

9-30-2024

Nilai Diagnostik Italian Score untuk Memprediksi Infeksi Bakteri Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) pada Pasien Sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Fadrian Fadrian

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, fadrian@med.unand.ac.id

Armen Ahmad

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, armen.ahmad30@gmail.com

Khairat Khairat

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, khairatsaiyadi@gmail.com

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Infectious Disease Commons](#), and the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Fadrian, Fadrian; Ahmad, Armen; and Khairat, Khairat (2024) "Nilai Diagnostik Italian Score untuk Memprediksi Infeksi Bakteri Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) pada Pasien Sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 11: Iss. 3, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v11i3.1649

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol11/iss3/3>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Medicine at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Nilai Diagnostik *Italian Score* untuk Memprediksi Infeksi Bakteri *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) pada Pasien Sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang

The Diagnostic Value of The Italian Score for Predicting Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Bacterial Infection in Sepsis Patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang

Fadrian¹, Armen Ahmad¹, Khairat²

¹Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

Korespondensi:

Fadrian, Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia. Email: fadrian@med.unand.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Infeksi akibat bakteri *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) terutama pada pasien sepsis memerlukan tata laksana yang adekuat. Pemberian antibiotik definitif sesuai hasil kultur membutuhkan waktu yang lama sehingga diperlukan sistem skoring klinis dalam memprediksi infeksi bakteri ESBL, salah satunya adalah *Italian score*.

Metode. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dan dilakukan di ruang rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang selama 6 bulan. Sampel pada penelitian ini adalah pasien sepsis yang menjalani pemeriksaan kultur di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dan didapatkan total sampel adalah 34 sampel. Sampel yang terpilih akan dilakukan penghitungan *Italian score* dan pengambilan spesimen untuk pemeriksaan kultur sesuai klinis, selanjutnya dilakukan analisis dan pengolahan data dengan tabel 2x2 dan kurva ROC.

Hasil. Dari 34 subjek penelitian dengan proporsi subjek berjenis kelamin laki-laki dan perempuan sama, yaitu 50% memiliki rerata usia 59 (SB 14,15) tahun. Berdasarkan hasil kultur, didapatkan pasien ESBL sebanyak 26 (76,47%) dan non-ESBL sebesar 8 (23,59%). Sementara berdasarkan *Italian score*, didapatkan 22 pasien ESBL dan 12 pasien non-ESBL. Uji diagnostik *Italian score* didapatkan sensitivitas 80,77%, spesifisitas 87,5%, nilai duga positif (NDP) 95,45%, nilai duga negatif (NDN) 58,33%. Akurasi *Italian score* dalam memprediksi infeksi bakteri ESBL pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang berdasarkan nilai AUC yaitu 0,820 (IK95% 0,75-1,00; p=0,002).

Kesimpulan. *Italian score* memiliki performa yang baik untuk dijadikan alat bantu dalam memprediksi risiko infeksi bakteri ESBL.

Kata Kunci: ESBL, nilai diagnostik, *Italian score*, sepsis

ABSTRACT

Introduction. Infections caused by *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) bacteria, especially in septic patients, require adequate management. Giving definitive antibiotics according to culture results takes a long time. Therefore, a clinical scoring system is needed to predict ESBL bacterial infection, one of which is the *Italian score*.

Methods. This research used a cross-sectional design and was conducted in the inpatient room of RSUP Dr. M. Djamil Padang for 6 months. The samples in this study were septic patients who underwent culture examination at RSUP Dr. M. Djamil Padang who met the research inclusion and exclusion criteria. Sampling was carried out using *consecutive sampling*, and the total sample obtained was 34 samples. Selected samples will have an *Italian score* calculated, and specimens will be taken for clinical culture examination. Data analysis and processing will involve 2x2 tables and ROC curves.

Results. Among a total of 34 participants with an equal distribution of male and female subjects (50% each), the average age was 59 years (standard deviation [SD] 14.15). Microbiological culture results revealed that 26 subjects (76.47%) were identified as positive for ESBL, while 8 subjects (23.53%) were classified as non-ESBL. Based on the *Italian score*, 22 patients were found to be ESBL-positive, and 12 were non-ESBL. The diagnostic performance of the *Italian score* yielded a sensitivity of 80.77%, specificity of 87.5%, positive predictive value (PPV) of 95.45%, and negative predictive value (NPV) of 58.33%. The accuracy of the *Italian score* in predicting ESBL bacterial infections among septic patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang was demonstrated by an area under the curve (AUC) of 0.820 (95% confidence interval [CI] 0.75-1.00; p=0.002).

Conclusion. The *Italian score* demonstrated significant performance as a tool in predicting the risk of ESBL bacterial infection.

