



## Tatalaksana Urosepsis: Sebuah Tinjauan Sistematis

Muhammad Raihan Farrasky<sup>1</sup>, Etriyel MYH<sup>2</sup>, Rinal Effendi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

<sup>3</sup> Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang disebabkan kegagalan homeostatis oleh respons tubuh yang tidak teratur dalam menghadapi infeksi sehingga mengancam jiwa. Hal ini menjadi ancaman diakibatkan angka harapan hidup bertambah sehingga terjadi peningkatan komorbiditas. Urosepsis adalah sepsis yang terjadi akibat infeksi pada urogenital, berupa respons inflamasi sistemik yang merupakan sekuela dari infeksi pada traktus urinarius, sering terjadi sebagai komplikasi lanjutan obstruksi, tumor saluran kemih, maupun stenosis dari saluran kemih juga pada tindakan invasif.

**Objektif:** Kajian ini dilakukan untuk mengetahui tatalaksana dari kasus urosepsis.

**Metode:** Penelitian ini merupakan tinjauan literatur sistematis. Pencarian dilakukan melalui empat pangkalan data, yaitu *Pubmed*, *ScienceDirect*, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, dan *Turning Research Into Practice (TRIP)*. Masing-masing dari hasil penemuan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi diikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, yang disintesis dalam bentuk matriks data, yang sebelumnya telah dilakukan telaah kritis.

**Hasil:** Terdapat 18 jurnal artikel/studi kualitatif maupun kuantitatif yang termasuk dalam tinjauan literatur sistematis ini. Ditemukan bakteri patogen yang paling umum mendasari kasus urosepsis adalah bakteri gram negatif. Berdasarkan kegiatan tinjauan literatur sistematis, tatalaksana urosepsis memiliki tiga konsep pengobatan, yaitu terapi penggunaan antimikroba, terapi eliminasi serta spesifik, serta terapi tambahan.

**Kesimpulan:** Tatalaksana urosepsis sendiri masih terus berkembang dari tahun ke tahun, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut terutama pada studi dengan sifat kualitatif.

**Kata kunci:** urosepsis, tatalaksana, tinjauan literatur sistematis.

#### Abstract

**Background:** Sepsis is defined as organ dysfunction caused by homeostatic failure by the body's irregular response to life-threatening infections, this is a threat due to increased life expectancy resulting in increased comorbidity. Urosepsis is sepsis that occurs due to infection in the urogenital, in the form of a systemic inflammatory response which is a sequela of infection in the urinary tract, often occurs as a follow-up complication of obstruction, urinary tract tumors, and stenosis of the urinary tract as well as invasive measures.

**Objective:** This study was conducted to determine the management of urosepsis cases.

**Methods:** This study is a systematic literature review. The search was carried out through four databases, namely *Pubmed*, *ScienceDirect*, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, and *Turning Research Into Practice (TRIP)*. Each of the findings was selected based on inclusion and exclusion criteria followed by the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* guidelines, which synthesized in the form of a data matrix, which had previously been subjected to critical appraisal.

**Results:** There are 18 journal articles / studies which consist of qualitative and quantitative were included in this systematic literature review. Results found that the most common pathogens underlying urosepsis cases are gram-negative bacteria. Based on systematic literature review activities, urosepsis management has three treatment concepts, antimicrobial therapy, elimination and specific therapy, and additional therapy.

**Conclusion:** The management of urosepsis itself is still developing from year to year, so that further research is needed, especially in studies with qualitative methods.

**Keyword:** urosepsis, treatment, systematic review.

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Regimen terapi umum yang sudah dilakukan berdasarkan komplikasi dari kasus urosepsis.

**Apa yang ditambahkan pada studi ini?**

Perbaruan regimen terapi berdasarkan artikel urnal/studi tahun 2015-2020

**CORRESPONDING AUTHOR**

Phone: +6281563106930

E-mail: raihanfarrasky@gmail.com

**ARTICLE INFORMATION**Received: May 8<sup>th</sup>, 2021Revised: July 13<sup>rd</sup>, 2022Available online: August 28<sup>th</sup>, 2022**Pendahuluan**

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang disebabkan kegagalan homeostatis oleh respons tubuh yang tidak teratur dalam menghadapi infeksi sehingga mengancam jiwa, belakangan menjadi ancaman diakibatkan angka harapan hidup bertambah sehingga terjadi peningkatan komorbiditas.<sup>1</sup> Sepsis berupa respons inflamasi kompleks akibat pelepasan dari produksi patogen menyebabkan pelepasan masif dari mediator inflamasi berbentuk respons akut dari infeksi atau trauma yang tidak terkontrol dengan sifat mortalitas yang tinggi.<sup>2</sup> Hal ini terjadi karena belum adanya obat sepsis yang spesifik,<sup>3</sup> dan menjadi salah satu penyebab kematian utama pada pasien *non-cardiac intensive care*.<sup>2</sup> Sepsis juga belum memiliki biomarker yang spesifik.<sup>3</sup>

Klasifikasi dari sepsis awalnya dikenal dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsis, *severe sepsis*, lalu *septic shock* lalu diperbaharui pada tahun 2016 dikenal menjadi *sepsis* dan *septic shock*, untuk SIRS sendiri digunakan sebagai dugaan pada diagnosis dari infeksi, dan kini digantikan dengan *qSOFA* karena titik berat definisi baru dari sepsis adalah disfungsi organ akibat infeksi.<sup>1</sup>

