

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sepsis

1. Definisi Sepsis

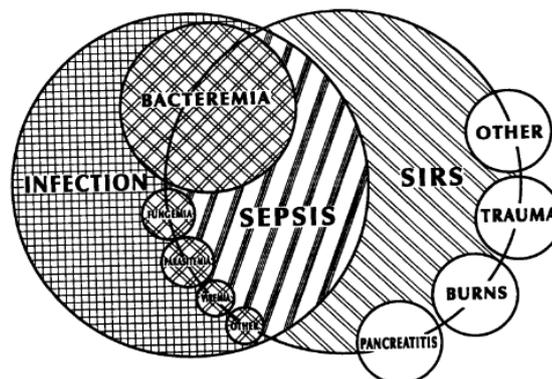
Sepsis merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh respon sistemik tubuh terhadap infeksi. (Hidayati *et al.* 2016). *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *the Society for Critical Care Medicine* (SCCM) *Consensus Conference on Standardized Definition of Sepsis* telah mempublikasikan suatu konsensus dengan definisi dan kriteria diagnosis baru untuk sepsis dan keadaan-keadaan yang berkaitan. ACCP / SCCM mengeluarkan suatu konsensus bahwa sindrom ini merupakan suatu kelanjutan dari inflamasi yang memburuk dimulai dari *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) menjadi sepsis, sepsis berat dan syok septik (Ivan 2018). Pengertian yang seragam tentang sepsis serta gejalanya, berdasarkan gejala klinis umum seperti perubahan suhu tubuh, takikardia, takipnea, dan abnormalitas sel darah. Sepsis (keracunan pada darah) adalah kondisi klinis akut dan serius yang muncul sebagai akibat adanya mikroorganisme patogen atau toksinnya mengalir dalam darah (Tambajong *et al.* 2016).

Menurut Birken (2014) secara definisi sepsis dibagi menjadi beberapa kondisi yaitu bakterimia atau fungemia, infeksi, SIRS, sepsis, sepsis berat, syok sepsis, dan *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). SIRS merupakan suatu respon peradangan sistemik untuk berbagai infeksi dan kondisi tidak menular. Dikatakan mengalami SIRS jika ditemukan lebih dari satu tanda berikut (Levy *et al.* 2003): temperatur tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$, denyut jantung $>90/\text{menit}$, frekuensi napas $>20x/\text{menit}$, dan jumlah sel darah putih $>12.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$ atau $<4000 \text{ sel}/\mu\text{L}$.

Sepsis berat ditandai dengan difungsi organ akut sedangkan syok septik adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik dengan resusitasi cairan (Dellinger *et al.* 2012). Syok sepsis adalah sepsis berat dengan komplikasi kegagalan sirkulasi akut yang ditandai dengan hipotensi arteri secara terus-

menerus, meskipun volum resitasi cukup, dan sebab lainnya yang tidak dapat dijelaskan (Bunsalindo dan MacArthur 2015). Hipotensi (tekanan darah sistolik arteri) pada syok sepsis < 90 mmHg atau 40 mmHg kurang dari tekanan darah normal pasien untuk sekurangnya 1 jam meskipun telah dilakukan resusitasi cairan adekuat; atau memerlukan vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg atau MAP ≥ 70 mmHg. MODS adalah adanya fungsi organ yang berubah pada pasien sakit parah sehingga homeostasis tidak dapat dipertahankan tanpa intervensi. Biasanya MODS didiagnosis hanya pada pasien dengan sepsis, tetapi juga dapat berkembang sebagai efek dari faktor lain yang terdiri dari bahan kimia dan keracunan obat (Drożdż *et al.* 2007).

The American College of Chest Physicians (ACCP) dan *the Society for Critical Care Medicine* (SCCM) menggambarkan sepsi seperti gambar 1



Gambar 1. Hubungan antara SIRS, sepsis, dan infeksi
(Sumber: Isnaini 2014)

2. Epidemiologi Sepsis

Insiden sepsis mengalami peningkatan dengan angka kematian yang terus bertambah. Sepsis menjadi penyebab kematian ke-10 di Amerika Serikat saat ini. Insiden sepsis semakin meningkat seiring dengan peningkatan usia. Setiap tahun diperkirakan 400.000-500.000 pasien mengalami sepsis di Eropa dan Amerika Serikat (Kurniawan *et al.* 2017). *National Center for Health Statistics* (NCHS) memperkirakan, berdasarkan bukti registrasi pasien di rumah sakit Amerika Serikat dengan sepsis meningkat dari 621.000 pasien di tahun 2000 menjadi 1.141.000 di tahun 2008 (Elixhauser 2011). Data di Amerika Serikat menunjukkan

pada tahun 1979 tercatat 164.000 kasus sepsis, sedangkan pada tahun 2000 tercatat 600.000 kasus sehingga terjadi peningkatan insiden pertahun 8,7%. Kasus sepsis di Selandia Baru dan Australia, sebanyak 101.064 pasien didiagnosis menderita sepsis dalam periode 12 tahun, dari jumlah tersebut, 24.255 meninggal, menghasilkan angka kematian 24% (Wylie dan Goodson 2016).

Penelitian yang dilakukan di rumah sakit pendidikan Yogyakarta, sebanyak 631 kasus sepsis pada tahun 2007, dengan angka mortalitas sebesar 48,96% (Pradipta 2009). Kejadian sepsis di Rumah Sakit Dr. Sutomo ialah penderita yang jatuh dalam keadaan sepsis berat sebesar 27,08%, syok septik sebesar 14,58%, sedangkan 58,33% sisanya jatuh dalam keadaan sepsis. Kejadian sepsis ICU RSUP Prof. Dr.R.D. Kandou di Manado pada tahun 2016 diperoleh bahwa penderita sepsis didominasi oleh usia tua dengan angka kematian sepsis yang sangat tinggi yaitu 65,7% (Tambajong *et al.* 2016).

3. Etiologi Sepsis

Etiologi sepsis adalah mikroorganisme berupa bakteri, fungi, parasit dan virus. Sepsis dapat disebabkan oleh infeksi bakteri Gram negatif 70% (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. Colli*, *Proteus*, *Neisseria*), infeksi bakteri Gram positif 20-40% (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*), virus 23% (*Dengue haemorrhagic fever*, *Herpes virus*), protozoa (*Malaria falciparum*), dan jamur (Tambajong *et al.* 2016). Dalam penelitian terbaru, 47%-55% kasus sepsis disebabkan gram positif, sementara gram negatif mencapai 38-51%. *Escherichia coli* merupakan patogen gram negatif yang paling umum di masyarakat dan infeksi nosokomial, spesies *Klebsiella*, dan *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen gram negatif yang paling sering terisolasi pada sepsis.

Tempat infeksi yang paling sering menyebabkan sepsis adalah saluran pernapasan (39% -50%), saluran kemih (5% -37%), dan ruang intra-abdomen (8% -16%) (Dipiro *et al.* 2015). Infeksi ini terjadi sebanyak setengah dari kasus sepsis yang pernah ada. Sepsis juga disebabkan oleh infeksi pada saluran urin dan intra abdominal. Pada pasien dengan kerusakan organ akut merupakan sumber infeksi,

seperti pasien dengan infeksi saluran pernapasan yang memiliki risiko tinggi pada kerusakan organ pernapasan (Martin 2012).

Tabel 1 menunjukkan spesies bakteri patogen penyebab sepsis

Tabel 1. Bakteri Patogen Penyebab Sepsis

Gram Negatif	Gram Positif
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	Alpha and beta-haemolytic streptococci
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Serratia</i> spp.	
<i>Proteus</i> spp.	
<i>Bacteroides fragilis</i> (anaerobe)	

Sumber: Edwards 2001

4. Patofisiologi Sepsis

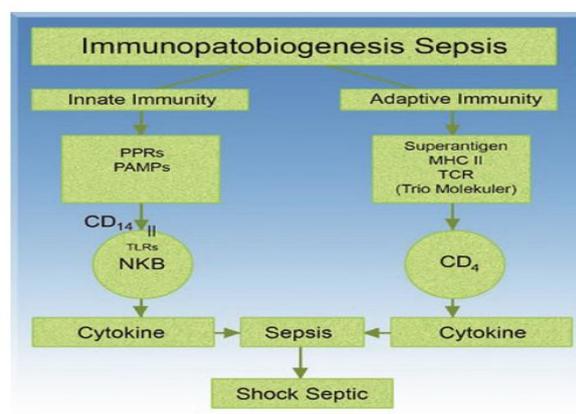
Sepsis tidak hanya disebabkan oleh gram negatif, tetapi juga oleh gram positif yang menghasilkan eksotoksin. Eksotoksin, virus, dan parasit dapat menjadi superantigen setelah fagosit oleh monosit atau makrofag sebagai Antigen Processing Cell. Antigen ini membawa polipeptida spesifik yang dihasilkan dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Antigen yang membawa kelas II peptida MHC akan berikatan dengan CD4 + (limfosit Th1 dan Th2) di bawah mediasi TCR (T-Cell Receptor).