Keywords: Diagnostic value, ESBL, *Italian score*, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis adalah masalah kesehatan utama yang memengaruhi jutaan orang di dunia setiap tahun. Sepsis dikaitkan dengan kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, masa rawatan lama, biaya perawatan yang tinggi, serta angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi juga. Penyakit infeksi merupakan penyebab utama sepsis dan kematian terkait sepsis di dunia. Bakteri adalah penyebab paling umum dari sepsis yaitu sebesar 98,5%. Hal ini sangat relevan dengan permasalahan infeksi yang diakibatkan oleh patogen *multidrug-resistant* (MDR). Salah satu patogen MDR yang menjadi perhatian besar saat ini adalah infeksi akibat bakteri penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) yang meningkat sangat pesat dari 2006 sampai 2013, yaitu sebesar 61,9%.¹⁻⁵

Prevalensi infeksi oleh bakteri ESBL sangat bervariasi di seluruh dunia. Penelitian di Eropa pada *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (Mystic Study)* tahun 2008 yang melibatkan 12 negara diperoleh prevalensi ESBL sebesar 5,6%. Di Amerika Serikat, *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) sejak 1998-2002 menemukan 6,1% dari 6.101 isolat *Klebsiella pneumoniae*. Hasil survei nasional di Asia didapatkan ESBL pada 5-8% isolat *Escherichia coli* di Korea, Jepang, Malaysia, dan Singapura, namun mencapai 12%- 24% di Thailand, Taiwan, Filipina, dan Indonesia. Data dari antibiogram dan pola peta kuman RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2022 didapatkan kejadian ESBL sebanyak 24,6%.⁶⁻¹⁰

Infeksi akibat bakteri ESBL memerlukan tata laksana yang adekuat, karena tingginya angka kejadian dan dampak yang diakibatkannya terutama pada pasien sepsis. *Sepsis Survival Campaign* (SSC) 2021 merekomendasikan pemberian antibiotik yang tepat dan cepat dalam 1-2 jam pertama setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Namun, pemberian antibiotik definitif sesuai hasil kultur dan sensitivitas membutuhkan waktu selama 3-5 hari untuk menunggu hasil kultur. Pemberian antibiotik empiris inisial yang memadai dan tepat waktu menjadi landasan pengobatan sepsis disamping optimalisasi awal hemodinamik pasien. Karbapenem masih menjadi pilihan terbaik untuk pengobatan infeksi bakteri ESBL. Karbapenem diketahui masih efektif untuk mengatasi infeksi berat akibat bakteri ESBL dibandingkan antibiotik golongan lain sehingga banyak digunakan sebagai terapi empiris inisial. Namun, penggunaan karbapenem yang berlebihan berisiko memunculkan resistensi terhadap karbapenem itu sendiri.^{4,11,12}

Pemberian antibiotik empiris inisial yang tidak tepat terkendala waktu yang dibutuhkan untuk kultur dan pentingnya melakukan strategi hemat karbapenem telah

mendorong beberapa institusi kesehatan di seluruh dunia untuk membuat dan mengembangkan model sistem skoring klinis yang mampu memprediksi infeksi bakteri ESBL. Terdapat lima sistem skoring yang sudah dibuat, digunakan dan dikembangkan di seluruh dunia, yaitu *University of South Carolina (USC) score*, *Hopkins score*, *Modified Hopkins score*, *Duke score*, dan *Italian score*. Kelima sistem skoring ini memiliki komponen faktor risiko yang hampir sama namun dengan cara perhitungan yang berbeda. Dari beberapa penelitian terlihat bahwa *Italian score* adalah sistem skoring dengan nilai akurasi tertinggi yaitu 75,56%.¹³

Italian score adalah model skor yang dikembangkan Tumbarello yang terdiri atas enam variabel dengan rentang skor adalah 0-14. Faktor risiko yang dinilai pada *Italian score* ini adalah mendapat antibiotik *beta-lactam* dan atau *fluoroquinolon* dalam 3 bulan terakhir, riwayat dirawat sebelumnya dalam 12 bulan terakhir, pasien rujukan dari fasilitas kesehatan lain, *Charlson comorbidity score* ≥ 4 , penggunaan kateter urin dalam 30 hari terakhir, dan usia ≥ 70 tahun. Dari studi awal sistem skoring ini dengan nilai *cut-off* ≥ 8 memiliki spesifisitas yang tinggi 95%, sensitivitas 63%, nilai duga positif (NDP) 80%, nilai prediktif negatif (NDN) 88% dalam memprediksi adanya infeksi ESBL.^{14,15} Nilai diagnostik *Italian score* untuk memprediksi infeksi ESBL pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui nilai diagnostik *Italian score* dalam memprediksi infeksi ESBL dengan nilai *cut-off* yang sesuai, sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan terapi empirik pasien-pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah potong lintang yang dilakukan di ruang rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang selama 6 bulan. Populasi pada penelitian ini adalah pasien sepsis yang menjalani pemeriksaan kultur di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu, usia >18 tahun, pasien sepsis dengan hasil kultur *Escherichia coli* atau *Klebsiella pneumoniae*, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang tidak bisa dihitung *Italian score*-nya dan pasien sepsis dengan hasil kultur *carbapenem-resistant*. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dari September sampai Desember 2023.

Sampel yang terpilih kemudian dilakukan penghitungan *Italian score* dengan cara autoanamnesis pada pasien dengan GCS 15, aloanamnesis pada anggota

keluarga pada pasien dengan GCS < 15, dan analisis data sekunder pada rekam medis pasien untuk mengetahui komponen *Italian score*. Perhitungan setiap komponen *Italian score* dilakukan oleh peneliti. Selanjutnya dilakukan pengambilan spesimen untuk pemeriksaan kultur sesuai klinis dan dianalisis fenotipik ESBL menggunakan mesin Vitek-2 yang hanya bisa mengidentifikasi bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* saja. Pemeriksaan kultur tersebut dilakukan di laboratorium mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan hasil pemeriksaan kultur dilihat dan dicatat oleh petugas laboratorium mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN) dan akurasi *Italian score* untuk memprediksi infeksi akibat bakteri ESBL diuji dengan *gold standard* kultur spesimen dengan menggunakan tabel 2 x 2. Variabel yang diukur adalah jumlah positif benar (*true positive*, TP), positif palsu (*false positive*, FP), negatif palsu (*false negative*, FN) dan negatif benar (*true negative*, TN). Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan etik dari Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan no: DP.04.03/D. XVI.XI/516/2023.

