

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), sepsis masih menjadi penyebab tertinggi mortalitas yang dipicu oleh penyakit infeksi dan permasalahan kesehatan di berbagai negara. Sepsis adalah kondisi mengancam jiwa sebagai bentuk respon *host* akibat invasi mikroorganisme asing yang memicu penyakit infeksi dan menyebabkan kerusakan organ. Penurunan fungsi organ dapat dinyatakan dalam perhitungan SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Menurut *Surviving Sepsis Campaign* (2023), sepsis diklasifikasikan menjadi 2 yaitu sepsis dan syok sepsis. Pasien dengan syok sepsis respons infeksi yang terjadi lebih berat dikarenakan adanya abnormalitas sirkulasi sehingga memicu kondisi hipotensi dan penurunan perfusi darah ke organ. Diperkirakan bahwa tingkat mortalitas pada sepsis sebesar 50% dan meningkat hingga 70% pada syok sepsis (Rhodes *et al.*, 2017). Menurut WHO, pada tahun 2017 terdapat 48,9 juta kasus sepsis di seluruh dunia. Prevalensi sepsis di Indonesia secara nasional memang belum ada, namun dari beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan tingginya prevalensi serta mortalitas pasien sepsis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar, di tahun 2020 tercatat terdapat 494 kasus sepsis dan 139 pasien sepsis tersebut dirawat di ICU. Tingkat mortalitas pasien sepsis yang dirawat di ICU sebesar 80% (Shankar-Hari *et al.*, 2017). Sepsis masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU (*critically ill*).

Penyebab terbesar sepsis adalah infeksi bakteri gram negatif (60 – 70% kasus) seperti *Staphylococcus sp*, *Pneumococcus*, dan *Streptococcus*.

Bakteri gram positif lebih jarang menimbulkan sepsis dengan tingkat kejadian 20 – 40% dari seluruh angka kejadian sepsis. Infeksi jamur oportunistik, virus, atau protozoa juga dilaporkan dapat menimbulkan sepsis namun lebih jarang terjadi (Wang *et al.*, 2020). Terdapatnya lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin glikoprotein yang merupakan komponen utama dari membran terluar bakteri gram negatif berpengaruh terhadap rilisnya mediator pro-inflamasi dan memicu terjadinya inflamasi sistemik. Adanya peptidoglikan pada dinding sel bakteri gram negatif juga berperan dalam menstimulasi pelepasan sitokin dan agregasi platelet (Jarczak *et al.*, 2021). Invasi mikroorganisme yang memicu serangkaian proses inflamasi tersebut menyebabkan komplikasi hingga *multiple organ dysfunctions* (MODS) serta perburukan prognosis pasien. Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan oleh *Surviving Sepsis Campaign* (2023) dan PNPK Sepsis di Indonesia (2017), terapi antimikroba merupakan pilar utama dalam tata laksana sepsis dan syok sepsis. Dikarenakan penyebab sepsis terbanyak adalah bakteri maka terapi antimikroba yang diberikan adalah antibiotik.

Berdasarkan tujuan terapinya, antibiotik dapat diberikan sebagai profilaksis dan terapeutik. Penggunaan antibiotik terapeutik dibedakan atas terapi empiris dan definitif. Terapi antibiotik empiris adalah pemberian antibiotik pada penyakit infeksi bakteri yang belum diketahui penyebabnya (Kementerian Kesehatan RI, 2021). Pemberian serta pemilihan antibiotik empiris dilakukan saat pasien pertama kali teridentifikasi sepsis dan penyesuaian jenis antibiotik definitif setelah hasil kultur didapatkan merupakan langkah krusial dalam meningkatkan keberhasilan terapi pada pasien sepsis. Pemeriksaan kultur mikrobiologi harus dilakukan secepat mungkin pada pasien yang teridentifikasi sepsis. Pemilihan jenis antibiotik empiris disesuaikan berdasarkan kecurigaan sumber infeksi sepsis, kondisi

pasien, dan pola resistensi di rumah sakit setempat. Selain pemilihan jenis antibiotik, tantangan lain terkait terapi antibiotik pada pasien sepsis yang dirawat di ICU adalah regimentasi dosis. Adanya respon imun tubuh terhadap infeksi mikroorganisme yang berlebihan dapat memicu terjadinya MODS dan berdampak pada perubahan profil farmakokinetika obat. Hal tersebut memerlukan pengaturan regimen dosis antibiotik secara khusus untuk dapat menjaga kadar antibiotik dalam plasma berada di atas *minimum inhibitory concentration* (MIC). Pasien sepsis yang dirawat di ICU umumnya mengalami perubahan profil farmakokinetika dan farmakodinamika berupa perubahan ikatan obat protein, derajat ionisasi obat, volume distribusi, penurunan absorpsi per oral, penurunan metabolisme hepatic, dan penurunan klirens ginjal (Castro *et al.*, 2023). Perubahan profil farmakokinetika tersebut dapat menyebabkan penurunan kadar antibiotik pada plasma hingga dibawah MIC dan berdampak pada penurunan efektivitas antibiotik.