Urosepsis adalah sepsis yang terjadi akibat infeksi pada urogenital,<sup>4</sup> berupa respons inflamasi sistemik yang merupakan sekuele dari infeksi pada traktus urinarius, sering terjadi sebagai komplikasi lanjutan obstruksi, tumor saluran kemih, maupun stenosis dari saluran kemih juga pada tindakan invasif seperti *ureteroscopy*.<sup>5</sup> Urosepsis juga bisa berakibat fatal terhadap terjadinya syok sepsis yang dapat berakibat kematian jika tidak terdiagnosis dengan cepat.<sup>6</sup>

Menggunakan ICD-97 kasus sepsis secara umum di Amerika Serikat pada tahun 1995-2000 ditemukan insidensi sebanyak 300 per 100,000 orang, memiliki estimasi sekitar 751.000 kasus dengan angka kematian yang cukup tinggi yaitu 28% dari keseluruhan kasus.<sup>3</sup> Berdasarkan *Intensive Care Unit (ICU)-based cohort studies* diperkirakan insidensi 38-100 kasus per 100,000

orang, dengan mortalitas 22%-55%, namun untuk data pada negara berkembang masih tergolong langka.<sup>7</sup> Menurut *National Centre for Health Statistics*, sepsis menempati nomor empat dari lima penyakit penyebab usia tua berada di rumah sakit, peningkatan mortalitas ini berbanding lurus dengan usia, begitu juga dengan lama perawatan karena kemungkinan infeksi nosokomial yang tinggi.<sup>9</sup> Pada pasien tua yang memiliki kecenderungan penggunaan kateter yang lama mengakibatkan ada peningkatan dari kasus *Urinary Tract Infection (UTI)* berujung pada peningkatan kasus urosepsis dengan kecenderungan empat kali lebih tinggi.<sup>10</sup>

Berdasarkan studi *retrospective* tahun 2010-2014 di *Medical Centre General Hospital Kobe City*, menyebutkan 80 pasien urosepsis dengan nilai *mean* usia 92 tahun (rentangan 83-95 tahun), lima di antaranya meninggal setelah rawat inap selama sebulan dengan empat di antaranya memiliki komorbid berupa *pyelonephritis* dan satu di antaranya *Empysematous Pyelonephritis*, serta ditemukan pula adanya kecenderungan peningkatan faktor risiko pada pasien tua yang memiliki kadar albumin serum yang rendah.<sup>11</sup>

Hasil studi deskriptif retrospektif di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014–November 2015 menyebutkan bahwa terdapat 35 orang di diagnosis dengan sepsis di ICU dengan tiga di antaranya menderita urosepsis dengan angka mortalitas yang meningkat sejalan dengan lama rawatan.<sup>13</sup>

Tingginya tingkat resistensi antimikroba pada pasien yang dirawat dengan urosepsis merupakan tantangan terbesar dalam peresepan antibiotik yang tepat. Sangat penting bahwa para pemberi resep mengikuti pedoman antibiotik lokal untuk pengobatan urosepsis dan sedang menyadari risiko kelompok pasien tertentu yang mengalami urosepsis akibat organisme MDR.<sup>14</sup> Pada pasien *uroolithiasis* sendiri seringkali diikuti oleh penyakit berupa *Urinary Tract Infection (UTI)*, hal ini diakibatkan bakteri pada stasis urine

menyebabkan terbentuknya batu infeksi yang memperburuk gejala, bisa terjadi urosepsis.<sup>15</sup>

*Urinary Tract Infection (UTI)* adalah respons patologis mikroba yang menyebabkan kolonisasi sekunder akut ataupun kronik pada tubuh memicu kejadian *pyelonephritis* dan berakhir dengan komplikasi urosepsis.<sup>16</sup>

Sepsis dalam urologi tetap menjadi situasi yang berbahaya, sehingga dibutuhkan kampanye mengenai *“Surviving Sepsis Guidelines”*, yang bertujuan untuk mengurangi kematian dalam beberapa tahun ke depan. Pengenalan dini dengan pengobatan yang tepat dipercaya dapat menurunkan kejadian kematian akibat gangguan saluran kemih.<sup>17</sup> Sejauh ini diketahui bahwa penggunaan antimikroba menjadi pengobatan utama dalam menghadapi urosepsis, diikuti dengan terapi cairan suportif, terapi spesifik, sertaterapi eliminasi.<sup>18</sup>

Meninjau *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3]* diterbitkan pada tahun 2016 menyebabkan banyak penelitian yang mencoba mengeluarkan regimen terapi terbaik.<sup>1</sup> Meninjau kurangnya data mengenai penanganan urosepsis di Indonesia, tingginya angka kejadian yang berbanding dengan angka harapan hidup yang semakin tinggi, tingginya biaya yang dihabiskan, belum adanya *guideline* spesifik urosepsis serta biomarker spesifik pasien urosepsis, hal ini menimbulkan keinginan peneliti untuk membahas tatalaksana terbaru kasus urosepsis melalui kajian tinjauan sistematis.

**Metode**

**Strategi Pencarian**

Artikel penelitian terkumpul dari empat pangkalan data, yaitu *Pubmed*, *ScienceDirect*, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, dan *Turning Research Into Practice (TRIP)* menggunakan pola *MeSH term* dengan sistem pencarian *Boolean operator*.(Lihat Tabel 1)

**Kriteria Eligibilitas**

Kriteria inklusi: menggunakan bahasa Inggris, diterbitkan periode tahun 2016-2020, artikel yang dipublikasikan terindeks *Scopus*, studi yang dilakukan pada manusia, studi yang dilakukan membahas tatalaksana terhadap urosepsis, tersedia *full text*. Sementara itu, kriteria eksklusi

ialah: artikel yang bukan merupakan artikel primer, dan studi yang dilakukan pada hewan.