HASIL

Selama periode penelitian didapatkan sebanyak 34 subjek penelitian. Distribusi pasien sepsis pada penelitian ini seimbang antara laki-laki perempuan. Rerata usia pasien sepsis yang didapatkan pada penelitian ini adalah 59 (SB 14,15) tahun, dengan usia minimum adalah 26 tahun dan usia maksimum 80 tahun dan proporsi terbanyak adalah usia 46-65 tahun yaitu 13 orang (29,40%). Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Rerata skor SOFA pasien sepsis pada penelitian ini adalah 6,97 (SB 2,796), dengan skor minimum 2 poin dan skor maksimum 13 poin. Kelompok komorbiditas tiga terbanyak yang ditemukan adalah keganasan 11 orang (32,4%), penyakit kardiovaskuler 8 orang (23,5%), dan penyakit ginjal kronik 8 orang (23,5%). Fokus infeksi terbanyak secara berurutan pada penelitian ini yaitu pada sistem respirasi 25 orang (73,52%), sistem urinarius 17 orang (50,0%), serta kulit dan jaringan lunak 6 orang (17,64%).

Total isolat yang didapatkan pada penelitian ini adalah 44 isolat dengan *Klebsiella pneumoniae* adalah isolat terbanyak, yaitu 28 isolat (63,6%). Sebanyak 33 isolat (75%) merupakan isolat ESBL. Patogen penghasil enzim ESBL yang ditemukan pada penelitian ini yaitu *Klebsiella pneumoniae* pada sebanyak 18 subjek (56,25%) dan *Escherichia coli* sebanyak 14 subjek (43,75 %).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Nilai
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	17 (50,00)
Perempuan	17 (50,00)
Usia (n=34), rerata (SB)	59 (14,15)
26-45 tahun, n (%)	7 (20,6)
46-65 tahun, n (%)	18 (52,9)
> 65 tahun, n (%)	9 (26,5)
Skor SOFA, rerata (SB)	6,97(2,769)
Komorbiditas (n=34), n (%)	
Keganasan	11 (32,4)
Penyakit kardiovaskuler	8 (23,5)
Penyakit ginjal kronis	8 (23,5)
Stroke	7 (20,6)
Perdarahan saluran cerna	6 (17,6)
Diabetes melitus	5(14,7)
Hipertensi	5 (14,7)
Tuberkulosis	3 (8,8)
Sumber infeksi (n=34), n (%)	
Respirasi	25(73,52)
Urinarius	17 (50,0)
Kulit/jaringan lunak	6 (17,64)
Gastrointestinal	2 (5,9)
Total isolat (n=44)	
<i>Escherichia coli</i>	16 (36,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28 (63,6)
Isolat sputum (n=23)	
<i>Escherichia coli</i>	5 (21,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (78,3)
Isolat darah (n=9), n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	4 (44,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (55,6)
Isolat urin (n=6), n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	4 (66,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (33,3)
Isolat pus (n=5), n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	3 (60,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (40,0)
Isolat cairan peritoneum (n=1), n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(100)
Italian score (n=34), n (%)	
Riwayat penggunaan antibiotik 3 bulan terakhir*	21 (61,8)
Riwayat dirawat dalam 12 bulan terakhir	28 (82,4)
Rujukan dari fasilitas kesehatan lain	28 (82,4)
Charlson comorbidity score ≥ 4	14 (41,2)
Menggunakan kateter urin 30 hari terakhir	10 (29,4)
Usia >70 tahun	4 (11,8)

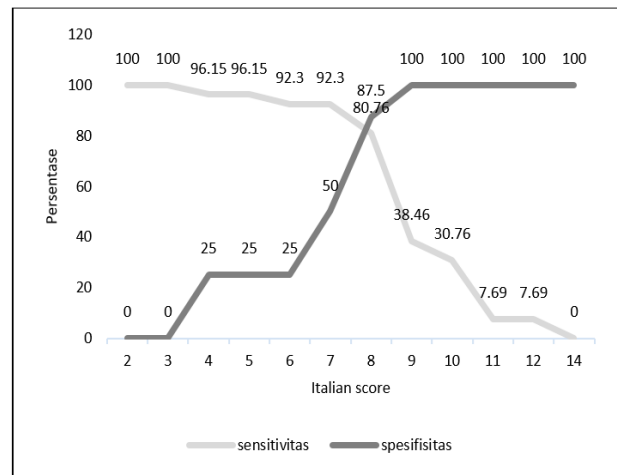
*golongan β -lactam dan/atau fluoroquinolone

Berdasarkan analisis statistik dengan tabel 2x2 didapatkan sensitivitas dan spesifisitas *Italian score* dengan setiap nilai *cut-off* yang disajikan pada Tabel 2. Dari Tabel 2 dapat disimpulkan *Italian score* 7 dan 8 memiliki sensitivitas yang cukup tinggi, yaitu masing-masing sebesar 92,3% dan 80,76% dengan spesifisitas berturut-turut 50% dan 87,55%. Berdasarkan kurva sensitivitas dan spesifisitas pada Gambar 1, maka diperoleh nilai *cut-off* yang terbaik untuk *Italian score* adalah titik skor ≥ 8 dengan nilai sensitivitas adalah 80,76% dan spesifisitas 87,5%. Oleh sebab itu, nilai *cut-off* yang terbaik untuk *Italian score* adalah titik skor ≥ 8 dengan nilai sensitivitas adalah 80,76% dan spesifisitas 87,5%. Selanjutnya, berdasarkan analisis kurva ROC pada Gambar 2 didapatkan nilai AUC *Italian score* dalam memprediksi infeksi akibat ESBL adalah 0,820 (IK95% 0,75-1,00; $p=0,002$).

