

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1. Definisi

Infeksi adalah istilah untuk menamakan keberadaan berbagai bakteri yang masuk kedalam tubuh manusia. Apabila bakteri berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan disebut penyakit infeksi. Pada penyakit infeksi terjadi jejas sehingga timbul reaksi inflamasi. Meskipun dasar proses inflamasi sama, namun intensitas dan luasnya tidak sama, tergantung luas goresan atau luka dan reaksi tubuh. Inflamasi akut dapat terbatas pada tempat luka saja atau dapat meluas serta menyebabkan tanda dan gejala sistemik. Pada dasarnya inflamasi adalah suatu reaksi pembuluh darah, syaraf, cairan dan sel tubuh di tempat jejas (Guntur,2008).

Darah adalah suatu suspensi partikel dalam suatu larutan koloid cair yang mengandung elektrolit. Darah mempunyai fungsi penting dalam sirkulasi. Secara umum fungsi darah adalah sebagai alat transportasi oksigen, karbondioksida, zat gizi, dan sisa metabolisme, mempertahankan keseimbangan asam basa, mengatur cairan jaringan dan cairan ekstra sel, mengatur suhu tubuh, dan sebagai pertahanan tubuh dengan mengedarkan antibodi dan sel darah putih. Sel-sel darah tersebut mempunyai umur tertentu, sehingga dibutuhkan pembentukan sel-sel darah baru yang disebut *hematopoesis*. Darah yang baik adalah darah yang tidak mengandung partikel asing yang dapat menimbulkan penyakit (Baldy, 2006).

Salah satu penyakit yang disebabkan oleh infeksi adalah sepsis. Sepsis adalah respon sistemik tubuh terhadap infeksi yang menyebabkan sepsis berat dan syok septik, keduanya adalah masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi jutaan orang diseluruh dunia setiap tahunnya (Guntur, 2009).

Menurut Guntur (2008), Manifestasi klinik yang berupa inflamasi sistemik disebut *Systemic Inflammation Respons Syndrome* (SIRS). SIRS adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria sebagai berikut :

- a. Suhu $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$.
- b. Denyut jantung > 90 denyut/menit.
- c. Respirasi > 20 /menit atau $\text{Pa CO}_2 < 32$ mmHg.
- d. Hitung leukosit $> 12.000/\text{mm}^3$ atau $> 10\%$ sel immature (*band*).

Sepsis adalah SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) ditambah tempat infeksi yang diketahui atau ditentukan dengan biakan positif terhadap organisme dari tempat tersebut. Meskipun SIRS, sepsis, dan syok septik biasanya berhubungan dengan infeksi bakteri, tetapi tidak harus terdapat bakteriemia. Hal ini karena di dalam darah kemungkinan terdapat endo maupun eksotoksemia atau racun, sedangkan bakterinya berada di jaringan. Bakteremia adalah keberadaan bakteri hidup dalam komponen cairan darah. Bakteremia bersifat sepiantas, seperti biasanya dijumpai setelah jejas pada permukaan mukosa, primer (tanpa fokus infeksi teridentifikasi) atau seringkali sekunder terhadap fokus infeksi intravaskuler atau ekstrasvaskuler, sehingga biakan darah tidak harus positif (Guntur, 2008).

2.1.2. Etiologi Sepsis

Penyebab sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif (60-70%) kasus, yang menghasilkan berbagai produk dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah *lipopolisakarida* (LPS). LPS atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif. Lipopolisakarida merangsang peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita yang terinfeksi. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, dan bakteri gram positif lainnya jarang menyebabkan sepsis, dengan angka kejadian 20%-40% dari keseluruhan kasus (Guntur, 2008).

Magrofag mengeluarkan polipeptida yang disebut *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yaitu sitokin utama pada respon inflamasi akut terhadap bakteri gram negatif dan mikroba lainnya. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF dalam jumlah besar dan menimbulkan reaksi sistemik. Selain itu magrofag juga mengeluarkan Interleukin (IL-1), IL-6, dan IL-8 yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada penderita *Immunocompromise* yang mengalami sepsis. *Staphylacocci*, *Pneumococci*, *Streptococci* dan bakteri gram positif lainnya jarang menyebabkan sepsis dengan angka kejadian 20-40% dari keseluruhan kasus. Selain itu jamur *Oportunistic*, virus (*Dengue* dan *Herpes*) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dilaporkan dapat menyebabkan sepsis walaupun jarang (Guntur, 2008).