**Penilaian Kualitas Studi dan Strategi Seleksi**

Penilaian dari sebuah metode penelitian menggunakan skala dari *QualSyst systematic review tool* yang juga digunakan pada studi yang bersifat kualitatif maupun kuantitatif. Penilaian pada studi yang bersifat kuantitatif berpusat pada 14 *item* yang memiliki nilai tertentu. Setiap pertanyaan yang tidak diterapkan dalam pada artikel/studi diberi tanda “n/a” pada kolom penilaian. Total skor dihitung dari penjumlahan skor seluruh item yang dinilai dibagi dengan total nilai maksimal (i.e.: 28 – (number of “n/a” x 2)). Penilaian pada studi yang bersifat kualitatif sendiri terdiri dari 10 pertanyaan yang terdiri dari 3 kolom dengan nilai 2 untuk “Yes”, 1 untuk “Partial”, serta 0 untuk “No”.<sup>19</sup>

Tabel 1. Kata Kunci

Kata Kunci	
<i>Pubmed</i>	("Sepsis" AND ("Urosepsis" OR "Urologic Sepsis")) AND ("Therapeutics" OR "Therapy" OR "Sepsis/drug therapy" OR "Treatments").
<i>ScienceDirect</i>	("Urosepsis" OR "Urologic Sepsis") AND ("Therapeutics" OR "Therapy" OR "Sepsis/drug therapy" OR "Treatments")
TRIP	("Sepsis" AND ("Urosepsis" OR "Urologic Sepsis")) AND ("Therapeutics" OR "Therapy" OR "Sepsis/drug therapy" OR "Treatments")
CENTRAL	("Sepsis" AND ("Urosepsis" OR "Urologic Sepsis")) AND ("Therapeutics" OR "Therapy" OR "Sepsis/drug therapy" OR "Treatments")

**Pertanyaan Penelitian (Research Question)**

Pertanyaan penelitian disusun dengan menggunakan rumus PICO, yaitu *Population, Intervention, Comparison, dan Outcome*. Rumus PICO umumnya digunakan pada penelitian yang bersifat kuantitatif pada umumnya. Dalam tinjauan sistematis ini, rumus PICO menjadi kerangka kerja yang berguna dalam membandingkan suatu penelitian atau paparan yang sudah ada sebelumnya.<sup>16</sup>

Tabel 2. Pertanyaan Penelitian

<b>(P) Population</b>	Pasien dengan urosepsis
<b>(I) Intervention</b>	Regimen terapi terbaru
<b>(C) Comparison</b>	Regimen terapi lama
<b>(O) Outcome</b>	Tatalaksana urosepsis terbaru

Berdasarkan rumus PICO di atas, didapatkan pertanyaan penelitian yang bisa dirumuskan adalah:

“Apakah regimen tatalaksana terbaru dari urosepsis?”

**Ekstraksi Data**

Data disintesis dan dianalisis secara kualitatif disusun ke dalam matriks penelitian berdasarkan studi, jenis penelitian, populasi, manifestasi, dan tatalaksana.

**Hasil**

**Hasil Pencarian Literatur**

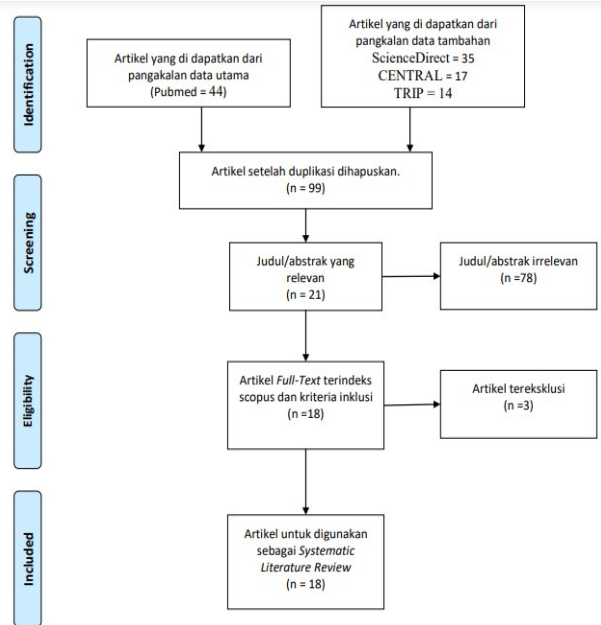
Seluruh pencarian berdasarkan studi yang relevan menghasilkan pencarian artikel berjumlah 569 dari empat pangkalan data, yaitu *Pubmed*, *ScienceDirect*, *CENTRAL*, dan *TRIP*. Pencarian pada masing-masing pangkalan data menggunakan *keyword* yang dilampirkan lalu ditambahkan *filter* yang terdapat di masing-masing pangkalan data. Hasil seluruh artikel lalu diekspor dalam bentuk format sitasi yang sudah ditentukan berupa *RIS Formatted File (.ris)*, *EndNote Imported File (.xml)*, atau *Pubmed NML (.nbib)* yang selanjutnya diimpor menuju aplikasi pengatur referensi, yaitu *EndNote X9 for Windows*, yang dilanjutkan dengan dilakukan pemeriksaan duplikasi dan skrining melalui judul serta abstrak maka jumlah artikel yang tersisa adalah 99 artikel jurnal.

