

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Sepsis**

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

Sepsis adalah suatu sindroma klinik dengan manifestasi proses inflamasi imunologi akibat respon tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme serta merupakan puncak dari interaksi yang kompleks antara mikroorganisme penyebab infeksi, imun tubuh, inflamasi, dan respon koagulasi.<sup>1</sup>

Masuknya mikroba dari situs lokal ke homeostasis aliran darah dapat mencetuskan kegagalan mekanisme regulasi yang ditandai dengan hipotensi yang mengarah pada septic syok dan akhirnya *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), sehingga dapat meningkatkan resiko kematian secara substansial.<sup>12</sup>

Pada tahun 1992, *The American Collage of Chest Physician (ACCP) and The Society for Critical Care Medicine (SCCM) Consensus Conference on Standardized Definitions of Sepsis*, telah mempublikasikan konsensus sepsis dengan tahapan perjalanan penyakitnya yang dimulai dengan bakteremia, *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsis, sepsis berat (*severe sepsis*), septic syok, hipotensi dan *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS).<sup>12</sup>

### **2.1.2 Epidemiologi**

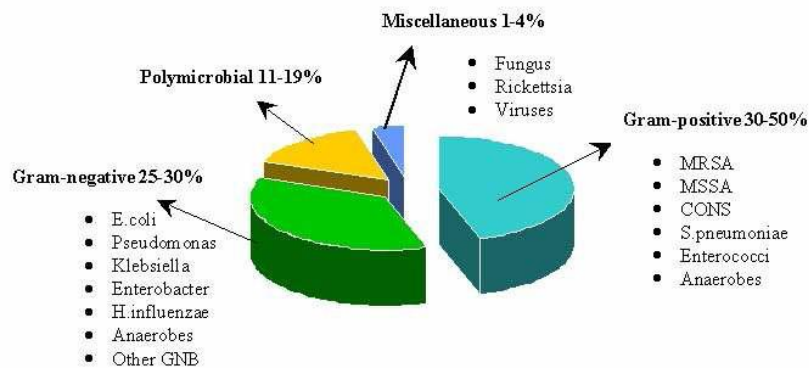
Sepsis merupakan masalah yang umum dihadapi di ICU dan menjadi penyebab utama kematian. Sebuah studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa, pasien yang memenuhi kriteria SIRS sekitar 26% berkembang menjadi sepsis, 18% menjadi sepsis berat dan 4% menjadi septik syok. Tingkat mortalitas kasus sepsis adalah 16%, dan meningkat menjadi 20% pada sepsis berat dan 46% pada kasus septik syok.<sup>12</sup> Tingkat kematian pada anak-anak kurang dari 10%, namun meningkat hampir empat kali (38,4%) pada kelompok usia  $\geq 85$  tahun, dan laki-laki sedikit lebih tinggi (29,3%) dibandingkan dengan perempuan (27,9%).

Setiap tahun kejadian sepsis sekitar 50 – 95 kasus per 100.000 populasi, dan meningkat 9% setiap tahun.<sup>13</sup> Lebih dari satu juta orang di dunia dan 20.000 orang di Amerika Serikat meninggal setiap tahun karena syok septik.<sup>14</sup> Sebuah studi memperkirakan 751.000 kasus sepsis berat terjadi setiap tahun di Amerika Serikat.<sup>15</sup> Pada tahun 2010, Diperkirakan akan ada 934.000 kasus sepsis baru di Amerika Serikat, dan pada tahun 2020, angka tersebut akan meningkat menjadi 1,100,000.<sup>16</sup>

### **2.1.3 Etiologi**

Sepsis dapat terjadi akibat respon dari setiap kelas mikroorganisme baik bakteri, virus, jamur, maupun parasit yang menginvasi aliran darah dan melakukan penyebaran secara lokal maupun sistemik. Dari seluruh kasus, bakteri memegang presentasi terbanyak penyebab sepsis, dengan jenis Gram-positif

sebanyak 30-50%, bakteri gram-negatif sebanyak 25-30%, polimikroba sebanyak 11-19%, serta 1 - 4% adalah jamur, virus dan parasit.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Etiologi kuman penyebab sepsis.<sup>9</sup>

#### 2.1.4. Diagnosis dan Penilaian Klinis

Pengenalan dini dan teliti dari tanda dan gejala sepsis penting dalam penegakkan diagnosis pasien disamping faktor resiko seperti umur, jenis kelamin, ras, status *imunocompromise* dan pemakaian alat-alat invasif atau kondisi lain yang dapat menyebabkan kolonisasi bakteri. Demam adalah salah satu tanda infeksi walaupun hipotermia dapat terjadi pada pasien-pasien tertentu. Tanda-tanda non spesifik lainnya seperti takipneu dan hipotensi juga harus di curigai serta dapat di lengkapi dengan pemeriksaan penunjang seperti x-ray, CT scan, atau USG.<sup>17</sup>

Sesuai konsensus sepsis yang telah disusun oleh ACCP dan SCCM, maka kriteria diagnosis sepsis dapat diklasifikasikan sesuai dengan tahapan perkembangannya sebagai berikut :<sup>12</sup>

1. **Bakteremia** : Adanya bakteri dalam darah, yang di buktikan dengan kultur darah positif.