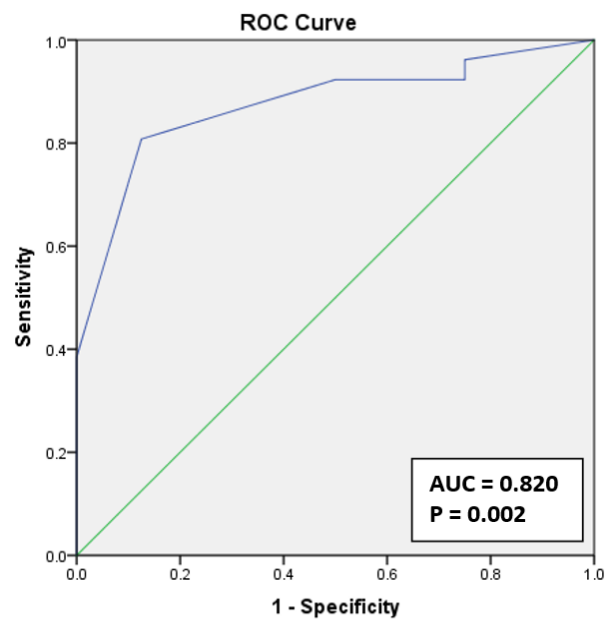
Pada penelitian ini nilai *cut off Italian score* ≥ 8 dianggap sebagai ESBL. Dari 34 pasien sepsis, berdasarkan *Italian score* didapatkan ESBL positif benar 21 orang, ESBL positif palsu 1 orang, negatif palsu 5 orang, dan negatif benar 7 orang. Bila dilakukan uji diagnostik antara *Italian score* dengan hasil kultur sumber infeksi maka didapatkan sensitivitas dan spesifisitas yang ditampilkan dalam bentuk tabel 2x2, seperti disajikan pada Tabel 3. Uji diagnostik *Italian score* untuk memprediksi infeksi akibat bakteri ESBL pada pasien sepsis dilakukan dengan menggunakan tabel 2x2 memberikan hasil sensitivitas 80,77%, spesifisitas 87,50%, nilai duga positif 95,45%, nilai duga negatif 58,33% dan akurasi diagnosis 82,35%.

Tabel 2. Sensitivitas dan spesifisitas *Italian score*

Skor	Sensitivitas %	Spesifisitas %
2	100	0
3	100	0
4	96,15	25
5	96,15	25
6	92,3	25
7	92,3	50
8	80,76	87,5
9	38,46	100
10	30,76	100
11	7,69	100
12	7,69	100
14	0	100



Gambar 1. Kurva sensitivitas dan spesifisitas *Italian score*



Gambar 2. Kurva ROC *Italian score*

Tabel 3. Hasil uji diagnostik *Italian score* dengan hasil kultur sumber infeksi untuk memprediksi infeksi bakteri ESBL pada pasien sepsis

<i>Italian Score</i>	Kultur sumber infeksi		Total
	ESBL	Non-ESBL	
≥ 8 (ESBL)	21 (80,8%) (TP)	1 (12,5%) (FP)	22 (TP+FP)
< 8 (non-ESBL)	5 (19,2%) (FN)	7 (87,5%) (TN)	12 (FN+TN)
Jumlah	26 (TP+FN)	8 (FP+TN)	

TP=true positive;FP=false positive; FN=false negative; TN=true negative

DISKUSI

Distribusi pasien sepsis pada penelitian ini berdasarkan jenis kelamin seimbang antara laki-laki (50%) dan perempuan (50%). Qu, dkk.¹⁶ dalam penelitian di China mendapatkan kejadian sepsis pada laki-laki sebesar 52,9% dan perempuan 47,1%. Namun Fataya, dkk.¹⁷ dalam penelitian di Bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada rentang Januari 2020-Desember 2021 mendapatkan pasien sepsis laki-laki sebesar 42,8% dan perempuan 57,2%. Perbedaan ini dikaitkan dengan perbedaan konsentrasi hormon steroid seks.¹⁸ Harding, dkk.¹⁹ menyebutkan bahwa esterogen diketahui memiliki peranan dalam perkembangan sel sehingga memengaruhi sekresi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi melalui sel T CD4+ dan sel T CD8+ pada pasien yang mengalami infeksi. Namun, penelitian Angstwurm, dkk.²⁰ menemukan bahwa kadar 17 β -estradiol pada pasien sepsis perempuan meningkat secara signifikan. Peningkatan kadar 17 β -estradiol ini menginduksi dan mengaktifkan *nitric oxide synthase* dalam sel endotel, serta berkontribusi terhadap penurunan resistensi perifer pada syok septik. Kadar 17 β -estradiol yang tinggi pada pasien sepsis perempuan ini terjadi akibat peningkatan aktivitas aromatase yang diinduksi oleh peningkatan aktivitas sitokin seperti IL-6 atau *tumor necrosis factor*.²⁰

