

Peritonitis Bakterialis Spontan pada Pasien Sirosis Hepatik: Literatur Review

Ria Afifah¹, Risal Wintoko², Helmi Ismunandar³

¹Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Orthopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Infeksi bakteri merupakan komplikasi sirosis hati yang menyumbang 30% kematian pada bulan pertama dan 63% setelah tahun pertama. Infeksi bakteri tersering pada sirosis hati adalah peritonitis bakterial spontan. Diagnosis ditegakkan saat jumlah leukosit asites polimorfonuklear (PMN) >250 sel/mm³ dengan atau tanpa kultur positif atau positif kultur asites dengan PMN <250 sel/mm³. Salah satu penanda peritonitis bakterialis spontan adalah serum prokalsitonin. Prokalsitonin sebagai protein reaktan fase akut yang telah dipelajari pada pasien dengan PBS. Prokalsitonin serum spasiens peritonitis bakterialis spontan lebih tinggi dibanding dengan pasien dengan asites yang tidak terinfeksi. Secara signifikan lebih tinggi pada penderita PBS daripada asites steril. Kalsitonin terkait dengan jumlah peningkatan PMN pasien sirosis hepar dengan peritonitis bakterialis spontan. Tatalaksana peritonitis bakterialis spontan pada pasien sirosis hepar mempertimbangkan kecepatan dan ketepatan diagnosis serta stratifikasi pasien kandidat penerima albumin. Terapi antibiotik empiris harus dimulai segera setelah diagnosis peritonitis bakteri spontan dibuat untuk mengurangi perkembangan komplikasi dan meningkatkan kelangsungan hidup. Lini pertama antibiotik adalah sefalosporin generasi ketiga (cefotaxime atau ceftriaxone) atau piperacillintazobactam. Ceftolozane-tazobactam dan ceftazidimeavibactam telah dikembangkan untuk pasien resisten karbapenem.

Kata Kunci: Infeksi, peritonitis, sirosis

Spontaneous Bacterial Peritonitis in Hepatic Cirrhosis Patients: Literature Review

Abstract

Bacterial infection is a complication of liver cirrhosis which accounts for 30% of deaths in the first month and 63% after the first year. The most common bacterial infection in liver cirrhosis is spontaneous bacterial peritonitis. The diagnosis is made when the polymorphonuclear ascitic leukocyte count (PMN) is >250 cells/mm³ with or without positive culture or positive ascitic culture with PMN <250 cells/mm³. One of the markers of spontaneous bacterial peritonitis is serum procalcitonin. Procalcitonin as an acute phase reactant protein has been studied in patients with PBS. Serum procalcitonin in patients with spontaneous bacterial peritonitis was higher than in patients with uninfected ascites. Significantly higher in patients with PBS than in sterile ascites. Calcitonin is associated with an increased number of PMNs in cirrhotic liver patients with spontaneous bacterial peritonitis. Management of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis considers the speed and accuracy of diagnosis and stratification of patients who are candidates for albumin recipients. Empirical antibiotic therapy should be initiated as soon as the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis is made to reduce the development of complications and improve survival. First-line antibiotics are third-generation cephalosporins (cefotaxime or ceftriaxone) or piperacillintazobactam. Ceftolozane-tazobactam and ceftazidimeavibactam have been developed for carbapenem-resistant patients.

Keywords: Cirrhosis, infection, peritonitis

Korespondensi: Ria Afifah, alamat Jl. Bumi Manti I RT 04 Lingkungan 1 Kampung Baru, Kec. Labuhan Ratu, Bandar Lampung, hp 085156901059, e-mail: riaafifah1881@gmail.com

Pendahuluan

Infeksi bakteri merupakan komplikasi utama pasien sirosis. Infeksi bakteri meningkatkan empat kali lipat kemungkinan kematian pasien sirosis dekompensasi, sebanyak 30% kematian setelah bulan pertama dan 63% setelah tahun pertama.¹