2. ***Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*** : Respon tubuh terhadap inflamasi sistemik, ditandai dengan dua atau lebih keadaan berikut :
  - Suhu  $> 38^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
  - Takikardia (HR  $> 90$  kali/menit)
  - Takipnue (RR  $> 20$  kali/menit) atau  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
  - Leukosit darah  $> 12.000/\mu\text{L}$ ,  $< 4.000/\mu\text{L}$  atau neutrofil batang  $> 10\%$
3. **Sepsis** : SIRS yang dibuktikan atau diduga penyebabnya adalah kuman.
4. **Sepsis berat (*severe sepsis*)** : Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi (tekanan sistolik  $< 90$  mmHg atau terjadi penurunan  $> 40$  mmHg dari keadaan sebelumnya tanpa penyebab yang lain) termasuk asidosis laktat, oliguria dan penurunan kesadaran
5. **Septik syok** : Sepsis dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat, bersama dengan disfungsi organ.
6. **Hipotensi** : Tekanan darah sistolik  $< 90$  mmHg atau berkurang 40 mmHg dari tekanan darah normal pasien.
7. ***Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*** : Disfungsi dari satu organ atau lebih, memerlukan intervensi untuk mempertahankan homeostatis.

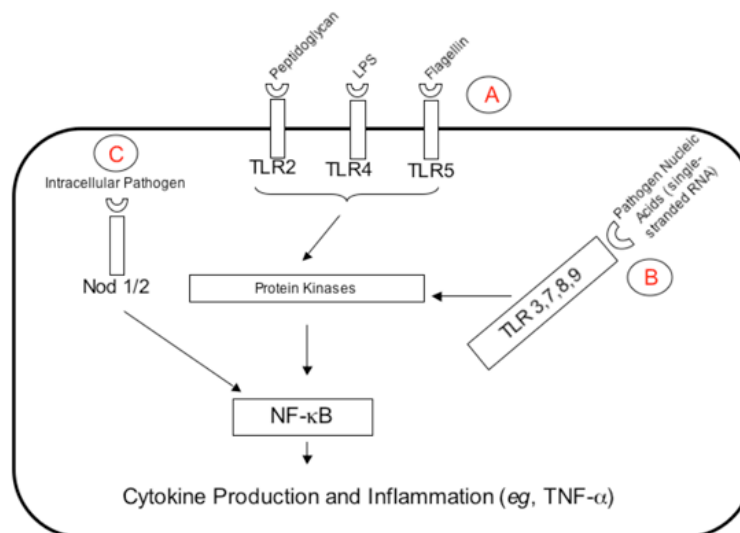
#### 2.1.5. Patogenesis Sepsis

Respon *host* pada sepsis terdiri dari beragam mekanisme imunitas. Sebagian besar berasal dari sistem imunitas bawaan dan imunitas adaptif yang mana

komponen dari imunitas bawaan termasuk sel fagositik, seperti neutrofil dan makrofag yang dapat menelan dan menghilangkan patogen sedangkan imunitas adaptif merupakan imunitas yang spesifik terhadap patogen dan mempunyai memori imunologik untuk mencegah infeksi ulangan.<sup>18</sup>

- Imunitas bawaan (*Innate Immunity*).

Sistem imunitas bawaan merupakan respon awal tubuh terhadap bakteri patogen dengan aktivasi cepat.<sup>17</sup> Sel neutrofil dan makrofag yang berperan dalam fase ini memiliki *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) yang segera mengenali *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang terdapat pada bakteri gram positif.<sup>19</sup> Mekanisme pengenalan ini memicu sekresi berbagai sitokin yang salah satunya adalah TNF- $\alpha$ .