Selanjutnya dilakukan skrining melalui judul (*title*), abstrak (*abstract*), bahasa (*language*), serta tahun publikasi (*year*). Artikel yang tersaring kemudian dinilai berdasarkan kriteria eligibilitas, yakni kriteria inklusi dan eksklusi. Apabila memenuhi kriteria inklusi dan tidak ditemui satupun kriteria eksklusi, artikel tersebut disimpan berbentuk *full text*, lalu mengeksklusi artikel yang seharusnya sudah dieksklusi dari tahapan sebelumnya. Artikel *full text* akan dinilai terkait relevansi hasil penelitiannya dengan topik tinjauan.

Hasil skrining ditemukan bersisa 18 artikel yang akan dilakukan ekstraksi dalam bentuk

matriks data dalam pembuatan sebuah tinjauan sistematis.an.

Penelitian dilakukan di 14 negara dan *multicentre* (Amerika Serikat, Inggris, Australia, Kroasia, Republik Rakyat Cina, Arab Saudi, India, Iran, Jepang, Irlandia, Chili, Israel, Italia, Yunani, serta dilakukan secara *multicentre* di 70 negara yang tidak disebutkan). Diikuti dengan total partisipan 3.418 Orang, dengan usia >18 tahun.



Gambar 1 PRISMA Flow Diagram

**Pembahasan**

**Penggunaan Antibiotik**

Bakteri gram negatif (Lihat Tabel 3.1), menjadi paling banyak menyebabkan urosepsis, bakteri gram negatif berkontribusi sekitar 75% (Tandoğdu, Z et al, 2016).<sup>21</sup> Berbeda dengan laporan dari keseluruhan sepsis menurut Moss, M et al, 2003, yang menunjukkan bakteri gram positif (52%) sebagai patogen utama diikuti oleh bakteri gram negatif (37%).<sup>22</sup> Antibiotik menjadi terapi definitif dalam menghadapi urosepsis. Pada urosepsis dengan etiologi berupa infeksi saluran kemih. Pemilihan jenis golongan antibiotik yang digunakan berdasarkan pola resistensi bakteri terhadap golongan antibiotik.<sup>23</sup> Salah satunya penggunaan imipenem<sup>24</sup> (golongan karbapenem) dalam studi *multicentre* di tujuh puluh negara memiliki nilai resistensi terendah yaitu sebesar 8%, sedangkan penggunaan *ampicillin/amoxicillin* seharusnya sudah mulai dihindari karena pola resistensi yang sangat tinggi (62%, p = 0,05).<sup>21</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, di mana penggunaan golongan karbapenem menjadi

satu- satunya laju resistensi dibawah 10%.<sup>25</sup> Penggunaan antibiotik profilaksis selain karbapenem memiliki kecenderungan urosepsis lebih tinggi (31,6% vs. 9,5%,  $p = 0,057$ ).<sup>26</sup> Menurut Ryan, James et al<sup>27</sup>, bahwa penggunaan *co-amoxiclav* (52%), memiliki pola resistensi tertinggi dibanding antibiotik yang lain, karena tingginya penggunaan, antibiotik dengan angka resistensi yang tinggi memiliki potensi menjadi urosepsis dengan *multi-drug resistant* (MDR), sehingga perlu dihindari.<sup>14</sup>

Bakteri gram negatif merupakan penyebab terbanyak urosepsis, terutama *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.<sup>28</sup> Sesuai dari riwayat tahun ke tahun, *E. coli* masih menjadi penyebab urosepsis terbanyak.<sup>29</sup> Beberapa kasus infeksi oleh bakteri *E. coli* dan *Klebsiella pneumoniae* sendiri memiliki *strain Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) yang lama rawat inapnya lebih lama dibanding *strain* Non-ESBL, (i.e.: *E.coli* +, 11 hari vs 7 hari,  $p = 0,003$ ), durasi tatalaksana yang lebih lama (14 hari vs 13 hari,  $p = 0,048$ ).<sup>14</sup> Dalam mencegah komplikasi lanjutan dari urosepsis yang diakibatkan ESBL, penggunaan antibiotik profilaksis golongan karbapenem<sup>30</sup> pada infeksi *E.coli* dengan ESBL lebih dianjurkan, karena antibiotik jenis lain (*piperacillin-tazobactam*, *cefepime*, *cefoperazone sulbactam*, *ceftazidime*) memiliki kecenderungan kejadian urosepsis lebih tinggi (31,6% vs. 9,5%,  $p = 0,057$ ).<sup>26</sup>

Pada kasus syok sepsis studi menjelaskan terdapat hampir 30% mengalami kematian<sup>14</sup>, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, yang menyebutkan bahwa syok sepsis pada urosepsis adalah komplikasi serius yang perlu diperhatikan, karena jumlah kematian yang hampir mencapai 30%.<sup>22</sup> Berdasarkan Shen, Jun et al<sup>24</sup>, pemilihan antibiotik setelah usaha stabilisasi dengan *antishock* serta *supporting therapy* yang dianjurkan adalah penggunaan generasi ketiga sefalosporin, atau generasi keempat *quinolone*, dan bisa juga digunakan golongan karbapenem seperti imipenem/ cilastatin.<sup>24</sup> Penggunaan antibiotik golongan *fluoroquinolone* (79,41%) vs Antibiotik lain (20,59%) (5,25% vs. 11,90%,  $P = 0,04$ ) menjadi pilihan terapi *suppressive post operative*.<sup>31</sup> Menurut Alkhateeb, Sultan et al<sup>28</sup>, penggunaan golongan kuinolon juga perlu diperhatikan, karena resistensi terhadap golongan semakin tinggi, terutama *ciprofloxacin*