Penelitian ini mendapatkan rerata usia pasien sepsis berdasarkan skor SOFA ≥ 2 adalah 59 (SB 14,15) tahun, dengan usia minimum 26 tahun dan usia maksimum 80 tahun. Gambaran tersebut hampir sama dengan penelitian Kweon, dkk.²¹ yang melaporkan bahwa rerata usia pasien sepsis pada penelitiannya adalah 59,67 tahun. Abu Humaidan, dkk.²² juga mendapatkan rerata usia pasien sepsis adalah 59,9 (SB 16.30) tahun. Proporsi pasien sepsis terbanyak didapatkan pada rentang usia 46-65 tahun yaitu sebanyak 18 orang (52,9%). *World Health Organization* (WHO)¹ pada tahun 2020 melalui *Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis* menyatakan bahwa insiden sepsis bersifat bifasik, yaitu memuncak pada anak usia dini dan memuncak kembali pada orang dewasa lanjut usia. Gruver, dkk.²³ menyebutkan usia tua merupakan faktor risiko terjadinya sepsis akibat adanya disfungsi sistem imun yang terjadi seiring bertambahnya usia (*immunosenescence*). Selain itu, proses penuaan mengakibatkan terjadinya penurunan respons imun spesifik dan non-spesifik.

Rerata skor SOFA pasien sepsis pada penelitian ini adalah 6,97 (SB 2,769), dengan skor minimum 2 poin dan skor maksimum 13 poin. Temuan pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan rerata skor SOFA pada penelitian Karakike, dkk.²⁴ yaitu 6,10 (SB 4,10), penelitian Novita,

dkk.²⁵ yaitu 6,47 (SB 3,61). Namun, terdapat perbedaan nilai rerata skor SOFA penelitian ini (6,97) dan penelitian Baig, dkk.²⁴ Perbedaan ini dikarenakan kondisi dan kerusakan organ yang terjadi pada subjek penelitian juga berbeda. Semakin tinggi skor SOFA pasien, semakin berat disfungsi organ yang terjadi pada pasien tersebut.²⁷

Tiga komorbiditas terbanyak pada pasien sepsis yang didapatkan pada penelitian ini adalah keganasan sebesar 32,4%, penyakit ginjal kronik sebesar 23,5%, dan penyakit kardiovaskuler sebesar 23,5%. Gambaran yang hampir sama dilaporkan pada penelitian Fadrian, dkk.²⁸ di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2023 yang mendapati tiga komorbiditas terbanyak pada pasien sepsis akibat infeksi patogen MDR adalah penyakit ginjal kronik, DM tipe 2, dan keganasan, yaitu masing-masing sebesar 30,1%, 20,5%, dan 13,1%.²⁸ Sepsis dan keganasan sama-sama mengganggu fungsi sistem imunitas untuk mengatasi invasi jaringan oleh patogen dan transformasi sel ganas. Koeksistensi kedua kondisi ini mengakibatkan perubahan kuantitatif terkait homeostatis dan fungsi pada sel imun bawaan dan adaptif.^{29,30}

Penelitian ini mendapatkan infeksi terbanyak pada pasien sepsis adalah pada sistem respirasi sebesar 73,52%, sistem urinarius sebesar 50%, kulit dan jaringan lunak sebesar 17,64%, dan gastrointestinal sebesar 5,9%. Penelitian Fadrian, dkk.²⁸ di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2023 mendapatkan infeksi terbanyak pada pasien sepsis akibat infeksi patogen MDR sebesar 83,1% pada sistem respirasi, sistem urinarius 9,6%, kulit dan jaringan lunak sebanyak 6%, dan gastrointestinal sebanyak 1,2%.²⁸ Secara umum, fokus infeksi terbanyak adalah sama yaitu sistem respirasi, diikuti sistem urinarius, kulit dan jaringan lunak dan gastrointestinal, namun didapatkan dalam proporsi yang berbeda. Hasil yang berbeda pada penelitian ini dihubungkan dengan kebutuhan untuk pemenuhan sampel penelitian yang hanya dilakukan pada pasien dengan hasil kultur *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* saja. Sehingga terdapat banyak pasien sepsis dengan sumber infeksi akibat patogen selain keduanya dengan sumber infeksi yang berbeda menjadi *drop-out*.

Patogen penghasil enzim ESBL penyebab sepsis yang ditemukan pada penelitian ini adalah *Klebsiella pneumoniae* yaitu sebanyak 57,6% dan *Escherichia coli* sebanyak 14 subjek 42,4%. Gambaran tersebut hampir sama dengan laporan Toyyibah, dkk.⁷ pada penelitiannya di RS dr. Soetomo Surabaya yang mendapatkan jenis bakteri penghasil ESBL terbanyak yang menyebabkan sepsis adalah *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 25 penderita (52,08%), diikuti oleh *Escherichia coli* sebanyak 23 penderita (47,92%), *Klebsiella oxytoca* sebanyak 2 penderita (4,2%),

Enterobacter aerogenes sebanyak 1 penderita (2,1%), dan *Enterobacter cloaca* sebanyak 1 penderita (2,1%).⁷