**Gambar 2.** Mekanisme pengenalan *Tolllike Receptor* mengenali berbagai PAMPs, selanjutnya terjadi rekrutmen protein kinase yang mengaktifasi faktor transkripsi nuklear NF- $\kappa$ B dan menghasilkan berbagai sitokin.<sup>18</sup>

Selain mekanisme pengenalan PAMPs, monosit juga akan mengaktifasi faktor transkripsi seperti PRRs intraselulerm, NOD1 dan NOD2 yang akan

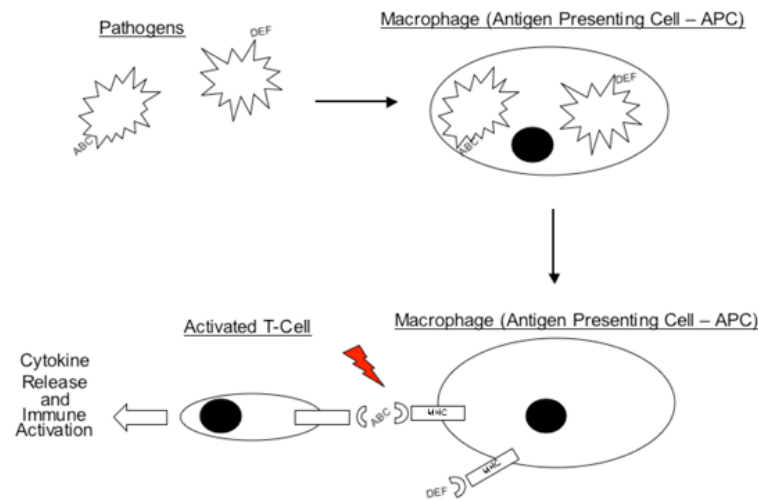
mengaktivasi sistem imunitas tubuh melalui NF- $\kappa$ B ketika berikatan dengan molekul patogen yang difagositnya.<sup>18</sup>

- Imunitas adaptif (*Adaptive Immunity*)

Sistem imunitas adaptif berfungsi menghasilkan respon yang spesifik terhadap patogen dan menghasilkan imunitas protektif terhadap re-infeksi oleh organisme yang sama. Makrofag yang mem-fagosit patogen asing (bakteri dan virus) akan memunculkan protein permukaan dari mikroorganisme tersebut pada tempat pengikatan *Major Histocompatibility Complex* (MHC), MHC ini selanjutnya akan menampilkan protein untuk menarik sel T spesifik yang berperan dalam aktivasi sitokin serta antibodi yang sesuai.<sup>18</sup>

Limfosit B (sel B) menghasilkan berbagai macam antibodi dan pengenalan antigen oleh reseptor atau menginduksi survival dari sel T yang terlibat sehingga dapat menimbulkan memori imunologik. Sel T-helper (Th) yang terbagi menjadi 2 tipe (Th1 dan Th2) berfungsi untuk melawan infeksi, produksi antibodi (terutama pada respon IgE) dan patogenesis reaksi hipersensitivitas.<sup>18</sup>

Pada kondisi syok septik, ditemukan adanya peningkatan sel T regulator yang berfungsi memodulasi pematangan sel imun untuk membatasi respon adaptif, serta apoptosis limfosit dan sel dendritik.<sup>4,5,20,21</sup> Hilangnya sel-sel ini (limfosit dan dendritik) menyebabkan kerusakan pada imunitas adaptif. Pada fase awal respon imunitas tubuh, Th-1 mendominasi karena berkaitan dengan infeksi patogen, selanjutnya terjadi pergeseran menuju Th-2 ketika makrofag dan sel dendritik memfagosit produk apoptosis sel imun dan kemudian menghasilkan berbagai sitokin. Pergeseran Th-1 menjadi Th-2 berdampak pada terjadinya imunoparesis.<sup>18</sup>



**Gambar 3.** Mekanisme kerja imunitas adaptif.<sup>18</sup>

### 2.1.6. Patofisiologi Sepsis

#### 1. Respon imun terhadap infeksi

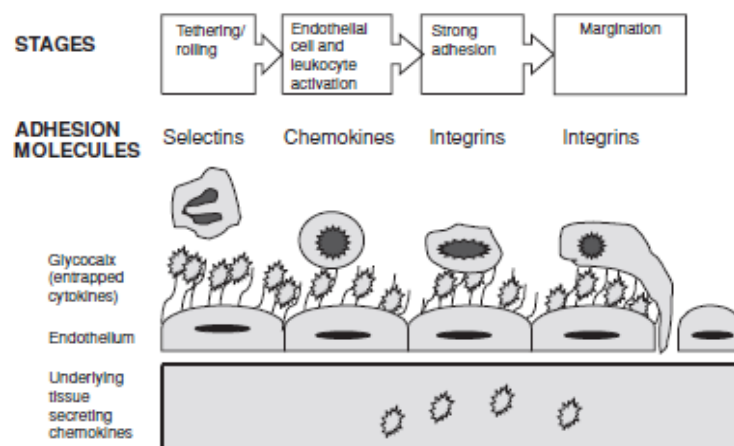
Reaksi tubuh (*host*) terhadap infeksi tergantung pada kombinasi yang kompleks dari imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Imunitas adaptif bergantung pada sebagian besar reseptor antigen spesifik yang ada pada memori patogen yang sebelumnya ditemui, sedangkan imunitas bawaan menggambarkan respon *host* terhadap komponen molekul tertentu untuk dapat menyerang patogen, hal ini termasuk lipopolisakarida (LPS) dan peptidoglycans bakteri, serta glikolipid RNA mikobakteri.<sup>22</sup>