Sebagai upaya tubuh untuk bereaksi terhadap sepsis, limfosit T akan mengeluarkan zat dari T helper 1 (TH1) sebagai modulator immuno, yaitu IFN- γ , IL-2 dan MCSF (*Macrophage colony stimulating factor*). Lymphocyte Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. IFN- γ akan menstimulasi makrofag untuk mensekresi IL-1 β dan TNF- α . IFN- γ , IL-1 β dan TNF- α yang merupakan sitokin pro-inflamasi, sehingga pada kondisi sepsis ada peningkatan kadar IL-1 β dan TNF- α serum. Menurut beberapa penelitian, selama terjadinya sepsis, tingkat IL-1 β dan TNF- α berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Namun, tampaknya sitokin IL-2 dan TNF- α bukan hanya respons terhadap sepsis, tetapi juga dapat merusak endotel pembuluh darah yang penyebabnya masih belum diketahui. IL-1 β sebagai regulator immuno utama juga berdampak pada sel endotel, termasuk pembentukan prostaglandin E2 (PG-E2) dan menstimulasi ekspresi molekul adhesi antar-1 (ICAM-1). Kehadiran ICAM1 menyebabkan neutrofil, yang telah tersensitisasi oleh *Granulocyte-Macrophage Colony*

Stimulating Factor (GM-CSF), lebih mudah untuk dipatuhi. Interaksi antara endotel dan neutrofil terdiri dari tiga langkah, yaitu:

1. Endotel neutrofil yang diekskresikan, P dan Eselectin, dan L-selectin mengikat ke ligan masing-masing.
2. Kepatuhan dan aktivasi neutrofil yang mengikat integrin CD-11 atau CD-18, yang menempelkan neutrofil ke endotel dengan molekul adhesi yang disekresikan oleh endotelium.
3. Langkah ini sangat penting. Transmigrasi neutrofil dalam menembus dinding endotel.

Neutrofil, yang dipatuhi endothelia, akan mengeluarkan lisozim yang akan menyebabkan lisis pada dinding endotel, dan membuat endotelium terbuka. Neutrofil juga akan membawa superoksida, yang dikategorikan sebagai radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMP. Sebagai hasil dari proses, endotelia menjadi nekrosis, yang kemudian akan menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan pembuluh darah endotel akan menyebabkan kebocoran vaskular yang menciptakan kerusakan pada beberapa organ. Hal ini sesuai dengan pendapat Bone bahwa disfungsi organ multipel bukan disebabkan oleh infeksi, daripada sebagai penyebab peradangan sistemik dengan sitokin sebagai mediator. Argumentasi didukung oleh Cohen, yang menyatakan bahwa disfungsi beberapa organ disebabkan oleh trombosis dan koagulasi pada pembuluh darah kecil yang pada gilirannya menyebabkan syok septik yang berakhir dengan kematian (Hermawan 2009).



Gambar 2. Patofisiologi Sepsis
(Guntur 2005)

5. Gejala Klinik Sepsis

Gejala klinis sepsis tidak spesifik, biasanya didahului oleh tanda-tanda sepsis non spesifik, meliputi demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah atau kebingungan. Gejala tersebut tidak khusus untuk infeksi dan dapat dijumpai pada banyak macam kondisi inflamasi noninfeksius. Sumber infeksi merupakan determinan penting untuk terjadinya berat dan tidaknya gejala-gejala sepsis. Gejala sepsis tersebut akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut, penderita diabetes, kanker, gagal organ utama, dan pasien dengan granulositopenia (Hermawan 2014). Perkembangan sepsis yang tidak terkontrol menyebabkan disfungsi organ, yang mungkin termasuk oliguria, ketidakstabilan hemodinamik dengan hipotensi atau syok, asidosis laktik, hiperglikemia atau hipoglikemia, kemungkinan leukopenia, DIC, trombositopenia, ARDS, GI (gastrointestinal) hemorhage, atau koma (Dipiro *et al.* 2015).

6. Diagnosis Sepsis

Pada pasien sepsis perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang dalam menegakkan diagnosis. Apabila pasien mengalami penurunan kesadaran, sebelum evaluasi diagnostik dimulai, lakukan penilaian awal dari pasien yang sakit perhatikan jalan nafas (perlu untuk intubasi), pernapasan (laju pernafasan, gangguan pernapasan, denyut nadi), sirkulasi (denyut jantung, tekanan darah, tekanan vena jugularis, perfusi kulit), dan inisiasi cepat resusitasi (Russell 2012). Kemudian dilakukan anamnesis riwayat penyakit dan juga beberapa pemeriksaan fisik untuk mencari etiologi sepsis (Shapiro *et al.* 2010).

Uji pemeriksaan pada *Complete Blood Count* (CBC), dapat dilihat gambaran koagulasi, glukosa, urea darah, nitrogen, kreatinin, elektrolit, uji fungsi hati, kadar asam laktat, gas darah arteri (GDA), elektrokardiogram dan ronsen dada. *Complete Blood Count* juga perlu dilakukan dengan pemeriksaan biakan darah (pada biakan darah harus diperoleh dalam periode 24 jam), sputum, urin dan tempat lain yang terinfeksi. Pemeriksaan laboratorium lain yang dapat digunakan adalah foto ronsen abdomen, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *CT Scanning*, ekokardiografi dan lumbar puncture (Guntur 2010).

Studi laboratorium ini direkomendasikan pada pasien yang dicurigai sindrom sepsis:

1. Dua kultur darah, kultur urin, dan kultur dahak jika pasien memiliki kelainan X-ray dada
2. Hitung darah lengkap dengan diferensial dan trombosit
3. Studi koagulasi untuk memasukkan rasio normalisasi internasional, fibrinogen, dan D-dimer atau produk split fibrin
4. Gas darah dan panel metabolic (Ramphal 2007).

Kriteria diagnostik pada pasien sepsis, sepsis berat dan syok sepsis dapat dilihat di Tabel. 2 berikut ini

Tabel 2. Kriteria diagnostik untuk sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis

Sepsis (infeksi yang dicurigai ≥ 1 dari kriteria diagnostik di bawah ini)	
Variabel Umum	
	Demam (suhu inti, $> 38,3^{\circ} \text{C}$)
	Hipotermia (suhu inti, $< 36^{\circ} \text{C}$)
	Denyut jantung yang meningkat (> 90 denyut per menit atau > 2 SD di atas batas atas kisaran normal untuk usia)
	Tachypnea
	Status mental berubah
	Substema substansial atau keseimbangan cairan positif (> 20 ml / kg berat badan selama periode 24-jam)
	Hiperglikemia (glukosa plasma, > 120 mg / dl [$6,7$ mmol / liter]) tanpa adanya diabetes
Variabel Inflamasi	
	Leukositosis (jumlah sel darah putih, $> 12.000 / \text{mm}^3$)
	Leukopenia (jumlah sel darah putih, $< 4000 / \text{mm}^3$) Jumlah sel darah putih normal dengan $> 10\%$ bentuk belum matang
	Peningkatan protein C-reaktif plasma (> 2 SD di atas batas atas kisaran normal)
	Peningkatan procalcitonin plasma (> 2 SD di atas batas atas kisaran normal)
Variabel Hemodinamik	
	Hipotensi arteri (tekanan sistolik, < 90 mm Hg; tekanan arteri rata-rata < 70 mm Hg; atau penurunan tekanan sistolik > 40 mm Hg pada dewasa atau > 2 SD di bawah batas bawah kisaran normal untuk usia)
	Peningkatan saturasi oksigen vena campuran ($> 70\%$)
	Peningkatan indeks jantung ($> 3,5$ liter / menit / meter persegi luas permukaan tubuh)
Variabel Disfungsi Organ	
	Hipoksemia arterial (rasio tekanan parsial oksigen arteri terhadap fraksi oksigen inspirasi, < 300)
	Oliguria akut (output urin, $< 0,5$ ml / kg / jam atau 45 ml / jam selama minimal 2 jam)
	Peningkatan kadar kreatinin $> 0,5$ mg / dl (> 44 μmol / liter)
	Kelainan koagulasi (rasio normalisasi internasional, $> 1,5$; atau waktu parsial-tromboplastin aktif, > 60 detik)
	Ileus paralitik (tidak ada suara usus)
	Trombositopenia (jumlah trombosit, $< 100.000 / \text{mm}^3$)
	Hiperbilirubinemia (plasma total bilirubin, > 4 mg / dl [68 μmol / liter])
Sepsis berat (sepsis dengan disfungsi organ)	
Syok septik (sepsis dengan hipotensi [refraktori cairan intravena] atau hiperlaktatemia)	