2.1.3 Patofisiologi

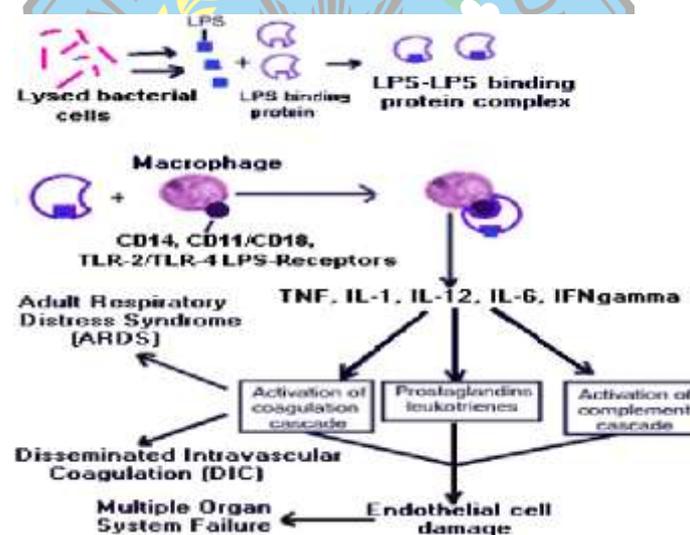
Sebagian besar penderita sepsis menunjukkan fokus infeksi jaringan sebagai sumber bakteremia, hal ini disebut bakteremia sekunder. Sepsis gram negatif merupakan bakteri komensal normal dalam tubuh dan kemudian dapat menyebar ke organ. Fokus primer dari sepsis gram negatif bisa terdapat pada saluran genitourinaria, saluran empedu dan saluran gastrointestinal (Guntur, 2009).

Inflamasi merupakan respon tubuh untuk berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri, tetapi masih banyak sistem imun tubuh yang berperan dalam proses inflamasi. TNF, IL-1, Interferon ($\text{IFN-}\gamma$) merupakan sitokin pro inflamasi yang bekerja menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi tubuh. Sedangkan, Interleukin 1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, IL-10 merupakan sitokin yang bersifat antiinflamasi yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau represi terhadap respon yang berlebihan (Brooks, 2005).

Penyebab sepsis dan syok sepsis yang paling banyak adalah stimulasi toksin baik endotoksin maupun eksotoksin. LPS dapat langsung membentuk LPSab (*Lipo Poli Sakarida Antibodi*) bersama dengan antibodi serum darah. LPSab dalam serum kemudian bereaksi dengan makrofag melalui *Toll Like Receptors 4* (TLRs4) sebagai reseptor transmembran dengan reseptor CD 14+ yang kemudian makrofag mengaktifkan imuno modulator (Brooks, 2005).

Pada bakteri gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung terhadap makrofag dengan melalui TLRs2 tetapi ada juga eksotoksin sebagai super antigen. Pada kondisi sepsis tubuh akan berusaha bereaksi dengan cara merangsang

limfosit T mengeluarkan imuno modulator. Sehingga pada keadaan sepsis akan terjadi peningkatan IL-1 β dan TNF- α pada serum penderita. IL-1 β nantinya akan merangsang ICAM-1 (*Inter Cellular Adhesion Molecule-1*) yang kemudian menyebabkan neutrofil yang tersensitasi oleh GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*) akan mudah mengadakan adhesi. Neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan mengeluarkan lisosim yang akan menyebabkan dinding endotel lisis, sehingga endotel menjadi terbuka. Kerusakan endotel tersebut akan menyebabkan gangguan vaskuler sehingga menyebabkan kerusakan multi organ. Trombosis dan koagulasi dari pembuluh darah kecil bisa mengakibatkan syok septik yang bisa berakhir pada kematian (Brooks, 2005).