Imunitas bawaan mempunyai peran penting dalam menandakan adanya inisiasi reaksi immuno-inflamasi serta infeksi gram-negatif (60% dari kasus sepsis) yang dipicu oleh endotoksin (lipopolisakarida) dan infeksi gram-positif (40% dari kasus sepsis) yang terjadi baik akibat produksi eksotoksin atau karena fragmen membran sel. Lipopolisakarida yang dikomplekskan dengan protein

plasma tertentu selanjutnya berikatan dengan reseptor membran (CD14) pada sel efektor seperti makrofag dan sel endotel. Hal ini merupakan tanda mulainya transduksi sinyal intraseluler melalui mekanisme reseptor spesifik (TLR).<sup>22</sup>

## 2. Respon Inflamasi terhadap infeksi

Setelah respon inflamasi dipicu, endotelium vaskular *orchestrates* proses inflamasi berikutnya, mengarahkan elemen seluler (terutama leukosit) ke lokasi infeksi. Kompleks interaksi endotel-leukosit merupakan prekursor penting untuk mempertahankan respon inflamasi, hal ini diatur oleh urutan waktu pada ekspresi molekuler.<sup>22</sup>



**Gambar 4.** Kaskade dari interaksi endotelial – leukosit.

## 3. Leukosit-endotel adhesi dan migrasi

Marginasi leukosit awal dan yang berjalan sepanjang dinding endotel diatur oleh kelompok glikoprotein yang dikenal sebagai selectins pada permukaan kedua sel endotel (P-dan E-selectins) dan leukosit (L-selectin). Proses ini dipicu oleh berbagai mediator proinflamasi termasuk *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), histamin, komplemen, leukotrien, dan radikal bebas.

Rendahnya afinitas yang dihasilkan pada pola interaksi tersebut dapat mempromosikan adhesi intermiten antara leukosit dan endotelium.

Kekuatan adhesi leukosit-endotel diikuti dengan transmigrasi leukosit keluar dari pembuluh darah ke dalam jaringan di bawahnya (dinding pos-kapiler venula), meskipun dapat terjadi pada kapiler paru. Migrasi tersebut juga didukung oleh karena permeabilitas pembuluh darah yang meningkat dan edema lokal.<sup>22</sup>

#### 4. Respon Endotel dan jaringan lokal

Sitokin pro-inflamasi dan neutrofil yang disekresikan ke dalam endotel pembuluh darah dianggap menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram) dalam sel-sel endotel, dimana aktivasi neutrofil menyebabkan kerusakan oleh kaskade kejadian yang mengarah pada pembentukan radikal bebas oksigen  $O_2^{\bullet}$  dan  $OH^{\bullet}$  dalam sel endotel,<sup>22</sup> sehingga dari interaksi endotel-leukosit tersebut menghasilkan cedera jaringan yang terjadi baik pada tingkat sel endotel maupun jaringan di bawahnya.<sup>22</sup>

Pada sepsis, respon inflamasi istirahat bebas dari anti-inflamasi sehingga dapat meluas dan menyebabkan kerusakan sistemik.

#### 5. Nitrat oksida dan efek potensial terhadap respirasi sel pada sepsis.

NO dihasilkan dari L-arginin oleh aksi sintase nitrogen oksida enzim (NOS). Ada tiga isoform dari NOS:<sup>21</sup>

- eNOS : ditemukan di endothelium,
- nNOS : ditemukan di neuron,
- iNOS : ditemukan di sejumlah lokasi (misalnya makrofag, otot polos dan endotelium).

eNOS dan nNOS adalah enzim konstitutif yang dikelompokkan di dalam cNOS. Sebaliknya, ekspresi iNOS diinduksi oleh beberapa rangsangan yang berhubungan dengan peradangan dan jumlah iNOS yang dihasilkan jauh lebih besar dibandingkan cNOS.