mencapai (90,9%).<sup>28</sup>

Pendekatan ini sesuai karena *ceftazidime* dan *levofloxacin*, salah satu perawatan lini pertama yang direkomendasikan pada kasus urosepsis.<sup>32</sup> Kuinolon boleh menjadi pilihan pada pengobatan awal, sedangkan pilihan dalam menghadapi ESBL, karbapenem menjadi lini pertama.<sup>30</sup> Selain itu, penggunaan golongan sefalosporin sebagai terapi awal harus diperhatikan, berdasarkan Shimoni, Zvi et al<sup>33</sup>, 33,38% penggunaan terapi awal sefalosporin dalam kasus urosepsis, tidak memberikan perbaikan, dan disarankan untuk uji sensitivitas lalu diganti dengan antibiotik yang sensitif. Penggunaan sefalosporin golongan kedua maupun ketiga tetap boleh digunakan pada kondisi klinis pasien yang dinilai stabil, karena menurut penelitian ini, penggunaan sefalosporin tidak memiliki kaitan yang signifikan terhadap peningkatan kematian.<sup>33</sup>

Terapi kombinasi antibiotik boleh menjadi pilihan, menurut Tandoğdu, Zafer et al<sup>21</sup>, penggunaan *piperacillin/tazobactam* dengan *gentamicin* ( $p = 0,03$ ) memiliki pola resistensi terendah (24%).<sup>21</sup> Dalam *case report* yang ditangani oleh Bery, Amit et al<sup>34</sup>, ditemukan pasien dengan resistensi terhadap *piperacillin/tazobactam*, lalu peneliti mengganti antibiotik dengan regimen terapi *ceftriaxone*, *sulbactam*, dan EDTA sebanyak ({1000 mg + 500 mg + 37 mg} 1,5 gram, selama 12 jam), pasien merespons dengan baik setelah tiga hari, lalu terapi dilanjutkan hingga hari ke 14, dan pasien dipulangkan setelah hari ke 17. Namun, studi ini masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.<sup>34</sup>

Menurut Patil et al. Penggunaan kombinasi ini bisa diperhitungkan sebagai lini tatalaksana sebelum penggunaan karbapenem yang menjadi lini akhir dan memperpanjang penggunaan karbapenem untuk masa yang akan datang.<sup>35</sup> Studi yang dilakukan Paul, Mical et al<sup>36</sup>, untuk mencari terapi antibiotik kombinasi dalam menghadapi sepsis yang resisten karbapenem menyebutkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien yang menerima terapi colistin monoterapi dengan terapi kombinasi (colistin dan meropenem) untuk semua penyebab kematian setelah 14 hari (64/198 [32%] vs 70/208 [34%]) dan 28 hari (86 / 198 [43%] vs 94/208 [45%]), sehingga hal ini kurang dianjurkan.

Studi lain mengatakan bahwa penggunaan

kombinasi dengan gentamisin (4 – 6 mg/kg dosis tunggal IV) tidak memberikan hasil yang signifikan dalam terhadap lama rawatan (median = 5 hari)<sup>27</sup>. Hal in tidak menghasilkan kesimpulan yang sama dengan penelitian dasar pada negara yang sama, yang menyebutkan penggunaan 54% *strain* E. coli pada urine, sensitif terhadap penggunaan gentamisin.<sup>37</sup> Namun, terdapat catatan dari penggunaan gentamisin memiliki IV *treatment* lebih cepat pada pasien usia >70 tahun dibanding pada usia <70 tahun (40,2 jam vs 85,5 jam;  $p = 0,0074$ ), dan juga dibanding dengan yang tidak menerima gentamisin sebagai terapi utama (41,3 jam vs 89,8 jam;  $p = 0,0312$ ).<sup>27</sup>

### Terapi Spesifik serta Eliminasi

Terapi yang bersifat spesifik dan eliminasi adalah terapi tambahan dalam mencegah perburukan komplikasi berdasarkan etiologi dari urosepsis. Pada kasus batu saluran kemih, disebutkan bahwa tindakan *elective ureteroscopy* dalam 6-12 minggu *post ureteroscopy lithotripsy* dengan urosepsis, sebelumnya diikuti *emergency drainase* melalui *stent*, berdasarkan studi, beberapa pasien bisa pulang di hari yang sama (ASA  $\geq 3$ , dengan klinis yang baik).<sup>38</sup> Menurut Reyner et al. Secara keseluruhan, 10% pasien dengan syok sepsis pada traktus urinearius disebabkan oleh obstruksi urine, di mana 77% terkait dengan *urolithiasis*, sehingga perbaikan terhadap sumber obstruksi sangat penting.<sup>39</sup>

Penggunaan *polymyxin B-immobilized fiber* (PMX- DHP) juga berguna untuk mengeliminasi endotoksin di dalam darah dengan *nafamostat mesilate* sebagai antikoagulan (25 mg/jam) diberikan selama 2–6 jam setelah diagnosis syok sepsis ditegakkan dengan target tekanan sistolik 100 mmHg dalam dua jam, dan diperpanjang sampai enam jam jika belum tercapai. Hasil menunjukkan peningkatan signifikan *Mean Arterial Pressure* (MAP) yaitu dari hari ke 0 sebesar  $58,3 \pm 9,6$  mmHg menjadi  $93,6 \pm 14,8$  mmHg setelah PMX-DHP dimasukkan dan menjadi  $94,7 \pm 16,9$  mmHg dalam 24 jam pertama ( $p < 0,0001$ ), penurunan *SOFA score* yang signifikan ditunjukkan sesudah penggunaan PMX-DHP ( $10,5 \pm 2,2$  vs.  $8,9 \pm 2,3$ ,  $p = 0,0006$ ).<sup>40</sup> Takeyama et al. menunjukkan bahwa penggunaan PMX dalam 6 jam setelah terdiagnosis syok sepsis secara signifikan

mempersingkat durasi ventilator dan juga mengurangi kebutuhan indeks katekolamin.<sup>41</sup> Chihara et al. menunjukkan bahwa induksi awal PMX-DHP (dalam 8 jam setelah pemberian katekolamin) memberikan hasil yang menguntungkan dibandingkan induksi PMX-DHP yang terlambat (>8 jam).<sup>42</sup>