Gambar 1. Patofisiologi Sepsis

Dikutip dari Brooks (2005)

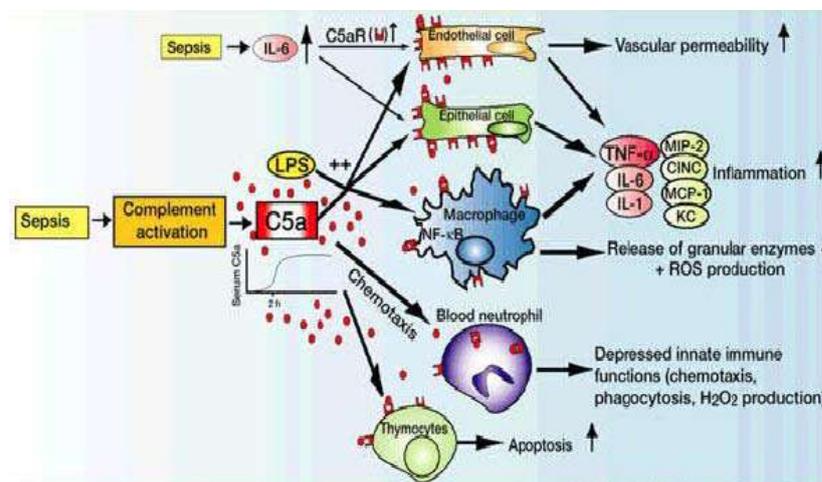
Skema patogenesis sepsis secara umum dapat dilihat di gambar atas (gambar 2.1). Penyebab tersering sepsis adalah bakteri, terutama gram negatif. Ketika bakteri gram negatif menginfeksi suatu jaringan, dia akan mengeluarkan endotoksin dengan LPS yang secara langsung dapat mengikat antibodi dalam

serum darah penderita sehingga membentuk lipopolisakarida antibodi (LPSab). LPSab yang beredar di dalam darah akan bereaksi dengan perantara reseptor CD14+ dan akan bereaksi dengan makrofag dan mengekspresikan imunomodulator (Brooks, 2005).

Jika penyebabnya adalah bakteri gram positif, virus, atau parasit, mereka dapat berperan sebagai super antigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai *Antigen Processing Cell* yang kemudian ditampilkan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC). Antigen ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Antigen yang bermuatan MHC akan berikatan dengan CD4+ (Limfosit Th1 dan Limfosit Th2) dengan perantara T-cell Reseptor (Brooks, 2005).

Sebagai usaha tubuh untuk bereaksi terhadap sepsis, maka terjadi aktivasi sistem komplemen dan sitokin (gambar 2.2). Limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 dan Th2. Th1 yang berfungsi sebagai immodulator akan mengeluarkan IFN- γ , IL2, dan M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), sedangkan Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN-g, IFN 1 β , dan TNF α yang merupakan sitokin pro-inflamatori. IL-1 β yang merupakan sebagai imunoregulator utama juga memiliki efek pada sel endotelial termasuk di dalamnya terjadi pembentukan prostaglandin E2 (PG-E2) dan merangsang ekspresi *Intercellular Adhesionmolecule-1* (ICAM-1) yang menyebabkan neutrofil tersensitisasi oleh *Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) mudah mengadakan adhesi. Neutrofil yang beradhesi akan mengeluarkan lisosim yang menyebabkan dinding endotel lisis sehingga endotel akan terbuka dan

menyebabkan kebocoran kapiler. Neutrofil juga membawa superoksida yang termasuk ke dalam radikal bebas (nitrat oksida) sehingga memengaruhi oksigenisasi pada mitokondria sehingga endotel menjadi nekrosis dan terjadilah kerusakan endotel pembuluh darah. Adanya kerusakan endotel pembuluh darah menyebabkan gangguan vaskuler dan hipoperfusi jaringan sehingga terjadi kerusakan organ multipel (Brooks, 2005).