Sumber: Levy *et al.* 2003

7. Penatalaksanaan Sepsis

Pengobatan yang sekaligus berfungsi sebagai golongan untuk menjalani perawatan sepsis adalah sebagai berikut: tepat waktu diagnosis dan identifikasi kelompok patogen, cepat eliminasi sumber infeksi, awal merupakan inisiasi dari terapi antimikrobal, gangguan urutan patogen yang mengarah ke septik shock, dan jauh dari organ kegagalan (Dipiro *et al.* 2015).

Menurut Wright (2013) pengobatan untuk sepsis terdiri dari upaya segera untuk menstabilkan pasien diikuti dengan mengidentifikasi penyebab yang mendasari dan merumuskan rencana perawatan untuk kondisi tertentu. Pedoman telah dikembangkan untuk pengobatan sepsis yang melibatkan tiga komponen utama:

7.1 Terapi awal yang diarahkan pada tujuan dan resusitasi awal.

Pedoman menyarankan bahwa penurunan mortalitas pada sepsis dapat terjadi dengan kombinasi terapi suportif sekuensial (bersama dengan terapi antimikroba yang sesuai) yang diarahkan pada langkah-langkah berikut:

7.1.1 Resusitasi cairan awal. Tujuan terapi harus mencakup hal-hal berikut; pertahankan tekanan vena sentral (CVP) 8-12 mmHg. Pasien dengan riwayat kardiovaskular (misalnya, gagal jantung diastolik) atau ventilasi mekanik CVP harus dipertahankan pada 12-15 mmHg, pertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) lebih dari 65 mmHg, mempertahankan oksigenasi vena sentral lebih dari 70% (campuran oksigenasi vena lebih besar dari 65%) (Wright 2013).

7.1.2 Vasopressor dan Inotropik. Untuk meningkatkan status kardiovaskular dan perfusi. Norepinefrin dan dopamin adalah agen yang disukai dengan tujuan untuk terapi tersebut. Vasopressor meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer. Pada pasien yang tetap hipotensi meskipun resusitasi cairan yang adekuat, atau pada mereka yang mengalami edema paru kardiogenik, vasopressor harus digunakan. Inotropes meningkatkan cardiac output dengan meningkatkan kontraktilitas jantung. Mereka mungkin dimulai dalam kasus-kasus disfungsi miokard, atau dalam kasus kegagalan untuk mencapai perfusi organ akhir meskipun status cairan intravaskular yang cukup dan MAP. Norepinefrin adalah pilihan pertama untuk

pasien yang membutuhkan vasopressor. Vasopresin atau epinefrin dapat ditambahkan. Untuk pasien yang tetap tidak stabil, dianjurkan dobutamine. Penggunaan vasopressor dan inotropes harus dibatasi untuk perawatan kritis (Keeley *et al.* 2017).

7.1.3 Terapi kortikosteroid. Beberapa data menunjukkan bahwa pasien dengan hipotensi persisten meskipun resusitasi cairan awal dan vasopressor dan dukungan inotropik mungkin mendapat manfaat dari terapi kortikosteroid untuk fungsional. Insufisiensi adrenal. Agen yang disarankan meliputi: hidrokortison 50 mg IV tiap 6 jam atau fludrokortison 50 mcg PO setiap hari (jika hidrokortison tidak tersedia). Terapi kortikosteroid harus disapih setelah penghentian vasopressor dan dukungan inotropik (Wright 2013).

7.1.4 Transfusi produk darah. Pasien dengan sepsis harus menerima transfusi sel darah merah ketika hemoglobin turun di bawah <7 g / dL. Ini mengikuti bukti dari percobaan multisenter besar yang membandingkan batasan (<7 g / dL) dengan ambang transfusi liberal (<9 g / dL). Pasien dengan perdarahan aktif, iskemia miokard atau hipoksia berat adalah pengecualian dan harus ditransfusi pada tingkat yang lebih tinggi. ambang hemoglobin. Plasma beku segar tidak boleh digunakan untuk mengoreksi koagulopati yang dapat didokumentasikan kecuali jika ada perdarahan bersamaan atau prosedur invasif yang direncanakan. Ambang batas untuk transfusi trombosit harus $<10 \times 10^9$ / L dalam kasus di mana tidak ada risiko perdarahan, $<20 \times 10^9$ / L jika ada risiko perdarahan atau pasien menerima kemoterapi dan $<50 \times 10^9$ / L jika prosedur invasif direncanakan (Keeley *et al.* 2017).

7.1.5 Kontrol glukosa. Tidak ada bukti yang jelas mengenai target untuk kontrol glukosa yang optimal dengan insulin pada pasien dengan sepsis, sebagian karena variasi besar faktor pasien dan variasi dalam protokol glukosa dari berbagai RCT. Hal ini menjadi semakin jelas dari serangkaian meta-analisis yang bertujuan untuk mengontrol glukosa darah secara intensif (<6.1 mmol / L) tidak memberikan manfaat kelangsungan hidup. Faktanya, penelitian yang paling kuat (NICESUGAR) membandingkan kontrol glukosa darah intensif dengan kontrol standar dengan insulin, menggunakan potongan. Mengalihkan glukosa darah

untuk terapi insulin 10 mmol / L, menunjukkan peningkatan mortalitas pada kelompok insulin intensif. SSC merekomendasikan intervensi (dengan protokol insulin) untuk mempertahankan glukosa pada nilai cut-off 10 mmol / L pada sepsis dan untuk menghindari hipoglikemia dan cepat fluktuasi glukosa. Glukosa serum harus dipantau setiap 1 hingga 2 jam sampai stabil, dan setiap 4 jam sesudahnya (Keeley *et al.* 2017)

7.1.6 Tindakan pendukung. Tindakan pendukung dalam penatalaksanaan sepsis termasuk terapi penggantian ginjal (*Continuous Venous-Venous Hemodialysis /CVVH*), dukungan ventilasi mekanik (target volume tidal harus 6 mL / kg), profilaksis thrombosis vena dalam, dan ulkus stres prophylaxis (baik penghambat *H2-blocker* atau pompa proton dapat digunakan) (Wright 2013).

7.2 Identifikasi dan Kontrol Sumber. Dalam 6 jam pertama sepsis, sumber harus diidentifikasi jika mungkin untuk mengidentifikasi pasien yang mungkin mendapat manfaat dari intervensi yang tepat waktu dan efektif (misalnya drainase perkutan atau bedah). Kondisi yang mungkin mendapat manfaat dari intervensi dini termasuk: Penghapusan segera perangkat akses vaskular yang terinfeksi (misalnya kateter vena sentral, kateter foley urin). Drainase perkutan atau pembedahan infeksi ruang dalam (misalnya abses intraabdominal, intrathoracic, atau intrakranial, infeksi ruang sendi atau infeksi kulit dan jaringan lunak necrotizing).

7.3 Terapi Antimikroba. Terapi antimikrobia awal sangat penting dalam pengelolaan pasien sepsis. Pemilihan antibiotika empiris berdasarkan perkiraan tempat infeksi, patogen terbanyak di daerah tersebut, organisme yang ada di rumah sakit atau komunitas, status imun pasien, dan antibiotika yang dapat digunakan dan resisten dari profil pasien. Terapi antibiotika empiris yang diberikan adalah yang berspektrum luas, bersifat bakterisidal, dengan dosis yang dapat mencapai kadar yang cukup (*therapeutic level*). Jangka waktu pemberian harus cukup, selama 7-14 hari, lebih lama bila ada infeksi persisten penyebab bakteremia. Diberikan 47 hari afebril, serta sumber infeksi harus diberantas (Suharto 2000).