Selain itu drainase awal preoperatif selama >24 jam sebelum PCNL, dinyatakan efektif dalam mengurangi risiko urosepsis.<sup>26</sup> Meskipun belum ada ketetapan waktu dalam melakukan drainase awal, drainase awal dalam 2 hari terbukti mengurangi lama rawat inap di rumah sakit.<sup>43</sup> Dalam penentuan waktu drainase awal, tidak terdapat perbedaan signifikan, *early ureteroscopic treatment* (EUT) sama baiknya dengan *deferred ureteroscopic treatment* (DUT), namun ada catatan perbedaan antara perbandingan tersebut, bahwa terdapat perbedaan signifikan pada durasi penggunaan antibiotik pada EUT vs DUT (17,2 hari vs 19,92 hari,  $p = 0,04$ ) dan lama penggunaan kateter DJ *stent* (8,5 hari vs 18,38 hari,  $p = 0,0009$ ).<sup>44</sup>

Pada kasus *urothelial carcinoma* ketika pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi sudah dipercaya tidak memberikan hasil yang signifikan, skleroterapi dengan target menurunkan *urine output* untuk menurunkan risiko perburukan infeksi pada obstruktif urosepsis, diikuti embolisasi arteri renalis, disebutkan bisa menjadi pilihan dalam mengurangi perburukan urosepsis, dan meregresi karsinoma dalam lima bulan, namun studi masih harus diteliti lebih lanjut, karena baru pertama kali dilakukan.<sup>45</sup>

### Terapi Tambahan

Pemberian vitamin D sebanyak 300,000 U/cc intramuskular setiap 6 jam, kepada penderita urosepsis dapat dipertimbangkan. Hasil menunjukkan pada 24 jam pertama, pada denyut nadi tidak ada perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ), perubahan signifikan pada hari kedua dan ketiga, sedangkan *respiratory rate*, suhu tubuh tidak memiliki korelasi grup 2 (*control*) dan grup 1 (*case*) yang signifikan selama 3 hari survei, sedangkan untuk WBC sendiri pada awalnya tidak ada perbedaan signifikan ( $p = 0,359$ ), mengalami perbedaan signifikan pada jam ke 24, 48, dan 72 ( $p < 0,05$ ), untuk *Blood Urea Nitrogen* (BUN) jam ke 0 sendiri terdapat perbedaan signifikan

yaitu  $52,76 \pm 20,75$  dan  $45,88 \pm 12,28$  ( $p = 0,046$ ), hal ini semakin signifikan pada jam ke 24, 48, dan 72 ( $p < 0,05$ ), lalu kreatinin mengalami perbedaan signifikan pada jam ke 0 yaitu  $2,02 \pm 0,57$  dan  $2,30 \pm 0,7$  ( $p = 0,034$ ), dan semakin signifikan pada jam ke 0, 24, 48, dan 72 ( $p < 0,05$ ), lalu lama rawatan juga mengalami perbedaan signifikan yaitu  $5,44 \pm 0,86$  dan  $3,76 \pm 0,77$  hari ( $p = 0,001$ ). Berdasarkan penggunaan ini, vitamin D tidak memiliki efek samping, dan bisa dipertimbangkan.<sup>46</sup>

Menurut Segaert et al. vitamin D memiliki peranan dalam sistem kekebalan tubuh, vitamin D dapat mencegah pelepasan sitokin yang berlebihan dan mengaktifkan sistem kekebalan intrinsik.<sup>47</sup> Selain itu, menurut ICD-9, dari 568 pasien (16,8%) yang terdiagnosis dengan sepsis. Pasien dengan kadar vitamin D di bawah 15 ng/ml memiliki kecenderungan 6,1 kali lebih mungkin mengalami sepsis dibandingkan dengan mereka yang kadar vitamin D normal. Setiap peningkatan 5 ng/ml vitamin D mengurangi kemungkinan sepsis 4%.<sup>7</sup>

### Kelebihan dan Kekurangan Studi

Seluruh artikel/studi yang telah tercantum dalam tinjauan sistematis ini, sebagian besar menjelaskan tentang penggunaan antibiotik, lalu terapi spesifik dan eliminasi, serta terapi tambahan.

Namun, tinjauan sistematis ini juga tidak luput dengan kekurangan. Masih ada jurnal artikel/studi yang belum memiliki dasar penelitian, karena baru pertama kali dilakukan. Selain itu, terdapat 3 studi kualitatif dengan metode *case report* yang dikaji, memiliki studi klinis dasar yang kurang, sehingga diharapkan studi yang telah dilakukan mampu menjadi dasar penelitian lanjutan. Selain itu, terdapat 2 jurnal artikel/studi yang tidak mencantumkan jenis bakteri patogen yang ditemukan dalam penelitian. Terdapat beberapa studi yang tidak mencantumkan perbandingan jenis kelamin, *mean* usia dengan jelas, Serta tidak seluruh studi mencantumkan jumlah dosis obat, bentuk sediaan obat, serta cara pemakaian secara lengkap mengenai masing-masing dari jenis tatalaksana yang dilakukan.