Gambar 2. Aktivasi Komplemen dan Sitokin pada Sepsis
Dikutip dari Brooks, (2004)

Hipoksia sendiri merangsang sel epitel untuk melepaskan TNF- α , IL-8, dan IL-6 yang dapat menimbulkan respon fase akut dan peningkatan permeabilitas epitel. Setelah terjadi reperfusi pada jaringan iskemik, terbentuklah *Reactive Oxygen Specific* (ROS) sebagai hasil metabolisme xantin dan hipoxantin oleh xantin oksidase, dan hasil metabolisme asam amino yang turut menyebabkan kerusakan jaringan. ROS penting bagi kesehatan dan fungsi tubuh yang normal dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah. Namun, bila dihasilkan melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler, maka dia akan menyerang isi sel itu sendiri sehingga

menambah kerusakan jaringan (gambar 2.3) dan bisa menjadi disfungsi organ multipel yang meliputi disfungsi neurologi, kardiovaskuler, respirasi, hati, ginjal dan hematologi (Brooks, 2005).

2.1.4 Gejala Kninis

Sepsis mempunyai gejala klinis yang tidak spesifik, seperti demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah atau kebigungan. Tempat terjadinya infeksi paling sering adalah paru, traktus digestifus, traktus urinarius, kulit, jaringan lunak dan saraf pusat. Gejala sepsis akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut, diabetes, kanker, gagal organ utama, dan pasien dengan granulosisiopenia. Tanda-tanda MODS yang sering diikuti terjadinya syok septik adalah MODS dengan komplikasi ARDS, koagulasi intravaskuler, gagal ginjal akut, perdarahan usus, gagal hati, disfungsi sistem saraf pusat, dan gagal jantung yang semuanya akan menimbulkan kematian. Pada sepsis berat muncul dampak dari penurunan perfusi mempengaruhi setidaknya satu organ dengan gangguan kesadaran, hipoksemia ($PO_2 < 75$ mmHg), peningkatan laktat plasma, atau oliguria (≤ 30 ml / jam meskipun sudah diberikan cairan). Sekitar satu perempat dari pasien mengalami sindrom gangguan pernapasan akut dengan infiltrat paru bilateral, hipoksemia ($PO_2 < 70$ mmHg, $FiO_2 > 0,4$), dan kapiler paru tekanan < 18 mmHg. Pada syok septik terjadi hipoperfusi organ (Weber & Fontana, 2007).

2.1.5 Diagnosis Klinis

Diagnosis klinis harus dilakukan secara menyeluruh karena memerlukan indeks dugaan yang tinggi, pengambilan riwayat medis harus cermat, pemeriksaan

fisik, pemeriksaan laboratorium yang meliputi *Complete Blood Count* (CBC) dengan hitung diferensial, urinalisis, gambaran koagulasi, glukosa, urea darah, nitrogen, kreatinin, elektrolit, uji fungsi hati, kadar asam laktat, gas darah arteri, elektrokardiogram, biakan darah, sputum, dan tindak lanjut status hemodinamik harus segera di tegakkan (Guntur, 2008).

2.1.6 Tahapan Perkembangan Sepsis

Menurut Putri (2014), Sepsis berkembang dalam tiga tahap:

- a. *Uncomplicated sepsis*, disebabkan oleh infeksi, seperti flu atau abses gigi. Hal ini sangat umum dan biasanya tidak memerlukan perawatan rumah sakit.
- b. Sepsis berat, terjadi ketika respons tubuh terhadap infeksi sudah mulai mengganggu fungsi organ-organ vital, seperti jantung, ginjal, paru-paru atau hati.
- c. Syok septik, terjadi pada kasus sepsis yang parah, ketika tekanan darah turun ke tingkat yang sangat rendah dan menyebabkan organ vital tidak mendapatkan oksigen yang cukup.

2.1.7. Faktor-faktor Resiko Sepsis

1. Usia

Sebuah studi mengenai hubungan variasi penyakit dengan faktor usia akan memberikan gambaran tentang penyakit tersebut. Hal ini disebabkan karena usia menjadi faktor sekunder yang harus diperhitungkan dalam mengamati perbedaan frekuensi penyakit terhadap variabel lainnya. Selain itu, frekuensi penyakit menurut usia akan berhubungan dengan adanya perbedaan tingkat paparan,

perbedaan dalam patogenesis, serta perbedaan dalam pengalaman suatu penyakit (Putri, 2014).