Antibiotik yang biasa dapat digunakan untuk pengobatan empiris sepsis dapat dilihat pada Tabel 3. Regimen antimikroba empiris pada sepsis.

Tabel 3. Terapi Antibiotik Empiris untuk Sepsis Syndrome

Situs infeksi	Patogen Penginfeksi	Antibiotik
Paru (didapat di rumah sakit)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	Cefepime, atau ticarcillin–clavulanate Piperacillin–tazobactam, ditambah aminoglycoside
Perut atau panggul	Batang Gram-negatif Anaerob	Ticarcillin–clavulanate atau piperacillin–tazobactam ditambah aminoglycoside Imipenem atau meropenem
Saluran kemih	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>	Ciprofloxacin Ceftriaxone
Kulit	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Mixed aerobic/anaerobic (necrotizing fasciitis)	Oxacillin, atau vancomycin Ticarcillin–clavulanate Piperacillin–tazobactam Imipenem atau meropenem
Bakteremia dari sumber yang tidak diketahui (rumah sakit diperoleh)	Methicillin-resistant <i>Staph. aureus</i> (MRSA) Gram negative rods	Cefepime, ditambah vancomycin
Bakteremia dari sumber yang tidak diketahui (komunitas diperoleh)	<i>Staph. Aureus</i> <i>Strep. pneumoniae</i> <i>Esch. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>	Vancomycin, ditambah ceftriaxone atau cefepime

Sumber : Ramphal 2007

B. Antibiotik

1. Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa yang dihasilkan oleh mikroorganisme (bakteri, jamur) yang mempunyai efek menghambat atau menghentikan suatu proses biokimia mikroorganisme lain (Setiabudi 2007). Antibiotik merupakan zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang berfungsi untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Turunan dari antibiotika alami yang dibuat secara semi sintesis atau sintesis dengan khasiat antibakteri juga termasuk dalam antibiotika (Tan & Rahardja 2007). Pada mulanya istilah antibiotik digunakan secara terbatas pada zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme. Adapun sifat yang harus dimiliki oleh antibiotik adalah harus memiliki toksisitas selektif yang tinggi, yang berarti antibiotik

tersebut harus bersifat sangat toksik untuk mikroba, namun tidak toksik bagi pengguna (Katzung 2004).

2. Klasifikasi Antibiotik

Penggolongan antibiotik secara umum dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

2.1 Berdasarkan Struktur Kimia Antibiotik. Berdasarkan struktur kimianya, antibiotik dapat dikelompokkan sebagai berikut: Golongan aminoglikosida, antara lain amikasin, dibekasin, gentamisin, kanamisin, neomisin, netilmisin, paromomisin, sisomisin, streptomisin, dan tobramisin. Golongan β -laktam, antara lain karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem), golongan sefalosporin (sefalekssin, sefazolin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim), golongan β -laktam monosiklik, dan golongan penisilin (penisilin, amoksisilin). Golongan glikopeptida, antara lain vankomisin, teikoplanin, ramoplanin dan dekaplanin. Golongan poliketida, antara lain golongan makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin), golongan ketolida (telitromisin), golongan tetrasiklin (dosisiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin). Golongan polimiksin, antara lain polimiksin dan kolistin. Golongan kinolon fluorokinolon, antara lain asam nalidiksaaat, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin dan trovafloksasin. Golongan streptogramin, antara lain pristinamycin, virginiamycin, mikamycin, dan kinupristin-dalfopristin. Golongan oksazolidinon, antara lain linezolid. Golongan sulfonamide, antara lain kotrimoksazol dan trimethoprim. Antibiotik lain seperti kloramfenikol, klindamisin dan asam fusidat.

2.2 Berdasarkan Toksisitas Selektif. Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotik yang bersifat bakteristatik dan ada yang bersifat bakterisid. Agen bakteristatik menghambat pertumbuhan bakteri, sedangkan agen bakterisida membunuh bakteri. Perbedaan ini biasanya tidak penting secara klinis selama mekanisme pertahanan pejamu terlibat dalam eliminasi akhir patogen bakteri. Pengecualiannya adalah terapi infeksi pada pasien *immunocompromised* dimana menggunakan agen-agen bakterisida (Michael 2006). Menurut Tan (2007) dan Waller (2010) obat-obat agen bakterisida dikelompokkan menjadi dua yaitu : Bekerja terhadap fase tumbuh, seperti ampicillin, sefalosporin, dan rifampisin.

Zat-zat ini kurang efektif terhadap kuman-kuman dalam fase dorman. Bekerja terhadap fase istirahat (dorman), misalnya aminoglikosida, nitrofurantoin, izoniazid, kotrimoksazol, dan juga polipeptida. Obat yang bersifat bakteriostatik contohnya sulfonamide, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida, dan linkomisin.

2.3 Berdasar Mekanisme Kerjanya. Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Stringer 2006):

1.3.1 Inhibitor sintesis dinding sel bakteri. Memiliki efek bakterisidal dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel. Contohnya antara lain golongan β -Laktam seperti penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam, dan inhibitor sintesis dinding sel lainnya seperti vancomysin, basitrasin, fosfomysin, dan daptomysin. Antibiotik Beta Laktam, mekanisme kerjanya dengan mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan. Sefalosporin, menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme sama dengan penisilin. Karbapenem, mempunyai spektrum aktivitas menghambat sebagian besar gram positif, gram negatif, dan anaerob. Inhibitor Beta laktamase, mekanismenya dengan cara menginaktivasi beta laktamase.

1.3.2 Inhibitor sintesis protein bakteri. Golongan antibiotik ini mempengaruhi proses transkripsi mrna menjadi protein, karena aksinya berikatan pada subunit ribosomal 30s atau 50s. Adapun pembagian antibiotik golongan ini adalah :

2.3.2a Kloramfenikol. Mekanisme aksi obat ini adalah menghambat proses transpeptidase dalam sintesis protein. Kloramfenikol mengalami inaktivasi pada hati dengan reaksi konjugasi. Oleh karena itu, kloramfenikol dapat menimbulkan *gray baby syndrome*, karena pada janin memiliki kemampuan reaksi konjugasi kloramfenikol yang rendah.

2.3.2b Aminogliukosida. Obat ini memiliki spektrum yang luas, tetapi bakteri anaerob resisten terhadap obat ini. Mekanisme aksi obat ini yaitu dengan menyebabkan tidak normalnya codon-anticodon, yang menyebabkan kesalahan pada proses pembacaan transkripsi mRNA. Contoh antibiotik aminoglikosida : gentamisin, neomisin, amikasin, streptomisin, dan tobramisin.

2.3.2c Makrolida. Mekanisme aksi obat ini adalah dengan menghambat proses translasi dalam sintesis protein. Obat ini dapat diabsorpsi dengan baik oleh tubuh, namun absorpsinya akan terganggu bila ada makanan. Contoh antibiotik makrolida : eritromisin, claritromisin, dan azitromisin.

2.3.2d Tetrasiklin. Mekanisme aksi obat ini yaitu dengan cara berkompetensi dengan komponen tRNA terhadap sisi A pada mrna sel bakteri. Tetrasiklin dapat digunakan pada infeksi bakteri gram positif dan negatif. Contoh antibiotik tetrasiklin : tetrasiklin, doksisisiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin dan minosiklin.

2.3.2e Klindamisin. Mekanisme aksi obat ini yaitu dengan menghambat proses transpeptidase dan translasi dalam sintesis protein. Contoh antibiotik ini adalah : klindamisin dan linkomisin.

1.3.3 Antagonis Folat. Antibiotik ini menghambat asam folat. Bakteri tidak dapat mengabsorpsi asam folat tetapi harus membuat PABA (asam para amino benzoat). Obat ini dikemas dalam bentuk kombinasi, yaitu : Cotrimoksazol (yang terdiri dari kombinasi antibiotik sulfonamid dan trimetoprim). Contoh antibiotik ini adalah sulfadiazin, sulfasalazin, sulfaoiridin, dan sulfasetamid.