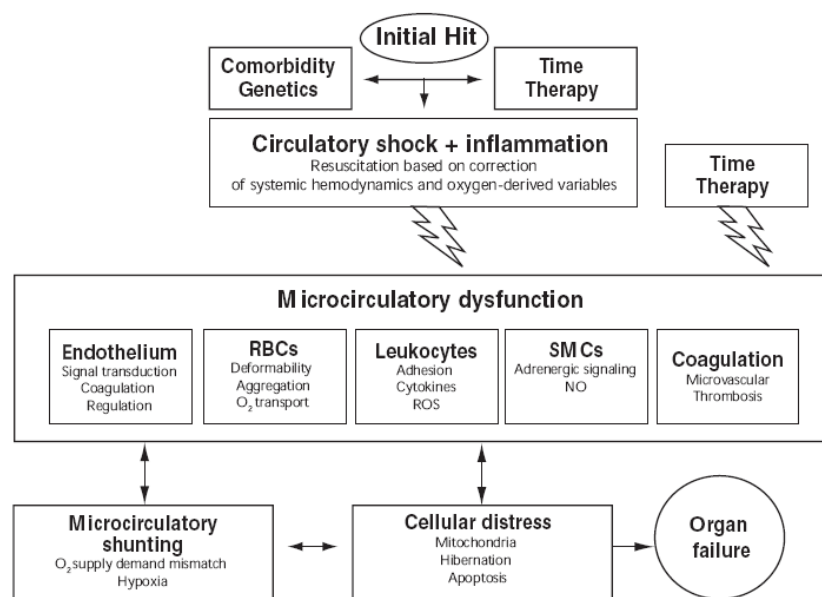
NO berfungsi mengatur respirasi sel dengan bertindak pada oksidase sitokrom C mitokondria (kompleks IV) untuk mengurangi penggunaan oksigen. Karena NO dapat digantikan oleh  $O_2$  dalam proses yang kompetitif, maka interaksi antara  $O_2$  dan tingkat fisiologis NO berfungsi melindungi sel dengan mengurangi jumlah konsumsi  $O_2$  saat tingkat  $O_2$  rendah.<sup>22</sup>

Namun, dalam sepsis rangsangan pro-inflamasi menyebabkan induksi iNOS selama beberapa jam, sehingga menyebabkan produksi NO berlebihan. Dalam hal ini, ada  $O_2$  yang cukup untuk menggantikan NO dari kompleks IV. Akibatnya, rantai pernapasan menjadi berkurang.  $O_2$  pada akhirnya, bereaksi dengan NO bebas untuk membentuk anion peroxynitrite ( $ONOO\bullet$ ). Berbeda dengan efek reversibel NO di kompleks IV,  $ONOO\bullet$  menyebabkan kerusakan permanen pada kompleks I dan III, sehingga menyebabkan inisiasi terjadinya apoptosis. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya disfungsi mitokondria di sejumlah jaringan selama sepsis, termasuk monosit, mukosa usus, hati dan otot rangka. Tingkat disfungsi sesuai dengan tingkat keparahan sepsis.<sup>22</sup>

### **2.1.7 Disfungsi organ pada sepsis**

Kondisi patologis pada keadaan sepsis (sepsis berat atau syok sepsis) dapat mempengaruhi hampir setiap komponen sel mikro sirkulasi, termasuk sel endotel,

sel otot polos, leukosit, eritrosit, dan jaringan.<sup>23,24,25</sup> Mikro-sirkulasi menentukan ketersediaan oksigen untuk tiap sel dan jaringan, yang menjamin organ berfungsi baik, jika tidak dikoreksi secara tepat, maka dapat menyebabkan distress respirasi pada jaringan dan sel, dan lebih lanjut menyebabkan disfungsi sirkulasi makro dengan hasil akhir kegagalan organ (satu organ) dan kegagalan multi organ (lebih dari satu organ).<sup>26</sup>



**Gambar 5.** Kaskade terjadinya kegagalan organ akibat adanya disfungsi sirkulasi mikro pada sepsis.<sup>26</sup>

Beberapa disfungsi sistem organ pada pasien sepsis.<sup>22</sup>

#### A. Kardiovaskular

Selain mengganggu konsumsi oksigen pada tingkat sel atau mitokondria, sepsis juga dikaitkan dengan gangguan bruto fungsi kardiovaskular, seperti :<sup>22</sup>