Pada usia muda dapat memberikan respon inflamasi yang lebih baik dibandingkan usia tua. Lebih dari 60% pasien yang menderita sepsis berat di Amerika Serikat berusia > 65 tahun, dan insidensi sepsis pada populasi ini cenderung meningkat. Pada penelitian yang telah dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang didapatkan data sebaran umur pasien dengan sepsis rata-rata berusia 49 tahun dengan standar deviasi $\pm 17,399$, dan sebaran umur pasien dengan infeksi lain rata-rata berusia 44 tahun dengan standar deviasi $\pm 20,495$ (Timothy, dkk 2002).

1. Jenis Kelamin

Adanya perbedaan secara anatomis, fisiologis dan sistem hormonal akan menyebabkan terjadinya perbedaan frekuensi penyakit menurut jenis kelamin. Perbedaan frekuensi ini dapat pula disebabkan terjadinya perbedaan peran kehidupan dan perilaku laki-laki dan perempuan dalam masyarakat seperti perbedaan pekerjaan, kebiasaan, dan lain-lain (Putri, 2014).

Menurut Putri (2014) Adapun faktor lain yang mempengaruhi kematian pada pasien sepsis adalah :

a. Lama Perawatan

Lama perawatan atau yang biasa disebut dengan *Length of Stay* (LOS) adalah durasi waktu seseorang ketika dirawat di rumah sakit dalam hitungan hari, terhitung mulai dari pasien masuk dan dirawat sampai pasien tersebut keluar dari

rumah sakit. Adanya LOS yang semakin panjang maka risiko terjadinya paparan sumber infeksi pada pasien akan semakin tinggi.

b. Tindakan Medik (Penggunaan Ventilator)

Infeksi karena kuman di rumah sakit terutama disebabkan oleh infeksi dari pemasangan kateter urin, infeksi jarum infus, infeksi saluran nafas, infeksi kulit, infeksi dari luka operasi dan septikemia. Dan beberapa faktor yang berperan dalam meningkatkan komplikasi kanula intravena dapat berupa jenis kateter, ukuran kateter, pemasangan melalui vena seksi, kateter yang terpasang lebih dari 72 jam, kateter yang dipakai di bawah tungkai, tidak mengindahkan prinsip antisepsis, cairan infus yang hipertonik dan darah transfusi karena merupakan media pertumbuhan mikroorganisme, peralatan tambahan pada tempat infus untuk pengaturan tetes obat, dan manipulasi yang terlalu sering pada kanula. Kolonisasi kuman pada ujung kateter merupakan awal infeksi tempat infus dan bakteriemia. Selain itu banyaknya prosedur pemeriksaan penunjang dan terapi seperti biopsi, endoskopi, kateterisasi, intubasi dan tindakan pembedahan juga meningkatkan risiko infeksi. *Acinetobacter baumannii* sering ditemukan dalam lingkungan rumah sakit, misalnya kantong ventilator atau ambu dan penyangring ventilasi.

c. Derajat Sepsis

Tingkat derajat sepsis sebelumnya tentu sangat berpengaruh terhadap angka kejadian kematian pada penderita sepsis itu sendiri. Pengkategorian derajat sepsis ini terbagi dua, yaitu derajat sepsis buruk dan derajat sepsis tidak buruk. Derajat sepsis tidak buruk/sepsis biasa seperti SIRS yang memiliki hasil positif infeksi.

Sedangkan, sepsis berat ialah sepsis yang disertai dengan MODS/MOF (Multi Organ Failure), hipotensi, oliguri, bahkan anuria.

2.2. Bakteri Penyebab Sepsis

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Monica Maulida (2016) hasil isolasi bakteri dari 48 sampel menunjukkan bahwa bakteri patogen penyebab sepsis adalah *Pseudomonas* sp.(21,81%), *Klebsiella* sp.(21,81%) , *Serratia* sp.(16,36%), *Enterobacter* sp (14,55%), *Staphylococcus epidermidis* (14,55%), *Serratia marcescens* (3,64%), *Klebsiella ozaenae* (1,82%), *Pseudomonas fluorescens* (1,82%), *Staphylococcus saprophyticus* (1,82%). *Pseudomonas* sp dan *Klebsiella* sp merupakan bakteri penyebab sepsis dengan persentase paling tinggi.