Pada penelitian ini patogen penyebab infeksi hanya *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* saja karena mesin Vitek-2 pendeteksi patogen ESBL pada laboratorium mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang hanya divalidasi untuk mendeteksi fenotip ESBL dari kedua jenis patogen ini. *Klebsiella pneumoniae* sebagai patogen penghasil enzim ESBL yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini, dicirikan dengan infeksi yang didapatkan di rumah sakit seperti rawatan di ruang intensif dan penggunaan instrumen di rumah sakit. Sesuai dengan subjek pada penelitian ini, sebanyak 84,6% merupakan pasien yang memiliki riwayat dirawat di fasilitas kesehatan sebelumnya sehingga berisiko terpapar bakteri yang didapat dari rumah sakit. Selain itu, infeksi terbanyak akibat *Klebsiella pneumoniae* merupakan infeksi saluran pernapasan yang merupakan proporsi infeksi terbanyak pada penelitian ini.^{31,32}

Penelitian ini mendapatkan pasien ESBL sebanyak 76,47% dan non-ESBL sebesar 23,59% berdasarkan hasil kultur. Nilai diagnostik *Italian score* untuk memprediksi infeksi bakteri ESBL pada pasien sepsis yang didapatkan pada penelitian ini dengan nilai *cut-off* ≥ 8 adalah sensitivitas 80,77%, spesifisitas 87,50%, nilai duga positif 95,45%, nilai duga negatif 58,33% dan akurasi diagnosis 82,35%.

Sensitivitas dan spesifisitas *Italian score* pada penelitian ini cukup bagus. Sensitivitas yang merupakan kemampuan *Italian score* untuk memprediksi infeksi bakteri ESBL pada pasien sepsis di penelitian ini termasuk baik yaitu 80,77% atau dengan kata lain bahwa 80,77% subjek sepsis akibat infeksi bakteri ESBL dapat dideteksi mengalami infeksi bakteri ESBL dengan menggunakan skoring ini. Spesifisitas (kemampuan *Italian score* untuk memprediksi tidak adanya suatu infeksi bakteri ESBL) tergolong baik pada penelitian ini yaitu 87,50%.

Nilai duga positif 95,45% berarti bahwa kemungkinan adanya infeksi bakteri ESBL melalui skoring dengan *Italian score* pada subjek sepsis adalah sebesar 95,45% apabila skoring ini menyatakan positif. Nilai duga negatif 58,33% berarti bahwa kemungkinan tidak adanya infeksi bakteri ESBL pada pasien sepsis apabila skoring ini menyatakan negatif. Sementara akurasi diagnosis 83,35% berarti bahwa skoring dengan *Italian score* untuk memprediksi suatu infeksi akibat bakteri ESBL memiliki akurasi diagnosis yang baik (> 80%).

Uji diagnostik untuk keperluan skrining harus memiliki sensitivitas yang tinggi. Secara empiris angka sensitivitas suatu pemeriksaan menunjukkan kemampuan

pemeriksaan tersebut untuk mendeteksi sedikit saja perubahan kelainan yang mengarah kepada suatu penyakit. Sehingga sensitivitas yang tinggi ($\geq 80\%$) baik digunakan sebagai penyaring kasus (skrining). Sedangkan, angka spesifisitas suatu hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa pemeriksaan tersebut benar-benar hanya mendeteksi penyakit atau kelainan yang dimaksud. Untuk memprediksi infeksi bakteri ESBL yang berkaitan dengan tujuan penggunaan antibiotik empiris membutuhkan nilai *cut-off* dengan spesifisitas dan NDP lebih tinggi dengan risiko menurunkan sensitivitas dan NDP.³³ Hasil penelitian ini dengan sensitivitas 80,7%, spesifisitas 87,6%, dan NDP 95,45% menunjukkan bahwa *Italian score* ini bisa dijadikan salah satu pertimbangan dalam pemilihan antibiotik empiris inisial pada pasien sepsis di RSUP Dr. Djamil Padang.

Tumbarello, dkk.¹⁴ dalam studi derivasinya pada 339 pasien di Rumah Sakit di Roma selama tahun 2008 mendapatkan faktor-faktor yang berhubungan dengan infeksi bakteri ESBL adalah riwayat dirawat difasilitas kesehatan dalam 12 bulan terakhir *odds ratio* [(OR)=5,69], rujukan dari fasilitas kesehatan lain (OR=5,61), *charlson comorbidity score* dengan nilai ≥ 4 (OR=3,80), riwayat penggunaan antibiotik golongan *beta-lactam* dan/atau *florquinolone* dalam 3 bulan terakhir (OR=3,68), riwayat penggunaan kateter urin dalam 30 hari terakhir (OR=3,52), dan usia ≥ 70 (OR=3,2). Pada kombinasi kohort derivasi dan validasi, ketika digunakan nilai *cut-off* ≥ 8 diperoleh spesifisitas yang tinggi yaitu 95%, NDP 80% dan nilai duga negatif 88%, serta akurasi 89%, namun sensitivitas yang rendah yaitu 63%. Spesifisitas yang tinggi dapat meningkatkan penargetan pada pasien berisiko tinggi, seperti pada pasien sepsis pada penelitian ini. Ketika nilai *cut-off* diturunkan menjadi ≥ 3 diperoleh sensitivitas 94% dan NDP 93%, namun spesifisitas dan NDP yang rendah yaitu 41% dan 44%. Karena NDP yang rendah, lebih dari setengah pasien non-ESBL akan diasumsikan ESBL sehingga mungkin diberikan antibiotik empiris inisial yang sekiranya efektif melawan patogen penghasil ESBL. Pada situasi seperti ini, penggunaan obat-obatan ini hanya diberikan pada pasien yang dicurigai infeksi berpotensi menjadi serius atau pasien sudah dalam kondisi klinis yang kritis.¹⁴