### Simpulan

Berdasarkan tinjauan sistematis yang telah dilakukan, kesimpulan yang dapat ditarik bahwa, bakteri gram negatif merupakan bakteri patogen yang paling sering ditemukan pada kasus urosepsis, dengan presentasi terbanyak dimiliki oleh bakteri *E. coli* sebesar 50,8% dari seluruh kasus, selain itu meningkatnya laju resistensi antibiotik menjadi dasar utama pemilihan antibiotik dalam menangani kasus urosepsis, penggunaan antibiotik adalah terapi profilaksis, terapi empirik, serta terapi definitif dalam menghadapi komplikasi urosepsis, dengan golongan yang dianjurkan adalah golongan kuinolon sebagai terapi pengobatan awal, selanjutnya penggunaan golongan karbapenem menjadi pemilihan dalam menghadapi bakteri dengan *strain* ESBL, lalu penggunaan golongan generasi ketiga sefalosporin masih boleh digunakan karena penggunaannya dipercaya tidak meningkatkan angka kematian, selain itu terapi tambahan vitamin D, menjadi terapi tambahan baru yang bisa dipilih dalam tatalaksana urosepsis.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan kajian literatur sistematis ini.

### Daftar Pustaka

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis - Ursache, diagnose und therapie. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(49):837-847. doi: 10.3238/arztebl.2015.0837
3. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):581-614. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70112-X.
4. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol Spectr.* 2015;3(5):1-18. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0003-2012.
5. Scotland KB, Lo J, Grgic T, Lange D. Ureteral stent-associated infection and sepsis: pathogenesis and prevention: a review. *Biofouling.* 2019;35(1):117-127. doi: 10.1080/08927014.2018.1562549.
6. Liang X, Huang J, Xing M, et al. Risk factors and outcomes of urosepsis in patients with calculous

- pyonephrosis receiving surgical intervention: A single-center retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/s12871-019-0729-3
7. Organization WH. International classification of diseases : [9th] ninth revision, basic tabulation list with alphabetic index. World Health Organization. Published 1978. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39473>
  8. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016;37(2):165-179. doi:10.1016/j.ccm.2016.01.002
  9. De Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The epidemiology of sepsis in childhood. *Shock.* 2017;47(10):2-5. doi: 10.1097/SHK.0000000000000699.
  10. Yoshikawa TT, Reyes BJ, Ouslander JG. Sepsis in Older Adults in Long-Term Care Facilities: Challenges in Diagnosis and Management. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(11):2234-2239. doi: 10.1111/jgs.16194.
  11. Peach BC, Garvan GJ, Garvan CS, Cimiotti JP. Risk Factors for Urosepsis in Older Adults. *Gerontol Geriatr Med.* 2016;2:233372141663898. doi: 10.1177/2333721416638980
  12. Fukunaga A, Nishihara T, Kono Y, et al. Urosepsisによる死亡関連因子の検討[Risk Factors Mortality in Patients with Urosepsis]. *Hinyokika Kyo.* 2017;63(5):195-199. doi: 10.14989/ActaUrolJap\_63\_5\_195.
  13. Tambajong RN, Lalenoh DC, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manadoperiode Desember 2014 - November 2015. *e-Clinic.* 2016;4(1). doi: 10.35790/ecl.v4i1.11011
  14. Ryan J, McLornan L, O'Neill E. The impact of increasing antimicrobial resistance in the treatment of urosepsis. *Ir J Med Sci.* 2020;189(2):611-615. doi:10.1007/s11845-019-02118-0
  15. Yongzhi L, Shi Y, Jia L, Yili L, Xingwang Z, Xue G. Risk factors for urinary tract infection in patients with urolithiasis - Primary report of a single center cohort. *BMC Urol.* 2018;18(1):45. doi: 10.1186/s12894-018-0359-y.
  16. Scotland KB, Lange D. Prevention and management of urosepsis triggered by ureteroscopy. *Res Reports Urol.* 2018;10:43-49. doi: 10.2147/RRU.S128071
  17. Wagenlehner FME, Tandogdu Z, Johansen TEB. An update on classification and management of urosepsis. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):133-137. doi: 10.1097/MOU.0000000000000364.
  18. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. Optimal management of urosepsis from the urological perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(5):390-397. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.06.027.
  19. Kmet LM, Cook LS, Lee RC. *Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers from a Variety of Fields.*; 2004.
  20. Wimpenny K, Savin-Baden M, Cook C. A qualitative research synthesis examining the effectiveness of interventions used by occupational therapists in mental health. *Br J Occup Ther.* 2014;77(6):276-288. doi: 10.4276/030802214X14018723137959
  21. Tandogdu Z, Bartoletti R, Cai T, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol.* 2016;34(8):1193-1200. doi: 10.1007/s00345-015-1722-1.
  22. Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. Published online 2003:1546-1554.
  23. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes PD, Toussaint ND. Urinary Tract Infections in the First Year Post-Kidney Transplantation: Potential Benefits of Treating Asymptomatic Bacteriuria. *Transplant Proc.* 2017;49(9):2070-2075. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.07.008.
  24. Shen J, Sun F, Chen F min, Wu Z ping, Li S wen. Therapy and Prevention of Postoperative Urosepsis of Ureter Endoscopic Lithotripsy for "Non-infection." *Chinese Med Sci J.* 2016;31(1):49-53.
  25. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments : 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. Published online 2013.
  26. Zhao Z, Wu W, Zeng T, Wu X, Liu Y, Zeng G. The impact of nephrostomy drainage prior to minipercutaneous nephrolithotomy in patients with ESBL-positive Escherichia coli. *World J Urol.* 2021;39(1):239-246. doi: 10.1007/s00345-020-03155-6.
  27. Ryanto S, Wong M, Czarniak P, et al. The use of initial dosing of gentamicin in the management of pyelonephritis/urosepsis: A retrospective study. *PLoS One.* 2019;14(1):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0211094
  28. Alkhateeb SS, Alshammari NA, Alzughabi MA, Ghazwani YG, Alrabeeh KA, Albqami NM. The prevalence of urinary tract infection, or urosepsis following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in a subset of the Saudi population and patterns of susceptibility to fluoroquinolones. *Saudi Med J.* 2016;37(8):860-863. doi: 10.15537/smj.2016.8.15803.
  29. Rosenthal E. Epidemiologie von Septikämie-Erregern1 [Epidemiology of septicemia pathogens]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127(40):2435-2440. doi: 10.1055/s-2002-35463
  30. Jiang Y, Li J, Zhang Y, et al. Clinical Situations of Bacteriology and Prognosis in Patients with Urosepsis. *Biomed Res Int.* 2019;2019. doi: 10.1155/2019/3080827
  31. Ghoreifi A, Van Horn CM, Xu W, et al. Urinary tract infections following radical cystectomy with enhanced recovery protocol: A prospective study. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020;38(3):75.e9-75.e14. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.12.021.