- Penurunan kontrol vasomotor

Pada sepsis terjadi vasodilatasi dan kehilangan reaktifitas katekolamin yang berkaitan dengan gangguan dalam regulasi NO. NO memainkan peran kunci

dalam regulasi vasomotor endotelium dan hemodinamik maka, dimana dalam kondisi fisiologis normal, terjadi sintesis basal dan pelepasan NO oleh sel endotel. Selanjutnya NO berdifusi ke sel-sel otot halus dan mengaktifkan enzim *guanylate cyclase* yang menyebabkan peningkatan guanosin 3', 5'-monofosfat siklik (cGMP). Selama sepsis, produksi NO yang berlebihan menyebabkan vasodilatasi sistemik yang luas, yang dapat mengurangi suplai oksigen ke jaringan.<sup>22</sup>

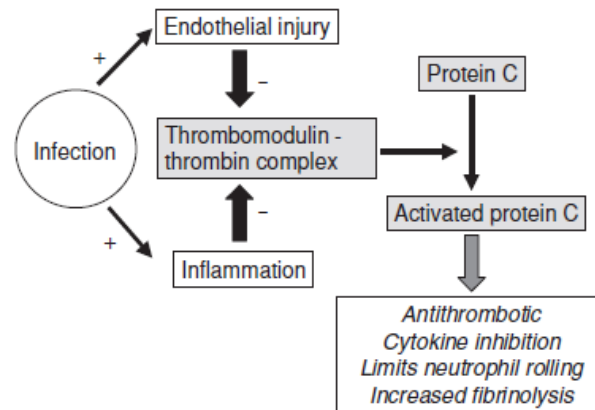
- Disfungsi jantung

Terdapat bukti bahwa terjadi gangguan fungsi miokard (penurunan tingkat kontraksi jantung dan relaksasi) sebagai respon terhadap sepsis. Hal ini berhubungan dengan absorpsi dan *release*  $Ca^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma melalui saluran  $Ca^{2+}$  di sarcolemma atau reseptor *ryanodine*. Penurunan jumlah reseptor dalam fase hipodinamik dari sepsis menyebabkan berkurangnya *release*  $Ca^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma, sehingga terjadi pembatasan interaksi dengan protein kontraktile miokard selama fase sistol, sedangkan penurunan tingkat *re-uptake*  $Ca^{2+}$  ke retikulum sarkoplasma akan menyebabkan penundaan timbulnya fase relaksasi diastole. Mekanisme yang mendasari pengurangan jumlah aliran  $Ca^{2+}$  tersebut berhubungan dengan mediator TNF- $\alpha$  dan NO.<sup>22</sup>

## B. Hematologis

Sepsis menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata (KID) akut dengan penurunan trombosit  $<100.000/mm^3$ , waktu pembekuan darah memanjang dan hipofibrinogenaemia yang mengarah ke komplikasi perdarahan dan trombotik. Mikrovaskuler trombosis dapat meluas, karena penurunan sistem antikoagulan (antithrombin III dan thrombomodulin). Pemberian protein C teraktivasi telah

terbukti mengurangi angka kematian pada beberapa pasien sepsis dan sedang menjalani uji klinis lebih lanjut.<sup>16,22</sup>



**Gambar 6.** Efek sepsis terhadap aktivasi protein C.<sup>22</sup>

### C. Hati

Disfungsi hati, ditandai dengan hepatomegali dan hiperbilirubinemia (total bilirubin > 2mg/dl) serta kenaikan enzim hati yang ringan, hal tersebut merupakan tanda umum pada sepsis. Peningkatan kebutuhan oksigen hati hanya dipenuhi sebagian oleh peningkatan aliran darah hepatosplanchnic, yang sepadan dengan peningkatan dalam *output* jantung. Kerusakan hati terjadi jika aliran darah ke hati tidak mencukupi untuk kebutuhan oksigen yang meningkat pada jaringan regional atau disfungsi hati tidak *flow-dependent*.<sup>16,22</sup>

### D. Paru

Cedera paru akut atau *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang terjadi dalam 60%-70% pasien sepsis. Disfungsi endotel yang disebabkan oleh infiltrasi neutrofil pada paru adalah proses utama yang mengarah ke peningkatan protein dan ekstrasvasi cairan ke dalam interstitium paru dan ruang alveolar. Gejala sisa termasuk rusaknya alveolar, *shunting* paru, hipoksemia, penurunan

kapasitas residu fungsional dan peningkatan kerja pernapasan. IL-8 diproduksi oleh makrofag alveolar meningkat berhubungan dengan cedera paru pada pasien sepsis.<sup>22</sup>