Peritonitis bakterial spontan adalah infeksi bakteri yang paling sering pada pasien sirosis, diikuti infeksi saluran kemih, pneumonia, infeksi kulit dan jaringan lunak, serta bakteremia spontan.² Menurut *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, diagnosis PBS dibuat ketika adanya peningkatan jumlah leukosit asites

polimorfonuklear (PMN) ≥ 250 sel/mm³ atau pasien positif kultur cairan asites dengan PMN < 250 sel/mm³. PBS merupakan infeksi bakteri paling umum dari sirosis dan asites dengan perkiraan prevalensi 10-30%, dan menyumbang 4% dari kunjungan gawat darurat terkait sirosis.³

Isi

Pasien dengan peritonitis bakteri spontan datang dengan atau tanpa gejala. Demam, sakit perut, ileus, diare, perdarahan varises akut, dan perkembangan atau perburukan ensefalopati atau asites dapat terjadi pada presentasi atau selama perawatan. Peningkatan relatif jumlah leukosit merupakan tanda tidak langsung peritonitis bakteri spontan, karena pasien dengan hipersplenisme mungkin tidak mengalami leukositosis bahkan dalam kondisi inflamasi parah.⁴ Parasentesis diagnostik harus dilakukan segera, idealnya dalam waktu 6 jam setelah pasien masuk atau memburuk, dan sebelum memulai antibiotik.⁵

Diagnosis didasarkan pada parasentesis dengan jumlah leukosit polimorfonuklear (PMN) ≥ 250 /mm³ dalam cairan asites, dengan atau tanpa kultur asites positif dan tanpa adanya penyebab peritonitis lainnya. Kultur cairan asites positif pada 35% -65% peritonitis bakteri spontan, dengan isolasi mikroorganisme tunggal.³

Bakteriasites yang didefinisikan sebagai kultur asites positif dengan jumlah PMN < 250 /mm³, mewakili kolonisasi cairan asites sementara dan berpotensi reversibel. Karena sebagian besar pasien dengan bakteriasites akan secara spontan menyelesaikan infeksi, jika pasien tidak menunjukkan gejala, pengobatan tidak diperlukan. Kelompok pasien ini mungkin menjalani parasentesis lanjutan setelah 48 jam, dan jika jumlah leukosit PMN tetap ≤ 250 /mm³ dan hasil kultur negatif, episode dianggap terselesaikan. Jika jumlah PMN adalah ≥ 250 /mm³ dan/atau kultur asites tetap positif, pengobatan antibiotik harus dilakukan.⁵

Sebagian kecil pasien dengan sirosis dapat mengalami peritonitis bakterial sekunder. Peritonitis sekunder harus dicurigai pada pasien yang memiliki tanda atau gejala

lokal abdomen, organisme multipel pada kultur asites, jumlah neutrofil asites yang tinggi, atau peningkatan konsentrasi protein asites. Selain itu, harus dicurigai pasien peritonitis bakteri spontan yang menunjukkan respon pengobatan yang tidak adekuat. Pasien ini memerlukan pendekatan yang berbeda, termasuk konsultasi cepat dengan tim bedah.⁶

Standar baku emas untuk diagnosis PBS adalah jumlah PMN dalam cairan asites, tetapi parasentesis tidak selalu tersedia. Penanda laboratorium berguna untuk diagnosis dini PBS dan prediksi awal respon terhadap pengobatan awal karena kurangnya respon merupakan prediktor kematian PBS. TNF- α dan interleukin-6 secara signifikan lebih tinggi pada cairan asites pasien dengan PBS dibandingkan dengan asites steril, dan peningkatan sitokin proinflamasi tersebut dikaitkan dengan gangguan ginjal yang diperumit oleh PBS dan dengan mortalitas. Konsentrasi laktoferin juga lebih tinggi pada pasien PBS dibandingkan dengan asites steril, dan tingkat laktoferin dalam cairan asites telah menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis PBS. Waktu optimal uji laktoferin belum jelas, dan kit uji diagnostik tidak tersedia secara komersial.