Penelitian yang dilakukan oleh Ety, dkk (2013) pada 24 isolat juga menunjukkan *Pseudomonas* sp dan *Klebsiella* sp merupakan bakteri terbanyak penyebab sepsis di Unit Perinatologi RS Abdul Moeloek pada bulan November – Desember 2011 masing-masing sebesar 25%. *Klebsiella* sp termasuk bakteri gram negatif yang dapat mengakibatkan beraneka macam infeksi di rumah sakit salah satunya adalah sepsis. *Pseudomonas* sp banyak terdapat didaerah peralatan di rumah sakit seperti selang infus atau kateter.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Susan, dkk (2012) di RSUP DR M Djamil Padang, bahwa dari 290 pasien yang terdiagnosa sepsis 87,9% dilakukan pemeriksaan kultur darah dan 12,1% tidak dilakukan pemeriksaan kultur darah. Jumlah pasien dengan hasil kultur darah positif sebanyak 53 orang. Ditemukan bakteri penyebab sepsis terbanyak adalah *Klebsiella* sp sebanyak (79,2%) diikuti oleh *Staphylococcus aureus* dan

Pseudomonas aerogenosa masing-masing sebanyak (5,7%). *E.coli* (3,8%), *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, serta *Streptococcus alfa hemolyticus* masing-masing (1,9%).

2.3. Tes Sensitivitas Bakteri

2.3.1. Bact Alert

Bact Alert adalah sistem deteksi mikroba otomatis berdasarkan deteksi kolometri Karbondioksida (CO₂) yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang tumbuh. Prinsip Bact Alert yaitu jika terdapat mikroorganisme dalam sampel, Karbondioksida (CO₂) dihasilkan seiring dengan mikroorganisme memetabolisme substrat pada media kultur. Ketika pertumbuhan mikroorganisme menghasilkan CO₂ warna dari sensor pada setiap bagian bawah botol kultur berubah dari gelap menjadi terang. Dioda pancaran cahaya / LED memproyeksikan cahaya ke dalam bentuk sensor. Cahaya yang dipantulkan diukur dengan fotodetektor. Semakin banyak CO₂ yang dihasilkan maka semakin banyak cahaya yang dipantulkan. Informasi ini dibandingkan dengan pembacaan sensor awal, jika terdapat kandungan awal CO₂ yang tinggi, produksi CO₂ yang tinggi atau produksi CO₂ berkelanjutan, maka sampel dinyatakan positif. Jika level CO₂ tidak berubah secara signifikan setelah beberapa hari pada kondisi optimal maka sampel dinyatakan negatif.

2.3.2. Vitek 2 Compact 60

Vitek 2 Compact merupakan sistem identifikasi mikroorganisme secara otomatis. Alat ini digunakan untuk mengidentifikasi jenis bakteri dan uji kepekaan terhadap antibiotik dalam waktu 4 jam.