#### E. Renal

Ginjal hipoperfusi pada sepsis terutama disebabkan oleh vasodilatasi sistemik dan hipovolemik relatif. Faktor neurohumeral lain termasuk endotelin, A<sub>2</sub> tromboksan dan masuknya bahan selular (misalnya neutrofil dan faktor koagulasi) juga penting dan mengakibatkan berbagai tingkat gangguan ginjal. Peningkatan kreatinin >0,3mg/dl dari nilai sebelumnya atau peningkatan >50%, serta oliguri < 0,5 cc/kgbb/jam lebih dari 6 jam menandakan gangguan gagal ginjal akut.<sup>16,22</sup>

#### F. Sistem saraf pusat, ensefelopati sepsis.

Jika sumber infeksi di luar *central nervous system* (CNS), maka gangguan neurologik yang terjadi dianggap sebagai ensefelopati septik. Beberapa kondisi lainnya dapat menambah efek sekunder seperti hipoksemia, gangguan metabolik dan elektrolit, serta hiperfusi serebral selama keadaan syok. Gejala dapat bervariasi mulai dari agitas, *confussion*, delirium, dan koma.<sup>16</sup>

#### G. Traktus gastrointestinal.

Iskemia *splanchnis* dan asidosis intramukosa dapat terjadi selama sepsis. Tanda klinis mencakup perubahan fungsi otot halus usus dan terjadinya diare. Perdarahan GIT disebabkan oleh *stress ulcer* yang juga merupakan manifestasi sepsis. Monitoring pH intramukosa lambung digunakan untuk mengenali dan merupakan petunjuk dari resusitasi. Peningkatan pCO<sub>2</sub> intramural merupakan tanda adanya iskemia jaringan dan asidosis mukosa.<sup>16</sup>

## 2.2. Pola kuman

Pola kuman merupakan gambaran distribusi jenis kuman yang ditentukan dengan persentasi (%) berdasarkan hasil uji kultur kuman. Pola kuman merupakan keadaan yang dinamis, dimana pada periode – periode tertentu atau antara RS satu dengan yang lainnya mempunyai keadaan pola kuman yang sangat berbeda, hal tersebut dapat disebabkan karena metode *drug administratif* yang berbeda, penggunaan antibiotik yang tidak rasional, atau suatu resistensi dari antibiotik.<sup>27</sup>

Hampir 25-40% pasien di rumah sakit mendapatkan antibiotik selama perawatan. Penelitian yang dilakukan NNIS (*The National Nosocomial Infection Surveillance*) dan beberapa penelitian lain di bangsal ICU dan Non-ICU mendapatkan hubungan langsung antara penggunaan antibiotik yang tinggi terhadap insiden terjadinya resistensi obat, dimana keadaan tersebut pada akhirnya akan meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, serta terjadinya perubahan pola kuman.<sup>28</sup>

Penelitian yang telah dilakukan oleh Rismala Dewi 2011 menunjukkan bahwa kuman penyebab sepsis terbanyak di ICU RSCM adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, dan *Burkholderia cepacia*, sedangkan Wibowo menyimpulkan bahwa distribusi kuman penyebab infeksi pada pasien di ruang rawat ICU RSUP Dr. Kariadi periode Juli–Desember 2009 yang terbanyak adalah *Enterobacter aerogenes* diikuti *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida sp.* dan *Acinobacter sp.*

Berikut adalah beberapa kuman yang sering menjadi penyebab infeksi pada pasien yang dirawat di ICU : <sup>29,30</sup>

a. Bakteri Gram-negatif.

- *Pseudomonas aeruginosa*; bersifat invasif dan toksigenik, mengakibatkan infeksi pada pasien dengan penurunan daya tahan tubuh, dan merupakan patogen nosokomial yang penting. *Pseudomonas aeruginosa* sering ada dalam jumlah sedikit pada flora normal usus dan kulit manusia dan merupakan pathogen dari kelompok kuman-kuman *Pseudomonas*.
- *Escherchia coli*; menghasilkan tes positif terhadap *indole*, *lisin dekarboksilase*, dan memfermentasi manitol serta menghasilkan gas dari glukosa. *Escherchia coli* merupakan flora normal yang terdapat dalam usus. Pathogen ini dapat menyebabkan infeksi saluran kemih, diare, sepsis, meningitis.
- *Klebsiella pneumoniae*; menunjukkan pertumbuhan mucoid, kapsul polisakarida yang besar, dan tidak motil. *Klebsiella* biasanya memberikan hasil tes yang positif untuk *lisin dekarboksilase*, sitrat dan reaksi Voges-Proskauer. *Klebsiella pneumonia* berada dalam sistem pernapasan dan tinja lebih dari 5% individu normal. Pathogen ini dapat menimbulkan konsolidasi hemorrhagic intensif pada paru-paru. Kadang-kadang menyebabkan infeksi saluran kemih dan bakteremia dengan luka yang melemahkan pasien.

b. Bakteri Gram-positif.