Prokalsitonin, suatu prohormon kalsitonin yang disintesis di sel C kelenjar tiroid merupakan protein reaktan fase akut yang telah dipelajari pada pasien dengan PBS. Prokalsitonin serum secara signifikan lebih tinggi pada penderita PBS daripada asites steril, yang mendukung penggunaan serum prokalsitonin sebagai marker SBP. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yang, et.al⁷ dari 339 pasien dengan sirosis hepatic disertai PBS, disimpulkan bahwa prokalsitonin serum adalah penanda yang relatif sensitif dan spesifik untuk diagnosis PBS. Penelitian tersebut melaporkan bahwa prokalsitonin serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien sirosis dengan PBS kultur positif dibandingkan dengan *culture-negative neutrocytic asites*.⁸

Kalprotektin adalah protein pengikat kalsium dan seng dengan fungsi antimikroba dan antiproliferatif. kalprotektin cairan asites berkorelasi dengan jumlah PMN dan dapat digunakan untuk memprediksi jumlah sel ≥ 250 sel/mm³, sebagai standar diagnosis PBS.

Kalprotektin secara signifikan lebih tinggi pada pasien sirosis dengan PBS dibandingkan dengan yang tidak PBS⁹. Lutzdkk[47]telah menunjukkan bahwa rasio kalprotektin terhadap protein total dalam cairan asites adalah penanda diagnostik yang lebih baik dari PBS dibandingkan kalprotektin saja dan bahwa rasio yang tinggi secara independen terkait dengan mortalitas dalam 30 hari.

Penatalaksanaan peritonitis bakterial spontan didasarkan pada tiga aspek. Pertama, diagnosis cepat sangat penting untuk memulai terapi antibiotik empiris dengan mempertimbangkan bakteriologi lokal. Kedua, stratifikasi pasien adalah kunci untuk mengidentifikasi kandidat yang harus menerima albumin intravena dengan tujuan mengurangi risiko cedera ginjal akut dan kematian. Setelah resolusi infeksi terjadi, profilaksis seumur hidup adalah hal yang wajib. Semua pasien dengan peritonitis bakterial spontan harus dievaluasi untuk transplantasi hati, kecuali jika ditemukan kontraindikasi mayor yang jelas.⁵

Terapi antibiotik empiris harus dimulai segera setelah diagnosis peritonitis bakterial spontan dibuat untuk mengurangi perkembangan komplikasi dan meningkatkan kelangsungan hidup.⁶ Pilihan pengobatan antibiotik empiris harus mempertimbangkan riwayat infeksi bakteri pada pasien, termasuk isolat bakteri sebelumnya dan jenis antibiotik yang digunakan, lokasi infeksi diperoleh (rawat jalan, terkait pelayanan kesehatan atau nosokomial), tingkat keparahan infeksi, dan profil resistensi bakteri lokal.¹⁰

Secara historis, sefalosporin generasi ketiga adalah pilihan pengobatan lini pertama peritonitis bakterial spontan karena keunggulannya dalam uji coba terkontrol acak dengan nefrotoksitas minimal bila dibandingkan dengan antibiotik yang lain. Namun, perubahan bakteriologi peritonitis bakterial spontan selama beberapa tahun terakhir menantang rekomendasi ini.¹¹ Rekomendasi universal tidak akan cocok untuk semua wilayah, dan bahwa setiap negara harus menyesuaikan rekomendasi global dengan bakteriologinya. Pedoman Eropa tentang pengobatan antibiotik infeksi bakteri pada pasien dengan sirosis ditunjukkan pada **Tabel**

1. Kepatuhan terhadap rekomendasi ini terbukti terkait dengan hasil yang lebih baik pada pasien dengan sirosis dengan infeksi bakteri.⁶

Tabel 1. Ringkasan rekomendasi pengobatan antibiotik empiris peritonitis bakterial spontan menurut pedoman Asosiasi Eropa untuk Penelitian Hepar

| Jenis Infeksi | Regimen Antibiotik Empiris |
|--|--|
| Didapat dari Komunitas ^a | Sefalosporin generasi ketiga atau piperasilin-tazobactam |
| Terkait Pelayanan Kesehatan ^b | A) Piperacillin-tazobactam pada pasien tanpa sepsis dan di daerah dengan prevalensi bakteri resisten multidrug yang rendah. B) Pertimbangkan pengobatan sebagai nosokomial jika prevalensi tinggi bakteri resisten multiobat atau sepsis. |
| Nosokomial ^c | Karbapenem sendiri atau dengan daptomycin, vancomycin, atau linezolid jika prevalensi tinggi bakteri multidrugresistant, bakteri gram positif atau sepsis |