Penelitian lain oleh Johnson, dkk.³⁴ dalam studi kasus kontrol selama 2008-2010 terhadap *Italian score* pada 498 pasien mendapatkan hasil yang berbeda tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan infeksi bakteri ESBL. Faktor yang didapati berhubungan pada studi tersebut antara lain riwayat dirawat difasilitas kesehatan dalam 12 bulan terakhir (OR=3,20), rujukan dari fasilitas kesehatan lain (OR=4,31), *charlson comorbidity score* dengan nilai ≥ 4

(OR=1,06), riwayat penggunaan antibiotik golongan *beta-lactam* dan/atau *fluoroquinolone* dalam 3 bulan terakhir (OR=3,76), riwayat penggunaan kateter urin dalam 30 hari terakhir (OR=5,92), dan usia ≥ 70 (OR=1,55). Pada penelitian tersebut dengan nilai *cut-off* ≥ 8 diperoleh sensitivitas 50%, spesifisitas 96%, NDP 80% dan NDN 85%, serta akurasi 85%. Jika diturunkan menjadi ≥ 4 didapatkan sensitivitas dan NDN meningkat hingga 90% dan 95%, namun spesifisitas dan NDP menurun hingga 62% dan 44%.

Mardia, dkk.¹⁵ dalam studi potong lintang di Medan terhadap 92 pasien yang dikelompokkan menjadi kelompok ESBL dan non-ESBL mendapatkan sensitivitas *Italian score* sebesar 95,7%, spesifisitas 89,1%, NDP 89,9%, NDN 95,3%, dan akurasi 97,1%. Namun pada penelitian ini, nilai tersebut didapatkan dengan menurunkan nilai *cut-off* menjadi ≥ 7 . Perbedaan proporsi komponen *Italian score* yang mencolok pada penelitian ini dibandingkan penelitian asalnya adalah riwayat rujukan dari fasilitas kesehatan yang lebih tinggi (93,5% vs. 12,4%), riwayat penggunaan kateter urin (78,3% vs. 38,9%) dan usia >70 tahun (10,9% vs. 52,22%). Hal ini mungkin diakibatkan oleh perbedaan populasi tempat penelitian dilakukan.

Alvarez-Wyssmann, dkk.³⁴ pada penelitian retrospektif di Meksiko dari rentang Desember 2014-2016 menilai model skoring pada 465 pasien untuk memprediksi infeksi bakteri ESBL pada infeksi saluran kemih simptomatik yang didapat dari komunitas dengan hasil kultur urin *Escherichia coli* di *Medica Sur Hospital*. Studi kasus kontrol retrospektif ini dengan nilai *cut-off* ≥ 2 didapatkan sensitivitas 71% dengan spesifisitas 61% serta *area under the receiver curve* (ROC AUC) 0,691. Ketika nilai *cut-off* dinaikkan ≥ 4 , didapatkan spesifisitas 87% dengan sensitivitas 35%. Spesifisitas yang tinggi ini bisa digunakan untuk mengidentifikasi suatu non-infeksi ESBL untuk membantu pemilihan antibiotik empiris yang adekuat.

Madrid-Morales, dkk.¹³ dalam studi kohort retrospektif terhadap 145 pasien selama 2018-2019 untuk validasi dan membandingkan 5 sistem skoring klinis untuk memprediksi infeksi akibat bakteri ESBL mendapatkan akurasi *Italian score* adalah 75,56% tergolong cukup baik. Studi tersebut juga mendapati bahwa *Italian score* merupakan sistem skoring dengan kemampuan diskriminasi paling kuat di antara 4 sistem skoring lainnya. Namun pada penelitian tersebut tidak disebutkan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif.

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya yang telah disebutkan di atas, didapatkan bahwa rentang sensitivitas dan spesifisitas *Italian score* dari

semua penelitian adalah 35-95,7% dan 87-96%. Hal ini menunjukkan bahwa *Italian score* memiliki kemampuan yang cukup bagus untuk dijadikan sebagai alat bantu memprediksi risiko infeksi bakteri ESBL. Perbedaan rentang sensitivitas dan spesifisitas ini dikarenakan adanya perbedaan karakteristik pasien, kondisi klinis, dan nilai *cut-off*.^{13-15,34,35}

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam variabilitas pasien karena sebagian besar pasien adalah pasien rawatan di bangsal penyakit dalam. Kedua, penelitian menggunakan kuesioner ataupun anamnesis sehingga memungkinkan terjadi *recall bias* terutama dalam hal riwayat penggunaan antibiotik dalam 3 bulan terakhir. Ketiga, beberapa pemeriksaan penunjang untuk mengonfirmasi komorbiditas pasien dalam penelitian ini tidak bisa dilakukan karena kondisi pasien tidak stabil. Oleh karena itu, penelitian lanjutan mengenai *Italian score* ini masih dibutuhkan.