Berdasarkan penelitian yang dilaksanakan oleh Girdwood *et al.* (2023) pada pasien sepsis yang dirawat di ICU, hasil dari penelitian tersebut menunjukkan beberapa subjek memiliki kadar seftriakson di plasma lebih rendah dibandingkan MIC. Hal tersebut menjadi salah satu faktor yang menyebabkan tingginya angka mortalitas pada pasien. Pasien sepsis yang dirawat di ICU (*critically ill*) umumnya mengalami peningkatan permeabilitas membran (*leaky capillaries*) sehingga meningkatkan *cardiac output*, modifikasi kadar protein di serum, dan ikatan obat protein. Penyesuaian dosis menjadi salah satu tantangan pada pasien sepsis *critically ill* karena perubahan kondisi tersebut akan meningkatkan volume distribusi (Vd) dan klirens obat. Peningkatan Vd dapat menurunkan konsentrasi obat di plasma karena obat terdistribusi lebih merata di jaringan tubuh dibandingkan di sirkulasi darah. Konsentrasi plasma yang rendah tersebut

dapat meningkatkan kebutuhan dosis untuk mencapai MIC. Diperlukan konsentrasi obat yang lebih tinggi untuk mencapai efek antimikroba yang diinginkan (diatas MIC). Hal tersebut umum terjadi pada antibiotik yang bersifat hidrofilik seperti golongan beta-laktam, aminoglikosida, dan glikopeptida (Shah *et al.*, 2015).

Dampak lain dari perubahan profil farmakokinetika dan farmakodinamika obat pada pasien sepsis *critically ill* adalah *end organ dysfunction*. Salah satu komplikasi yang umum terjadi adalah penurunan fungsi ginjal dan terjadi pada 40 - 64% pasien yang didiagnosis sepsis. Penurunan fungsi ginjal akan menyebabkan penurunan klirens ginjal dan berdampak pada penurunan eliminasi obat melalui urin. Penyesuaian dosis krusial untuk dilakukan pada kondisi tersebut, dikarenakan penurunan eliminasi obat dapat memicu terjadinya akumulasi obat di darah yang berkorelasi terhadap peningkatan efek samping obat (Shah *et al.*, 2015; Guarino *et al.*, 2023). Perubahan profil farmakokinetika dan farmakodinamika antibiotik pada pasien sepsis *critically ill* menyebabkan regimentasi dosis antibiotik bersifat individual. Guna mencapai kadar MIC target yang diinginkan beberapa antibiotik memerlukan antibiotik dengan dosis yang lebih besar. Penyesuaian dosis yang dilakukan bisa berupa penurunan dosis pada beberapa kondisi yang menyebabkan penurunan klirens ginjal atau hepatic. Penggunaan antibiotik yang tidak bijak (salah jenis, dosis, rute, dan waktu pemberian) dapat meningkatkan kegagalan terapi dan memberikan kesempatan mikroorganisme untuk membentuk mekanisme resistensi. Pemilihan jenis antibiotik dan pengaturan regimen dosis merupakan tantangan besar bagi para klinis untuk menekan angka morbiditas, mortalitas, dan beban biaya rawat pasien sepsis yang di rawat di ICU.

Dalam upaya meningkatkan praktek penggunaan antibiotik secara bijak, dokter dapat dibantu oleh tim penatagunaan antibiotik (PGA). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mewajibkan seluruh rumah sakit untuk menunjuk Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRI) sebagai pelaksana di tingkat rumah sakit. Dalam upaya untuk mencapai target dari program ini yaitu penggunaan antimikroba secara bijak dan penurunan kejadian resistensi antimikroba, KPRI disarankan untuk menunjuk tim penatagunaan antibiotik (PGA) dan melakukan pendampingan bagi para Dokter Penanggung Jawab Pelayanan (DPJP) di ruang rawat pasien berupa kegiatan bersama (*healthcare team*). Salah satu kegiatan pendampingan yang dapat dilakukan adalah menetapkan antimikroba yang tepat secara bijak. Kegiatan ini disebut sebagai kegiatan penatagunaan antibiotik (PGA) atau *antimicrobial stewardship* (AMS). PGA adalah kegiatan strategis dan sistematis yang terpadu serta terorganisasi di rumah sakit dengan tujuan optimalisasi penggunaan antimikroba secara bijak (Kementerian Kesehatan RI, 2021). Salah satu tahapan terpenting dari pelaksanaan kegiatan PGA adalah evaluasi secara berkala untuk mengukur tingkat keberhasilan implementasi serta menyusun prioritas kerja tim PGA. KPRI disarankan untuk melakukan evaluasi kegiatan PGA dengan mengukur capaian indikator struktur, proses, dan hasil. Salah satu evaluasi yang dapat dilakukan untuk mengukur capaian indikator proses adalah dengan melakukan surveilans penggunaan antimikroba secara kuantitatif maupun kualitatif. Tahapan awal pelaksanaan audit kuantitas adalah menetapkan antimikroba yang dijadikan target audit (Kementerian Kesehatan RI, 2021).

Salah satu target intervensi dari tim PGA adalah penggunaan antibiotik pada pasien sepsis yang dirawat di ICU; mengingat tinggi dan kompleksnya penggunaan antibiotik pada kelompok pasien tersebut.