1.3.4 Mengubah permeabilitas membrane sel. Bersifat bakteriostatik dan bakteriosid dengan menghilangkan permeabilitas membran sehingga bakteri kehilangan substansi seluler dan sel menjadi lisis. Contohnya adalah polimiksin, amfoterisin B, kolistin, dan nistatin.

1.3.5 Mengganggu sintesis DNA. Mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti metronidasol, kinolon, novobiosin. Obat-obat ini menghambat asam deoksiribonukleat (DNA) girase sehingga menghambat sintesis DNA. DNA girase adalah enzim yang terdapat pada bakteri yang menyebabkan terbukanya dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA.

2.4 Berdasarkan Aktifitas Antibiotik. Berdasarkan aktifitasnya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut:

Antibiotik Spektrum luas (*broad spectrum*)

2.4.1 Antibiotik spektrum luas, sering kali dipakai untuk mengobati penyakit infeksi yang belum diidentifikasi dengan pembiakan dan sensitifitas. Contohnya adalah tetrasiklin dan sefalosporin

2.4.2 Antibiotik spektrum sempit, Antibiotik jenis ini bekerja hanya pada salah satu kelompok bakteri terutama terhadap gram positif dan basil aerob negatif (Setiabudi 2007).

3. Resistensi Antibiotik

Resisten disebut sebagai kejadian tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau pada kadar hambat minimalnya. *Multiple drug resistance* merupakan resistensi pada mikroorganisme terhadap dua atau lebih obat maupun golongan obat. Istilah lainnya, *cross resistance* adalah resistensi obat yang belum pernah dipaparkan pada mikroba tersebut namun cara kerjanya mirip dengan antimikroba lain yang sudah mengalami resistensi (Tripathi 2003). Beberapa mekanisme timbulnya resistensi terhadap suatu antibiotik terjadi berdasarkan salah satu atau lebih mekanisme (Jawetz *et al.* 2010) antara lain :

- a. Bakteri mensintesis suatu enzim inaktivator atau penghancur antibiotik, misalnya *Staphylococcus*, resisten terhadap penisilin G menghasilkan β -laktamase, yang merusak obat tersebut. β -laktamase lain dihasilkan oleh bakteri batang Gram negatif.
- b. Bakteri mengubah permeabilitasnya terhadap obat, misalnya tetrasiklin, tertimbun dalam bakteri yang rentan tetapi tidak pada bakteri yang resisten.
- c. Bakteri mengembangkan suatu perubahan struktur sasaran bagi obat, misalnya resistensi kromosom terhadap aminoglikosida berhubungan dengan hilangnya (perubahan) protein spesifik pada subunit 30S ribosom bakteri yang bertindak sebagai reseptor pada organisme yang rentan.
- d. Bakteri mengembangkan perubahan jalur metabolik yang langsung dihambat oleh obat, misalnya beberapa bakteri yang resisten terhadap sulfonamid tidak

membutuhkan *para-Amino Benzoic Acid* (PABA) ekstrakulikuler, tetapi seperti sel mamalia dapat menggunakan asam float yang telah dibentuk.

- e. Bakteri mengembangkan perubahan enzim yang tetap dapat melakukan fungsi metabolismenya tetapi lebih sedikit dipengaruhi oleh obat daripada enzim pada kuman yang rentan, misalnya beberapa bakteri yang rentan sulfonamid, dihidropteroat sintetase, mempunyai afinitas yang jauh lebih tinggi terhadap sulfonamid dari pada PABA.

Penyebab utama resistensi antibiotik adalah penggunaannya yang meluas dan irasional (Utami 2011). Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya resistensi, antara lain:

- a. Penggunaannya yang kurang tepat (irasional), terlalu singkat, dosis yang terlalu rendah, diagnosis awal yang salah dan dalam potensi yang tidak mencukupi.
- b. Faktor yang berhubungan dengan pasien. Pasien dengan pengetahuan yang salah akan cenderung menganggap wajib diberikan antibiotik dalam penanganan penyakit meskipun disebabkan oleh virus, misalnya flu, batuk, pilek dan demam.
- c. Peresepan dalam jumlah besar, meningkatkan pelayanan kesehatan yang tidak perlu dan seleksi resistensi terhadap obat-obatan baru. Peresepan meningkat ketika diagnosis awal belum pasti. Klinisi sering kesulitan dalam menentukan antibiotik yang tepat karena kurangnya pelatihan dalam hal penyakit infeksi dan tatalaksana penyakitnya.
- d. Penggunaan monoterapi. Penggunaan monoterapi lebih mudah menimbulkan resistensi dibandingkan dengan penggunaan terapi kombinasi.
- e. Perilaku hidup sehat terutama bagi tenaga kesehatan, misalnya mencuci tangan setelah memeriksa pasien atau ddesinfeksi alat-alat yang akan dipakai untuk memeriksa pasien.
- f. Penggunaan di rumah sakit. Infeksi endemik atau epidemik akan memicu penggunaan antibiotik yang lebih masif pada bangsal-bangsal rawat inap terutama *Intensive Care Unit* (ICU). Kombinasi antara pemakaian antibiotik

yang lebih intensif dan lebih lama dengan adanya pasien yang sangat peka terhadap infeksi, memudahkan terjadinya infeksi nosokomial.

- g. Penelitian. Kurangnya penelitian untuk menemukan antibiotik baru (Bish *et al.* 2009).
- h. Pengawasan. Lemahnya pengawasan yang dilakukan pemerintah dalam distribusi dan pemakaian antibiotik, misalnya, pasien dengan mudah mendapatkan antibiotik meskipun tanpa peresepan dari dokter. Komitmen dari instansi terkait baik untuk meningkatkan mutu obat maupun mengendalikn penyebaran infeksi kurang (Kemenkes 2011).

4. Prinsip Penggunaan Antibiotik

Prinsip penggunaan antibiotik dibedakan menjadi 3, yaitu antibiotik terapi empiris, antibiotik terapi definitif, dan antibiotik profilaksis (Kemenkes 2011). Penggunaan antibiotik untuk terapi empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi empiris adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi. Lama pemberian antibiotik empiris diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam.

Penggunaan antibiotik terapi definitif ketika bakteri penyebab infeksi sudah diketahui jenis dan pola resistensinya. Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi definitif adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang menjadi penyebab infeksi, berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi. Lama pemberian antibiotik definitif berdasarkan pada efikasi klinis untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya.

Penggunaan antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan pada jaringan cairan tubuh yang belum terinfeksi, namun diduga kuat akan terkena infeksi. Antibiotik profilaksis diindikasikan ketika besar kemungkinan terjadi infeksi, atau terjadi infeksi kecil yang berakibat fatal. Penggunaan antibiotik ini dibagi menjadi dua yaitu profilaksis bedan dan non bedah (Kemenkes 2011).

Menurut Permenkes Tahun 2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik yang sangat berpengaruh terhadap keberhasilan terapi, yaitu : resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik, faktor farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik, faktor interaksi dan efek samping obat, faktor biaya.

Menurut Permenkes 2011 prinsip penggunaan antibiotik yang bijak adalah sebagai berikut :

- a. Penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
- b. Penggunaan antibiotik ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan penggunaan antibiotik mengutamakan lini pertama.
- c. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotics*).
- d. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium.
- e. Pemilihan jenis antibiotik berdasar pada informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kuman terhadap antibiotik; hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi; profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik; keadaan klinis pasien dan obat dipilih atas dasar yang paling cost effective serta aman.

5. Penggunaan Antibiotik Rasional

Pengobatan rasional yaitu mensyaratkan bahwa pasien mendapatkan obat yang sesuai dengan kebutuhan klinik, dosis yang sesuai, dalam periode waktu yang memadai, dan harga yang terjangkau bagi pasien. Istilah penggunaan obat rasional dalam lingkungan biomedik mencakup kriteria seperti obat yang tepat meliputi keamanan kemanfaatan dan biaya, indikasi yang tepat, tepat pasien yaitu tidak ada kotraindikasi dan kemungkinan reaksi merugikan minimal, dispensing yang benar, dan kepatuhan pasien pada pengobatannya (Siregar 2003).