- *Staphylococcus*; berbentuk bulat, biasanya tersusun dalam bentuk bergerombol yang tidak teratur seperti anggur. Beberapa spesies merupakan flora normal pada kulit dan selaput lendir manusia; yang lain menyebabkan supurasi dan bahkan sepsis berat. *Staphylococcus* yang patogen sering menghemolisis darah, mengkoagulasi plasma dan menghasilkan enzim ekstraseluler dan toksin yang stabil terhadap panas.
- *Streptococcus β haemolyticus*; berbentuk bulat yang mempunyai karakteristik yang dapat membentuk pasangan atau rantai selama pertumbuhannya. *Streptococcus* yang jenis hemolisisnya beta terdiri dari *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* dan *S. anginosus*. Habitatnya di kerongkongan, kulit, saluran genitalia wanita, dan usus besar. Kemanakuman tersebut dapat menimbulkan faringitis, impetigo, demam rematik, glomerulonefritis, sepsis, meningitis, infeksi piogenik dan abses otak.
- *Enterococcus spp*; penyebab paling sering dari infeksi nosokomial, khususnya dalam unit perawatan intensif. *Enterococcus* biasanya menyebabkan meningitis. Tempat-tempat yang paling sering terjadi infeksi adalah saluran kemih, luka, saluran biliary dan darah. Pada orang dewasa *Enterococcus* sering menyebabkan endokarditis.

## 2.3 *Intensive Care Unit (ICU).*

### 2.3.1 Gambaran umum *Intensive Care Unit (ICU)*

*Intensive Care Unit (ICU)* disebut juga Departemen Rawat Intensif atau *Critical Care* yang berfungsi terutama merawat pasien dengan kondisi mengancam jiwa, yang sedang menjalani resusitasi, perawatan intensif atau membutuhkan pemantauan ketat, serta didukung dengan peralatan maupun obat-obatan *emergency*. ICU mempunyai staf yang terdiri dari dokter dan perawat yang terlatih dalam ilmu kedokteran perawatan intensif (*Intensive care medicine*).<sup>31</sup>

Beberapa kondisi yang menyebabkan seseorang dirawat di ICU dan kondisi yang mungkin timbul akibat perawatan selama di ICU antara lain adalah :<sup>32</sup>

- 1) Syok : dimana organ-organ tubuh kekurangan oksigen dan kekurangan aliran darah.
- 2) Gagal napas : terjadi saat paru-paru tidak bekerja secara efektif. Dapat dibagi menurut sifatnya yakni ringan seperti pnemonia dan gagal jantung; sedang seperti pnemonia berat atau *chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*; dan berat atau *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.
- 3) Infeksi : merupakan penyebab paling banyak masuknya pasien ke ICU dan dapat berkembang selama perawatan di ICU. Biasanya penyakit yang membawa pasien masuk ke ICU sebelumnya telah melemahkan atau telah mengurangi kemampuan imunitasnya dalam melawan infeksi tersebut.
- 4) *Severe sepsis* : akibat penyebaran infeksi yang menyebabkan minimal salah satu organ mengalami gangguan.

### 2.3.2 Infeksi di ICU

Infeksi di definisikan sebagai invasi atau multiplikasi bakteri di dalam jaringan dengan adanya manifestasi klinis seperti demam, leukositosis, lesi fokal, abses, serta drainase melalui mukosa dan eritema.<sup>23</sup>

Banyak tindakan yang digunakan untuk meminimalkan resiko infeksi diruangan ICU, namun belum sepenuhnya dapat dihindari, seperti pemasangan *breathing tube* pada pasien yang tidak mampu bernapas spontan. Disisi lain pemasangan alat tersebut dapat mempengaruhi *barier* tubuh alami yang menjaga paru-paru dari invasi bakteri, sehingga pasien tersebut menjadi rentan terkena "*ventilator associated pneumonia*", sama halnya dengan pemasangan infus intravena, yang dapat menjadi pintu masuk bakteri melalui kulit.<sup>33</sup>

Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan infeksi pada pasien sepsis yang di rawat di ICU, yaitu :<sup>34</sup>

- Pneumonia
- Endokarditis infektif
- Penggunaan kateter intravaskuler
- Infeksi intraabdominal
- Infeksi-infeksi luka operasi

Infeksi tersebut juga dihubungkan dengan penggunaan peralatan-peralatan yang invasif. ICU merupakan tempat yang memungkinkan penggunaan antibiotik spektrum luas, sehingga memungkinkan terjadinya bakteri yang resisten terhadap antibiotik.<sup>35</sup>