32. Sccm A, Conference C, Philip R. Definitions for sepsis and organ failure and accplscm consensus conference. Published online 1992.
33. Shimoni Z, Salah M, Kasem A, Hermush V, Froom P. Bacterial Resistance to Cephalosporin Treatment in Elderly Stable Patients Hospitalized With a Urinary Tract Infection. *Am J Med Sci.* 2020;360(3):243-247. doi: 10.1016/j.amjms.2020.05.008.
34. Bery A, Sodhi C, Bhanot R. Successful management of urosepsis with ceftriaxone+sulbactam+EDTA: A case report of penem sparing approach. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(9):OD18-OD19. doi: 10.7860/JCDR/2017/29146.10661
35. Patil UN, Jambulingappa KL. A Combination Strategy of Ceftriaxone , Sulbactam and Disodium Edetate for the Treatment of Multi-Drug Resistant ( MDR ) Septicaemia : A Retrospective , Observational Study in Indian Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):29-32. doi: 10.7860/JCDR/2015/14129.6840.
36. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):391-400. doi:10.1016/S1473-3099(18)30099-9
37. Akinbowale OL, Peng H, Barton MD. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from aquaculture sources in Australia. *J Appl Microbiol.* 2006;100:1103-1113. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02812.x.
38. Pietropaolo A, Hendry J, Kyriakides R, et al. Outcomes of Elective Ureterscopy for Ureteric Stones in Patients with Prior Urosepsis and Emergency Drainage: Prospective Study over 5 yr from a Tertiary Endourology Centre. *Eur Urol Focus.* 2020;6(1):151-156. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.001.
39. Reyner K, Heffner AC, Karvetski CH. American Journal of Emergency Medicine Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *Am J Emerg Med.* 2016;34(4):2015-2017. doi: 10.1016/j.ajem.2015.12.068.
40. Suzuki Y, Kojika M, Sato H, Inoue Y, Endo S. Clinical Effects of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients With Septic Shock Caused by Urinary Tract Infection. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):80-85. doi: 10.1111/1744-9987.12746.
41. Takeyama N, H N, A H, et al. Time to Initiation of Treatment with Polymyxin B Cartridge Hemoperfusion in Septic Shock Patients. *Japan Sepsis Study Gr.* 2012;33(4):252-256. doi: 10.1159/000336341.
42. Chihara S, Masuda Y, Tatsumi H, Nakano K. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J Artif Organs.* 2016;20(1):71-75. doi: 10.1007/s10047-016-0922-9.
43. Nishiguchi S, Branch J, Suganami Y, Kitagawa I, Tokuda Y. Effectiveness of Early Ureteric Stenting for Urosepsis Associated with Urinary Tract Calculi. *Intern Med.* 2014; 53(19):2205-2210. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2617.
44. Astroza GM, Sarras M, Salvado JA, Majerson A, Neira R, Dominguez J. Early ureteroscopic treatment in patients with urosepsis associated with ureteral calculi is a safe approach. A pilot study. *Cent Eur J Urol.* 2019;72(2):163-168. doi: 10.5173/cej.2019.1890.
45. Brown N, Olayos E, Elmer S, Wong LM, Brooks DM, Jhamb A. Renal Embolization and Urothelial Sclerotherapy for Recurrent Obstructive Urosepsis and Intractable Haematuria from Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(3):467-471. doi: 10.1007/s00270-015-1184-2.
46. Jokar A, Ahmadi K, Taherinia A, Didgar F, Kazemi F, Bahramian M. The effects of injected Vitamin D on prognosis of patients with urosepsis. *Horm Metab Res.* 2018;50(5):383-388. doi: 10.1055/a-0595-7731.
47. Segaert S, Shear NH, Chiricozzi A, et al. Optimizing Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Corticosteroid and Vitamin D Analogue Fixed-Dose Combination Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):265-279. doi: 10.1007/s13555-017-0196-z.