SIMPULAN

Italian score dengan *cut-off point* ≥ 8 dapat digunakan untuk memprediksi infeksi bakteri ESBL pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan dapat dijadikan pertimbangan dalam pemilihan antibiotik empiris awal, sebelum keluar hasil kultur dan sensitivitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020. p.14-24.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievian DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2020;2020:395-11.
3. Al-Sunaidar KA, Aziz NA, Hassan Y, Jamshed S, Sekar M. Association of multidrug resistance bacteria and clinical outcomes of adult patients with sepsis in the intensive care unit. *Trop Med Infect Dis*. 2022; 365(7): 1-15.
4. Chun K, Syndergaard C, Damas C, Trubey R, Mukindaraj A, Qian S, et al. Sepsis pathogen identification. *J Lab Automation*. 2015;20(5):539-61.
5. Umemura Y, Ogura H, Takuma K, Fujishima S, Abe T, Kushimoto S, et al. Current spectrum of causative pathogens in sepsis: a prospective nationwide cohort study in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021;103:343-51.
6. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(47):1-11.
7. Toyyibah ID, Rusli M, Juniastuti. Bacterial pattern among sepsis patient in internal ward Dr. Soetomo general academic hospital Surabaya. *Biomorphol J*. 2022;2(32):52-58.
8. Paterson DL, Bonomo RA. Extended spectrum beta lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4): 657-86.
9. Fadrian, Linosefa. Buku saku antibiogram RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022. Padang: Komite Pengendalian Resistensi Antibiotik Tahun 2022; 2022.
10. Kuntaman K, Karuniawati A, Anggaraini D, Santosaningsih D, Septawati LC, et al. Surveilans resistansi antibiotik rumah sakit di Indonesia tahun 2021. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Indonesia; 2022. hal.82-86.

11. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy MM, Antonell M, Ferrer R, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):488-552.
12. Luo Y, Guo Z, Ouyang H, Huang S, Chen Y, Li K, *et al.* Appropriateness of empirical antibiotic therapy in bacterial culture- positive inpatients: a retrospective cohort study. *Research Square.* 2023; 6(3):4555–68.
13. Madrid-Morales J, Sharma A, Reveles K, Velez-Mejia C, Hopkins T, Yang L, *et al.* Validation of available extended spectrum beta lactamase clinical scoring models in predicting drug resistance in patients with enteric gram-negative bacteremia treated at south Texas veteran health care system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(6):1-5.
14. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meo E, *et al.* Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3485–490.
15. Mardiah AI, Kembaren T. Penilaian akurasi italian score sebagai prediktor infeksi extended-spectrum β -lactamase (ESBL). *USU repository;* 2015. hal.1-77.
16. Qu X, Wang S, Qu Y, Wang H, Ye X, Tang L, Xie Q. Antimicrobial susceptibility characteristics and risk factors associated with adult sepsis in wenzhou, china. *Infect Drug Resist.* 2022;3(8);15:915-24.
17. Fataya E, Fadrian, Noer M, Elvira D, Syafrita Y, Suharti N. Characteristics of adult sepsis patients admitted to department of internal medicine, Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, Indonesia. *J Biomed Transl Res.* 2023;3(7):3191–8.
18. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, *et al.* The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17(R50):1-9.
19. Harding AT, Heaton NS. The impact of estrogens and their receptors on immunity and inflammation during infection. *Cancers.* 2022;14:909.
20. Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2786-93.
21. Kweon OJ, Choi JH, Park SK, Park AJ. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the korean population. *J Crit Care.* 2014;29:965-70.
22. Abu-Humaidan AHA, Ahmad FM, Al-Binni MA, Bani Hani A, Abu Abeeleh M. Characteristics of adult sepsis patients in the intensive care units in a tertiary hospital in Jordan: An observational study. *Crit Care Res Pract.* 2021;2021:2741271.
23. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):144-56.
24. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos EJ *et al.* The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care.* 2019;23(387):1-8.
25. Novita C, Maat S, Tambunan BA. Correlation of procalcitonin level with sepsis degrees based on SOFA score. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2019;25(3):312-7.
26. Baig MA, Sheikh S, Hussain E, Bakhtawar S, Khan MS, Mujtaba S, *et al.* Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turk J Emerg Med.* 2018;18:148-51.
27. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score: development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019;23(374):1-9.
28. Fadrian F, Linosefa L, Ridhwan F. M, Hasnah H, Syafa Ayuni A. Multidrug-resistant organisms and determinant factors in sepsis patients. *Iran J Med Microbiol.* 2023;17 (5):10.
29. Mirouse A, Vigneron C, Llitjos JF, Chiche JD, Mira JP, Mokart D, *et al.* Sepsis and cancer: an interplay of friends and foes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;12; 15;202(12):1625-35.
30. Herbers AHE, de Haan AFJ, van der Velden WJFM, Donnelly JP, Blijlevens NMA. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16: p279–285.
31. King DT, Sobhanifar S, Strynadka NCJ. The mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. In: Gotte M, Berghuis A, Matlashewski G, Wainberg M, Sheppard D. *Handbook of antimicrobial resistance.* New York, NY: Springer;2014. p1-22.
32. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159-66.
33. Hardisman. *Penelitian diagnostik dan prognostik.* Jakarta: Pranedamedia Group; 2021.
34. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34(4):385–92.
35. Alvarez-Wyssmann V, Reza MV, Martinez-Oliva D, Castañeda P. 1511. Utility of clinical scoring models in predicting community acquired urinary tract infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *escherichia coli* in a general hospital in mexico city. *Open Forum Infect Dis.* 2018 ;26: (5): p467–8.