat.

Interaksi obat diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien, terjadi ketika satu atau lebih zat berinteraksi didalam tubuh sehingga saling mempengaruhi baik secara farmakokinetika atau farmakodinamika (Piscitelli & Rodvold 2005). Risiko interaksi obat meningkat sesuai dengan jumlah obat yang digunakan pasien terutama pada pasien dewasa dan pasien dengan penyakit kronis, karena biasanya pada pasien tersebut akan menggunakan obat yang lebih banyak daripada populasi umum (McCabe *et al.* 2003).

#### **F. Keterangan Empiris**

Berdasarkan landasan teori, maka penelitian ini diharapkan dapat memberikan evaluasi mengenai potensi interaksi obat pada pasien sepsis dengan diagnosa utama dan diagnosa penyerta sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018 yang terkait dengan penggunaan obat pada pasien sepsis, dan tingkat keparahan interaksi obat serta mekanisme interaksi obat dalam resep yang dapat menimbulkan masalah selama pasien diberi terapi yang diidentifikasi dengan menggunakan *Lexicomp Reference-Drug Interaction Checker* dan *Stockley Drug Interaction*.