Beberapa kriteria penggunaan obat rasional yaitu (Depkes RI 2008):

- a. Tepat diagnosis, obat disebut rasional jika diberikan sesuai dengan diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan tepat, dampaknya terjadi kesalahan dalam pemilihan obat.
- b. Tepat indikasi. Obat harus diberikan sesuai dengan indikasi penyakit. Berkaitan dengan perlu atau tidaknya obat diberikan pada suatu kasus tertentu.
- c. Tepat pemilihan obat. Obat yang dipilihkan untuk pasien harus memiliki efek terapi sesuai dengan penyakitnya berdasarkan pertimbangan manfaat, keamanan, harga, dan mutu.
- d. Tepat dosis. Dosis obat yang diberikan harus tepat, tidak berlebihan maupun terlalu kecil agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai. Tepat dosis meliputi tepat jumlah, cara pemberian, interval waktu pemberian, dan lama pemberian.
- e. Tepat penilaian terhadap kondisi pasien. Pemberian obat disesuaikan dengan kondisi pasien dengan memperhatikan kontraindikasi, komplikasi, kehamilan, usia lanjut atau bayi.
- f. Waspada terhadap efek samping. Obat yang diberikan kepada pasien dapat menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, gatal-gatal, dan sebagainya. Pengertian dari efek samping yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi.
- g. Efektif, aman, mutu terjamin, tersedia setiap saat, dan harga terjangkau.
- h. Tepat tindak lanjut. Pemberian obat ke pasien harus mempertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya pasien mengalami sakit berlanjut dikonsultasikan ke dokter.
- i. Tepat penyerahan obat. Penggunaan obat rasional melibatkan pihak yang menyerahkan obat kepada pasien. Resep diserahkan oleh apoteker atau asisten apoteker atau petugas penyerah obat di puskesmas kepada pasien dengan informasi yang tepat.

- j. Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang diberikan. Ketidapatuhan pasien dalam minum obat bisa disebabkan karena jenis sediaan obat beragam, jumlah obat terlalu banyak, frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering, pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi, pasien tidak mendapatkan informasi yang cukup mengenai cara menggunakan obat, timbulnya efek samping.

6. Antibiotik Pada Sepsis

Antibiotika merupakan terapi utama pada penderita sepsis (Suharto 2000). Pemilihan antibiotika berdasarkan data empirik, oleh karena harus secepatnya diberikan. Antibiotik yang diberikan diharapkan yang memiliki afinitas tinggi dengan kuman penyebabnya, sehingga dapat membunuh semua mikroorganisme penyebab baik gram positif atau gram negatif. Bila perlu diberikan antibiotik yang berspektrum luas dan mempunyai efek bakterisidal cepat. Pemberian antibiotik satu jenis tidak dibiarkan pada keadaan sepsis berat. Dianjurkan kombinasi antibiotik yang rasional sesuai dengan kultur dan uji sensitivitas. Antibiotika yang diberikan secara empiris adalah Sefalosporin generasi III atau IV karena memiliki efek terhadap bakteri gram positif dan negatif. Dapat diberikan juga Sefalosporin dengan kombinasi β -laktam (Guntur 2006). Menurut Kentjono (2005) untuk mencegah agar sepsis tidak jatuh dalam syok septik sebaiknya diberikan paling tidak dua obat, yaitu diantara antibiotika β laktam selektif *High Molecular Weight* (HMW) PBP, aminoglikosida dan fluorokuinolon.

Terapi antibiotika empiris yang diberikan adalah yang berspektrum luas, bersifat bakterisidal, dengan dosis yang dapat mencapai kadar yang cukup (*therapeutic level*). Jangka waktu pemberian harus cukup, selama 7-14 hari, lebih lama bila ada infeksi persisten penyebab bakteremia. Diberikan 47 hari afebril, serta sumber infeksi harus diberantas (Suharto 2000). Hasil akhir seringkali bergantung pada bagaimana mengoreksi faktor predisposisi infeksi. Pemakaian obat terhadap kuman gram negatif menunjukkan hasil yang baik. Disamping antibiotika, keberhasilan dipengaruhi oleh lebih agresifnya pendekatan diagnosis

dan memulainya terapi, serta perbaikan *overall supportif care* dan tindakan tambahan. Kecenderungan adalah memberikan empiris broad spectrum, bahaya resistensi dan *drug toxicity* (Suharto 2000).

Berikut ini merupakan terapi antibiotika yang diberikan pada pasien sepsis dan syok septik yang diambil dari buku *Antibiotic Essentials* (Cunha 2017).

Tabel 4. Terapi Empiris Antibiotik Sepsis

Kategori	Patogen Lazim	Terapi IV Utama	Terapi IV Alternatif	Pengalihan Terapi PO ke IV
Sumber tidak diketahui	<i>GNB</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i> (VSE) [†]	Meropenem 1g (IV) tiap 8 jam x 2 minggu atau Piperacillin/Tazobaktam 3.375 g (IV) tiap 6 jam x 2 minggu atau Moxifloxacin 400 mg (IV) tiap 4 jam x 2 minggu	Kuinolon* (IV) x 2 minggu ditambah Metronidazol 1 (IV) tiap 24 jam x 2 minggu atau Clindamycin 600 mg (IV) tiap 8 jam x 2 minggu	Moxifloxacin 400 mg (PO) tiap 24 jam x 2 minggu
Sumber dari paru Pneumonia dapatan komunitas [§] (CAP)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> **	Respiratory Kuinolon [‡] (IV) tiap 24 jam x 2 minggu atau Seftriakson 1g (IV) tiap 24 jam x 2 minggu	Meropenem 1 g (IV) tiap 8 jam x 2 minggu	Respirator Kuinolon [‡] (PO) tiap 24 jam x 2 minggu atau Doxycycline 200mg (PO) tiap 12 jam x 11 hari
*Levofloxacin 500 mg (IV atau PO) tiap 24 jam				
[†] Terapi mula-mula untuk <i>E. faecalis</i> (VSE); jika selanjutnya diidentifikasi sebagai <i>E. faecium</i> (VRE), terapi disesuaikan.				
<i>Pneumonia Nosokomial</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> (tidak MSSA/MRSA)	Meropenem 1g (IV) tiap 8 jam x 2 minggu ditambah Levofloxacin 750mg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu atau Amikacin 1 g atau 15 mg/kg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu atau Aztreonam 2 g (IV) tiap 8 jam x 2 minggu		Levofloxacin 750 mg (PO) tiap 24 jam x 2 minggu amor Ciprofloxacin 750 mg (PO) q12h x 2 weeks

Kategori	Patogen Lazim	Terapi IV Utama	Terapi IV Alternatif	Pengalihan Terapi PO ke IV
Sepsis bakterial jalur IV sentral (Terapi mula-mula untuk MRSA; jika selanjutnya diidentifikasi sebagai MSSA, dan lain-lain terapi disesuaikan)	<i>S. epidermidis</i> (CoNS)	Meropenem 1 g (IV) tiap 8 jam x 2 minggu	Ceftriaxone 1 g (IV) tiap 24 jam x 2 minggu	Respiratory Kuinolone* (PO) tiap 24 jam x 2 minggu
	<i>S. aureus</i> (MSSA) <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i>	atau Cefepime 2 g (IV) tiap 12 jam x 2 minggu	atau Respiratory Kuinolone* (IV) tiap 24 jam x 2 minggu	atau Cephalexin 500 mg (PO) tiap 6 jam x 2 minggu
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	Daptomycin 6 mg/kg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu	atau Linezolid 600 mg (IV) tiap 12 jam x 2 minggu Quinupristin/Dalfopristin 7.5mg/kg (IV) tiap 8 jam x 2 minggu atau Vancomycin 1g (IV) tiap 12 jam x 2 minggu	Linezolid 600 mg (PO) tiap 12 jam x 2 minggu Minocycline 200 mg (PO) x1, selanjutnya 100 mg (PO) tiap 12 jam x 2 minggu
<p>ILI = Influenza Like Illness *Moxifloxacin 400 mg atau Levofloxacin 500 mg ** dalam alkoholik saja *** jika memungkinkan secara klinis, lepaskan CVC segera mungkin † Pasien dengan ILI/influenza A (human/swine) yang mengalami MSSA/MRSA CAP simultan sering hadir dengan syok. ‡ Levofloxacin 750 mg (IV) tiap 24 jam atau Moxifloxacin 400 mg (IV) tiap 24 jam. § tanpa komplikasi oleh dekomposisi/kegagalan kardiopulmonari, CAP tidak disertai dengan hipotensi/syok pada hosts normal. Hiposplenia/asplenia harus dicurigai jika CAP muncul dengan hipotensi/syok pada pasien dengan fungsi kardiopulmoner yang baik.</p>				
Kandidemia (terapi mula-mula untuk Kandida non-albicans; jika selanjutnya diidentifikasi sebagai C. Albicans terapi disesuaikan)	Non- <i>albicans</i> <i>Candida</i> [†] atau Fluconazole-resistant	Isavuconazole 200 mg (IV) tiap 8 jam x 48 jam, selanjutnya 200 mg (IV/PO) tiap 24 jam x 2 minggu atau Micafungin 100 mg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu [†] atau Voriconazole <i>jika cakupan tambahan diinginkan</i> atau Liposomal amphotericin B (L-amb) (IV) tiap 24 jam [†] atau Amphotericin B (lihat C.albicans, di atas) x 2 minggu [†] atau Voriconazole x 2 minggu ^{††} atau Itraconazole (lihat C.albicans, di atas) atau Anidulafungin 200 mg (IV) x 1 dosis, selanjutnya 100 mg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu [†] atau Caspofungin (lihat C.albicans, di atas)		Voriconazole x 2 minggu ^{††} atau Posaconazole 400 mg (PO) tiap 12 jam x 2 minggu
Sumber Intraabdominl / pelvik	GNB <i>B. fragilis</i>	Piperacillin/Tazobactam 3.375 g (IV) tiap 6 jam x 2 minggu atau Tigecycline 200 mg (IV) x 1 dosis, selanjutnya 100 mg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu	Terapi Kombinasi Ceftriaxone 1 g (IV) tiap 24jam x 2 minggu atau Levofloxacin 500 mg (IV) tiap 24 jam x 2 minggu ditambah	Monoterapi Moxifloxacin 400mg (PO) tiap 24jam x 2 minggu atau Terapi Kombinasi Levofloxacin