Metode evaluasi proses untuk indikator tingkat penggunaan antibiotik yang dianjurkan oleh WHO dan Kementerian Kesehatan RI adalah menggunakan sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan *Defined Daily Dose* (DDD)/100 *bed days*. DDD adalah perkiraan dosis rata-rata harian obat bila digunakan dalam indikasi utama pada orang dewasa (WHO, 2021). Keunggulan dari DDD adalah rumah sakit memperoleh data yang baku (faktor konversi dosis ke WHO DDD) sehingga dapat diperbandingkan dan mudah untuk dilakukan bagi rumah sakit yang belum memiliki sistem rekam medis komputerisasi. Metode perhitungan DDD antibiotik pada pasien sepsis *critically ill* yang dirawat di ICU dapat menghasilkan data yang lebih tinggi atau lebih rendah dari dosis antibiotik yang benar-benar didapatkan oleh pasien. Hal tersebut terjadi karena pada metode perhitungan DDD terdapat faktor konversi dosis ke WHO DDD. Dikarenakan adanya perubahan profil farmakokinetika dan farmakodinamika maka kemungkinan besar dosis antibiotik yang diterima oleh pasien tidak sesuai dengan dosis rata-rata harian obat pada orang dewasa yang disediakan oleh WHO (Valles *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien sepsis dirawat di ICU Rumah Sakit Brazil menunjukkan adanya perbedaan deviasi yang signifikan antara *prescribed daily dose* (PDD) dengan DDD pada beberapa antibiotik kelompok *reserved* seperti meropenem, teikoplanin, dan tigesiklin (Nunes *et al.*, 2022).

PDD merupakan salah satu metode evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik dan mencerminkan dosis yang sebenarnya diresepkan dalam praktik klinis. Dosis terapeutik untuk setiap pasien sepsis yang dirawat di ICU seringkali berbeda dari DDD karena didasarkan pada karakteristik individu seperti usia, berat badan, jenis dan tingkat keparahan penyakit, serta pertimbangan farmakokinetik. Penelitian ini akan dilakukan perhitungan tingkat penggunaan antibiotik dengan menggunakan 2 metode

yaitu DDD/100 *bed days* dan PDD/100 *bed days* pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Metode pengumpulan data DDD dapat menggunakan data penjualan dan data rekam medis (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Penelitian ini akan pengumpulan data untuk menghitung DDD/100 *bed days* menggunakan data rekam medis pasien untuk memastikan besaran dosis yang benar-benar diterima oleh pasien dan dikonversikan dengan WHO DDD. Tujuan dari membandingkan kedua metode tersebut adalah untuk mengetahui deviasi perbedaan antara PDD dibandingkan dengan DDD. Hasil dari penelitian ini diharapkan selain dapat memberikan informasi mengenai tingkat penggunaan antibiotik juga dapat memberikan masukan terkait metode evaluasi kuantitatif yang cocok digunakan pada pasien sepsis yang dirawat di ICU Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur periode 2023.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang penelitian tersebut, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut ini:

1. Bagaimana tingkat penggunaan antibiotik empiris dan definitif pada pasien sepsis yang dirawat di Instalasi Farmasi *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur Periode 2023 dalam satuan DDD/100 *bed days*?
2. Bagaimana tingkat penggunaan antibiotik empiris dan definitif pada pasien sepsis di Instalasi Farmasi *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur Periode 2023 dalam satuan PDD/100 *bed days*?
3. Bagaimana gambaran perbedaan antara nilai WHO DDD dan *mean* PDD pasien sepsis berdasarkan nilai RSD di Instalasi Farmasi

*Intensive Care Unit (ICU) Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur?*

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui tingkat penggunaan antibiotik empiris dan definitif pada pasien sepsis di Instalasi Farmasi *Intensive Care Unit (ICU)* Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur Periode 2023 dalam satuan DDD/100 *bed days*.
2. Mengetahui tingkat penggunaan antibiotik empiris dan definitif pada pasien sepsis di Instalasi Farmasi *Intensive Care Unit (ICU)* Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur Periode 2023 dalam satuan PDD/100 *bed days*.
3. Mengetahui gambaran perbedaan antara nilai WHO DDD dan *mean* PDD pasien sepsis berdasarkan nilai RSD di Instalasi Farmasi *Intensive Care Unit (ICU)* Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Manfaat bagi Rumah Sakit
  - a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi evaluasi dalam penggunaan antimikroba secara tepat dan dapat menjadi sarana dalam pengendalian resistensi antimikroba di Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur.
  - b. Diharapkan dapat membantu Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur dalam memenuhi pengukuran aspek diseminasi informasi, dimana menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia merekomendasikan hasil

evaluasi PGA harus dipublikasikan dalam majalah terakreditasi dan terpercaya.

2. Manfaat bagi Universitas

Penelitian ini dapat mendukung Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dalam bidang penelitian dan pengabdian kepada masyarakat

3. Manfaat bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana dalam memperdalam ilmu mengenai penggunaan antibiotik.