Catatan: Data dari Asosiasi Eropa untuk Penelitian Hepar.⁵ a. Infeksi didiagnosis pada saat masuk atau dalam 48 jam pertama pada pasien yang tidak memenuhi kriteria infeksi terkait perawatan kesehatan. b. Infeksi didiagnosis pada saat masuk atau dalam 48 jam pertama pada pasien yang dalam 90 hari sebelumnya melakukan kontak dengan rumah sakit (dialisis, parasentesis, endoskopi, dll). c. Infeksi yang didiagnosis pada pasien rawat inap setelah 48 jam, atau infeksi yang didiagnosis saat masuk atau dalam 48 jam pertama pada pasien yang telah dirawat di rumah sakit setidaknya selama 2 hari dalam 90 hari terakhir.

Pendekatan saat ini merekomendasikan sefalosporin generasi ketiga (cefotaxime atau ceftriaxone) atau piperacillintazobactam sebagai lini pertama untuk peritonitis bakterial spontan yang didapat dari komunitas. Meropenem dikombinasikan dengan glikopeptida atau daptomycin disarankan sebagai pendekatan utama untuk peritonitis bakterial spontan terkait pelayanan kesehatan atau pada infeksi berat daerah dengan prevalensi tinggi organisme resistan berbagai jenis obat, dan untuk peritonitis bakterial spontan nosokomial pada umumnya.

Meningkatnya penggunaan karbapenem menyebabkan bakteri resisten terhadap karbapenem. Antibiotik baru seperti ceftolozane-tazobactam dan ceftazidime-avibactam telah dikembangkan. Antibiotik ini menjanjikan pengobatan spesies yang resisten terhadap karbapenem, bakteri gram negatif penghasil beta laktamase spektrum luas, dan resisten multi-obat.

Jika pengobatan antibiotik tepat diterapkan, peritonitis bakteri spontan dapat sembuh pada 90% pasien. Secara umum, perawatan 5-7 hari direkomendasikan, telah terbukti sama efektifnya dengan perawatan yang lebih lama. Respon adekuat pada peritonitis bakteri spontan ditunjukkan dengan parasentesis lanjutan setelah 48 jam dimulainya pengobatan antibiotik empiris. Hasilnya menunjukkan penurunan jumlah neutrofil minimal 25% dan kultur asites negatif.⁵ Selain itu, kegagalan pengobatan harus dicurigai jika kondisi pasien memburuk. Dalam keadaan ini, infeksi oleh bakteri resisten atau peritonitis bakteri sekunder harus dicurigai dan strategi terapi baru harus dipertimbangkan.

Pedoman pengobatan terbaru pada pengelolaan infeksi pasien dengan sirosis tidak termasuk rekomendasi untuk pengobatan peritonitis jamur spontan. Dalam sebagian besar laporan kasus dan rangkaian kasus, echinocandin disarankan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien ini.¹²

Daftar Pustaka

1. Shizuma, T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J. Hepatol.* 2018;10(2):254–266.
2. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the “Global study”. *Digestive and Liver Disease.* 2018;50(1):2–3.
3. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World Journal of Hepatology.* 2017;9(30):1166–1175.
4. Piano S, Morando F, & Angeli P. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis and Ascites. 2018;2(1):559–575.
5. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2019;69(2):406–460.
6. Piano, S., Brocca, A., Mareso, S. & Angeli, P. Infections complicating cirrhosis. *Liver International.* 2018;38(4):126–133.
7. Yang Y, Li L, Qu C, Zeng B, Liang S, Luo Z, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin for spontaneous bacterial peritonitis due to end-stage liver disease: A meta-analysis. *Medical (United States).* 2017;94(49):1–8.
8. Wu H, Chen L, Sun Y, Meng C & Hou W. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2018;32(6):1484–1488.
9. Josifovikj FL, Stardelova KG, Todorovska B, Dimitrova MG, Joksimovikj N, Andreevski V, et al. Diagnostic Potential of Calprotectin for Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients With liver Cirrhosis and Ascites. *Prilozi.* 2021;42(3):97–106.
10. Lutz P, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *European Journal of Clinical Investigation.* 2017;47(1):44–52.
11. Fernández J, Bert F & Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *Journal of Hepatology.* 2017; 65(5):1043–1054.
12. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *Journal of Hepatology.* 2017;64(3):717–735.