Kategori	Patogen Lazim	Terapi IV Utama	Terapi IV Alternatif	Pengalihan Terapi PO ke IV
		atau Ertapenem 1 g (IV) tiap 24 jam x 2 minggu atau Meropenem 1 gm (IV) q8h x 2 weeks	Metronidazole 1 g (IV) x 2 minggu	500 mg (PO) tiap 24 jam x 2 minggu ditambah Clindamycin 300 mg (PO) tiap 8 jam x 2 minggu
¶ Agen terbaik tergantung pada spesies yang menginfeksi. Kerentanan Fluconazole bermacam-macam menurut spesies				
† Obati Candidemia selama 2 minggu setelah kultur darah negatif.				
Urosepsis dapatan komunitas	GNB <i>E. faecalis</i> (VSE)	Piperacillin/Tazobactam 3.375 g (IV) tiap 6jam x 1-2 minggu atau Meropenem 1 g (IV) tiap 8 jam x 1-2 minggu	Levofloxacin 500 mg (IV) tiap 24jam	Levofloxacin 500 mg (PO) tiap 24jam x 1-2 minggu
	<i>E. faecium</i> (VRE)	Daptomycin 12 mg/kg (IV) tiap 24jam x 1-2 minggu* atau Linezolid 600 mg (IV) tiap 12jam x 1-2 minggu	Quinupristin/Dalfopristin 7.5 mg/kg (IV) tiap 8jam x 1-2 minggu	Linezolid 600 mg (PO) tiap 12jam x 1-2 minggu atau Minocycline 200 mg (PO) x 1, selanjutnya 100 mg (PO) tiap 12jam x 1-2 minggu
Nosokomial	<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem 1 g (IV) tiap 8jam x 1-2 minggu atau Cefepime 2g (IV) tiap 12ja x 1-2 minggu atau Levofloxacin 750 mg (IV) qtiap 24jam x 1-2 minggu	Aztreonam 2g(IV) tiap 8jam x 1-2 minggu atau Doripenem 1 g (IV) tiap 8jam x 1-2 minggu	Levofloxacin 750 mg (PO) tiap 24jam x 1-2 minggu
	CRE	Ceftazidime/Avibactam 2.5g (IV) tiap 8jam x 1-2 minggu	Polymyxin B 1.25 mg/kg (IV) tiap 12jam x 1-2 minggu atau Colistin 2.5 mg/kg (IV) tiap 12jam x 1-2 minggu	
Sepsis luas dengan purpura (asplenia atau hiposplenia)	<i>S. pneumonia</i> <i>H. influenza</i> <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxone 2g (IV) tiap 24jam x 2 minggu atau Levofloxacin 500 mg (IV) tiap 24jam x 2 minggu	Cefepime 2g (IV) tiap 12jam x 2 minggu atau Cefotaxime 2g (IV) tiap 6jam x 2 minggu	Levofloxacin 500 mg (PO) tiap 24jam x 2 minggu atau Amoxicillin 1g (PO) tiap 8jam x 2 minggu

Kategori	Patogen Lazim	Terapi IV Utama	Terapi IV Alternatif	Pengalihan Terapi PO ke IV
*VRE MIC = 2 x MRSA. Use double the usual bacteremia dose (6 mg/kg for VRE (12 mg/kg).				
Steroid (dosis tinggi kronik)	Aspergillus	Perlakukan sebagai Aspergillus pneumonia		
Miliary TB	M. tuberculosis	Perlakukan sebagai TB pulmonari tambah steroid x 1-2minggu		
Miliary BCG	Bacille Calmette-Guerin (BCG)	Obati dengan INH tambah RIF x 6 bulan; dapat menambahkan steroid, misalnya prednisolone 40 mg tiap 24jam x 1-2 minggu		

Sumber: Cunha (2017).

C. Evaluasi Rasionalitas Antibiotik Metode *Gyssens*

Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik dilakukan dengan menilai ketepatan indikasi terapi, efikasi, keamanan, kesesuaian serta biaya terapi. Suatu peresepan antibiotik dikatakan tepat indikasi jika pasien sudah terdiagnosis pasti mengalami infeksi bakteri. Pertimbangan efikasi dilihat dengan memperhatikan aspek farmakokinetika dan farmakodinamika dari antibiotik yang akan dijadikan pilihan terapi. Kesesuaian terapi dinilai dengan memperhatikan dosis, rute pemberian obat, frekuensi, durasi, serta indikasi dan kontra indikasi obat yang akan diberikan kepada pasien. Keamanan dinilai dengan melihat efek samping yang akan ditimbulkan akibat terapi. Penilaian keefektifan biaya dengan melihat kesesuaian harga obat yang akan diberikan dengan kondisi pasien (Puspita 2012).

Setiap antibiotik yang diresepkan akan dinilai dengan sebuah alur kemudian akan diklasifikasikan. Sebelum penilaian, hasil penelitian dibandingkan dengan kepustakaan kemudian dilakukan penilaian menggunakan alur dan klasifikasi berdasarkan *Gyssens* (Tampi 2011).

Metode *Gyssens* merupakan metode dengan bentuk diagram alir yang digunakan untuk mengevaluasi keseluruhan aspek peresepan antibiotik, alternatif yang lebih efektif, lebih tidak toksik, lebih murah, serta berspektrum lebih sempit. Metode ini juga mengevaluasi lama pengobatan, dosis, interval, rute pemberian obat serta waktu pemberian. Diagram alir merupakan alat penting untuk menilai kualitas penggunaan suatu antibiotik. Pengobatan dapat tidak sesuai dengan suatu alasan yang berbeda pada waktu yang sama serta dapat ditempatkan dalam lebih dari satu kategori. Terapi empiris dengan alat ini dapat dinilai, serta dapat diketahui terapi definitif setelah hasil pemeriksaan mikrobiologi dilakukan (Gyssens 2005).