2.4. Pencegahan dan Pengobatan Sepsis

2.4.1. Pencegahan

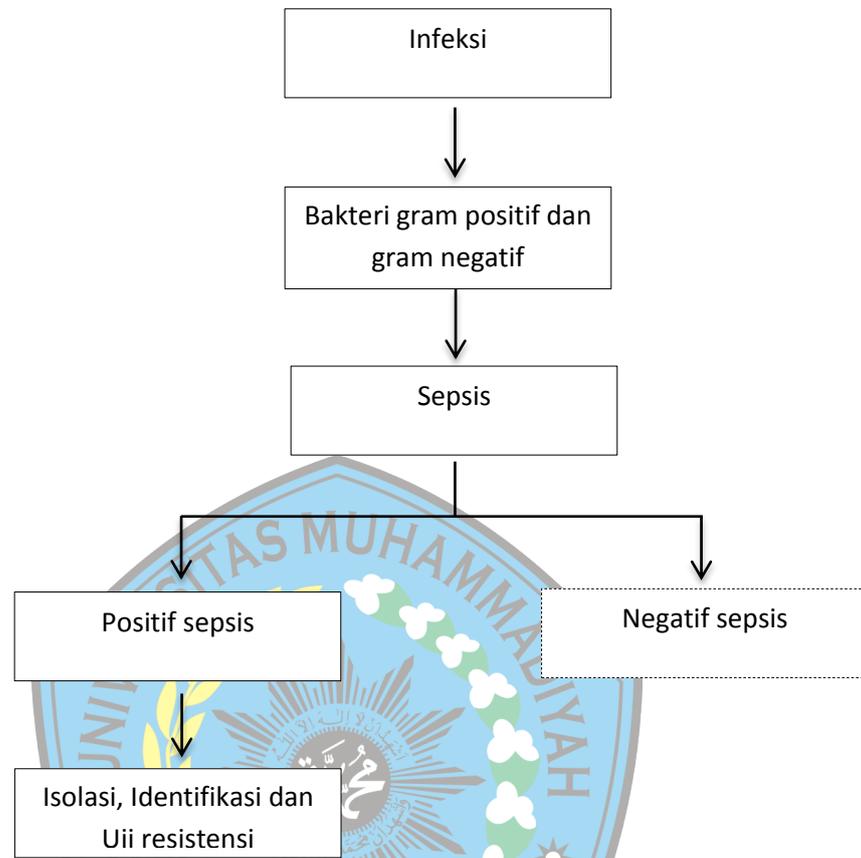
Pencegahan dilakukan dengan memperhatikan pemakaian jarum atau alat tajam lainnya sekali pakai. Pemakaian proteksi di setiap tindakan, termasuk sarung tangan, masker, baju, kacamata debu. Tangan dan kulit yang terkena darah atau cairan tubuh lainnya segera dicuci (Pusponegoro, 2000).

2.4.2. Pengobatan

Menurut Guntur (2008), sepsis dapat dengan cepat berkembang menjadi syok septik dan kematian jika tidak diobati.

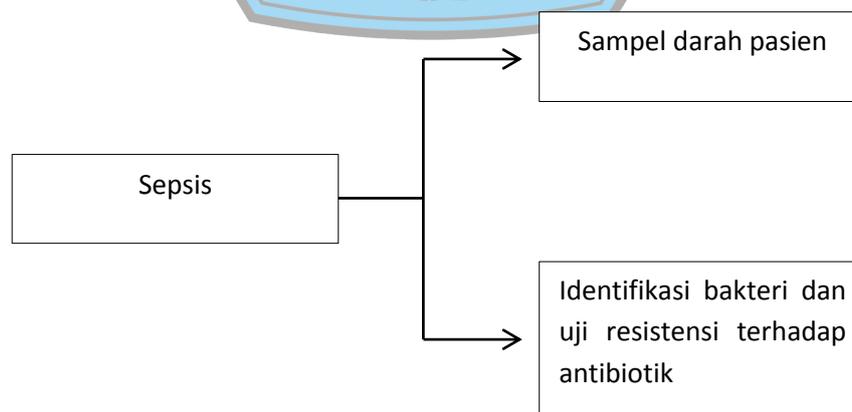
- a) Antibiotik langsung disuntikkan ke pembuluh darah untuk melawan infeksi. Pengobatan dengan antibiotik harus dimulai segera, dalam waktu enam jam pertama. Awalnya akan diberikan antibiotik spektrum luas, yang efektif terhadap berbagai bakteri. Setelah mempelajari hasil tes darah, dokter mungkin beralih ke antibiotik yang berbeda yang lebih tepat terhadap bakteri penyebab infeksi.
- b) Obat vasoaktif untuk meningkatkan tekanan darah. Disebut juga sebagai agen vasopresor. Jika tekanan darah tetap begitu rendah bahkan setelah menerima cairan infus, maka mungkin akan diberi obat-obat vasopresor ini yang bekerja dengan cara menyempitkan pembuluh darah dan membantu meningkatkan tekanan darah.
- c) Insulin untuk menstabilkan gula darah.
- d) Kortikosteroid untuk mengurangi peradangan.
- e) Obat penghilang rasa sakit.

2.5. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 4. kerangka konsep