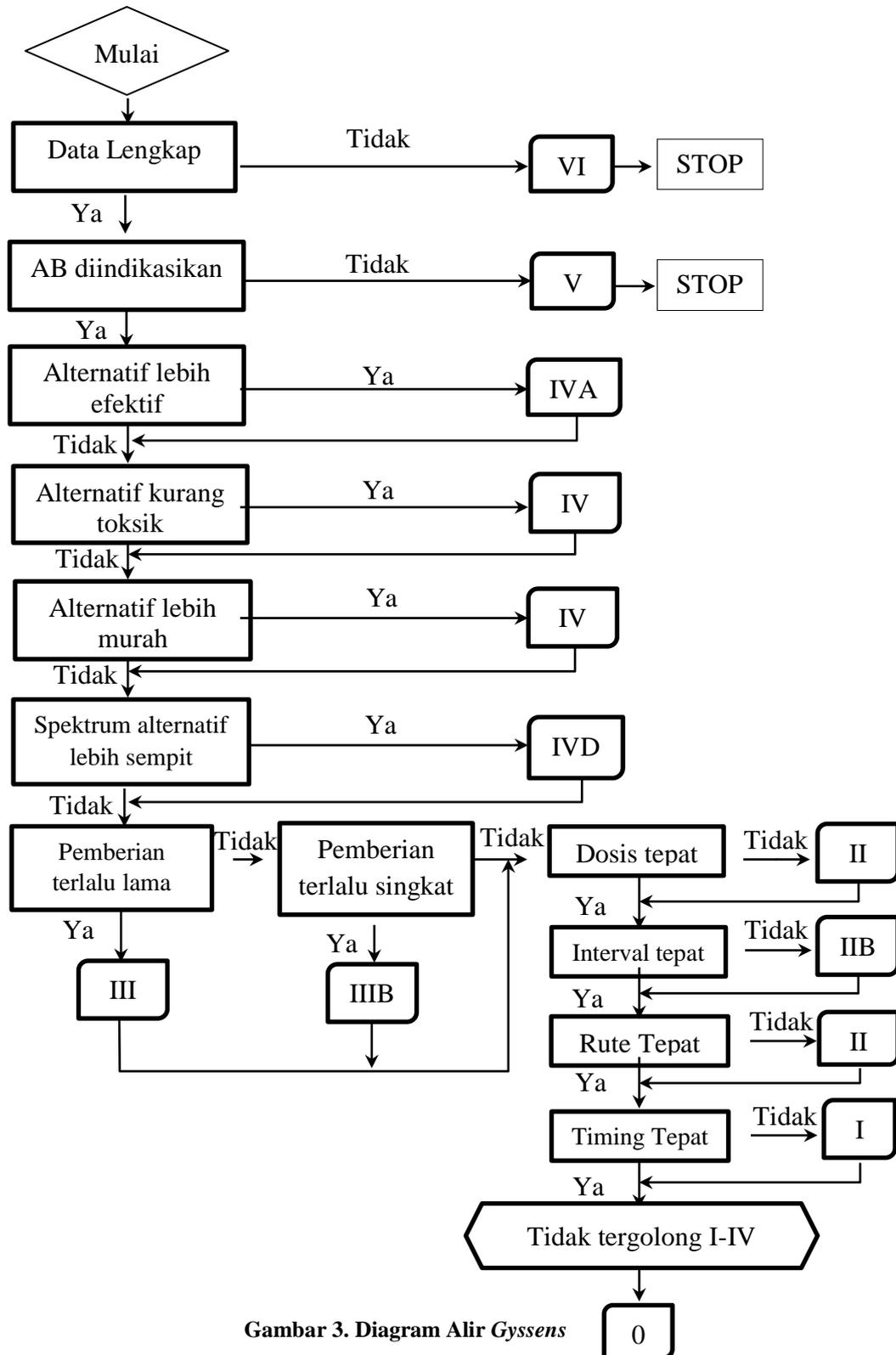
Kategori hasil penilaian kualitatif penggunaan antibiotik berdasarkan kriteria *Gyssens* sebagai berikut:

Tabel 5. Kriteria *Gyssens*

Kategori	Kriteria
Kategori 0	Penggunaan antibiotik tepat dan rasional
Kategori I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
Kategori IIA	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
Kategori IIB	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
Kategori IIC	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
Kategori IIIA	Penggunaan antibiotik terlalu lama
Kategori IIIB	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
Kategori IVA	Ada antibiotik lain yang lebih efektif
Kategori IVB	Ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
Kategori IVC	Ada antibiotik lain yang lebih murah
Kategori IVD	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit
Kategori V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
Kategori VI	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

Sumber: (*Gyssens* 2005)

Diagram alir *Gyssens* untuk evaluasi kualitas penggunaan antibiotik dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Diagram Alir *Gyssens*

Evaluasi antibiotik dengan menggunakan diagram ini dimulai dari kotak pertama paling atas, yaitu dengan mengamati kelengkapan data, apakah data lengkap atau tidak untuk digunakan dalam pengkategorian penggunaan antibiotik

1. Bila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI

Data tidak lengkap adalah data rekam medik tanpa diagnosis kerja, atau ada halaman rekam medis yang hilang sehingga tidak dapat dievaluasi. Pemeriksaan penunjang atau laboratorium tidak harus dilakukan karena mungkin tidak ada biaya, dengan catatan sudah direncanakan pemeriksaannya untuk mendukung diagnosis. Diagnosis kerja dapat ditegakkan secara klinis dari anamnesis dan pemeriksaan fisis. Bila data lengkap, dilanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada infeksi yang membutuhkan antibiotik

2. Bila tidak ada indikasi pemberian antibiotik, berhenti di kategori V

Bila antibiotik memang terindikasi, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah pemilihan antibiotik sudah tepat?

3. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih efektif, berhenti di kategori IVA

Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang kurang toksik?

4. Bila ada pilihan antibiotik lain yang kurang toksik, berhenti di kategori IVB

Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lebih murah?

5. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih murah, berhenti di kategori IVC.

Pada alternatif lain yang lebih murah, peneliti berpatokan pada daftar harga obat yang dikeluarkan dari RSUD Pandan Arang Boyolali dan semua antibiotika dianggap sebagai obat generik dalam perhitungan harganya.

Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang spektrumnya lebih sempit?

6. Bila ada pilihan antibiotik lain dengan spektrum yang lebih sempit, berhenti di kategori IVD.

Jika tidak ada alternatif lain yang lebih sempit, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah durasi antibiotika yang diberikan terlalu panjang?

7. Bila durasi pemberian antibiotik terlalu panjang, berhenti di kategori IIIA.

Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan apakah durasi antibiotik terlalu singkat?

8. Bila durasi pemberian antibiotik terlalu singkat, berhenti di kategori IIIB.

Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah dosis antibiotik yang diberikan sudah tepat?

9. Bila dosis pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIA.

Bila dosisnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan berikutnya, apakah interval antibiotik yang diberikan sudah tepat?

10. Bila interval pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIB

Bila intervalnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah rute pemberian antibiotika sudah tepat?

11. Bila rute pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIC.

Bila rute tepat, lanjutkan ke kotak berikutnya.

12. Bila antibiotik tidak termasuk kategori I-VI, antibiotik tersebut merupakan kategori I.

D. Rumah Sakit

7. Definisi

Menurut Undang-Undang RI No. 44 Tahun 2009, rumah sakit merupakan suatu institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara lengkap yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Di luar tiga dasar pokok kebutuhan manusia (pangan, sandang, naungan) rumah sakit telah menjadi instrument yang perlu untuk mengadakan unsur dasar keempat, yaitu kelangsungan hidup dan kesehatan (Siregar 2003).

8. Fungsi Rumah Sakit

Berdasarkan Undang-Undang RI No. 44 Tahun 2009 tentang rumah sakit disebutkan bahwa rumah sakit memiliki beberapa fungsi, antara lain:

- a. Pelaksanaan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit

- b. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis.
- c. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan
- d. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

9. Profil Rumah Sakit Umum Daerah Pandan Arang Boyolali

Rumah Sakit Umum Daerah Pandan Arang Boyolali merupakan rumah sakit tipe C dengan jumlah tempat tidur sebanyak 258 kama. Alamat rumah sakit terletak di Jl. Kantil No. 14, Pulsen, Boyolali, Jawa Tengah Telp (0276) 32106, Fax (0276) 321435.

10. Visi

Terwujudnya Rumah Sakit Umum sebagai pusat pelayanan dan rujukan kesehatan terbaik, ditunjang dengan pelayanan profesional dan familiar menjadi pilihan utama masyarakat.

11. Misi

Memberikan pelayanan kesehatan paripurna dan bermutu kepada seluruh lapisan masyarakat melalui organisasi pembelajaran/learning organization, sumber daya manusia yang profesional, produktif, dan berkomitmen serta manajemen mandiri efektif dan efisien.

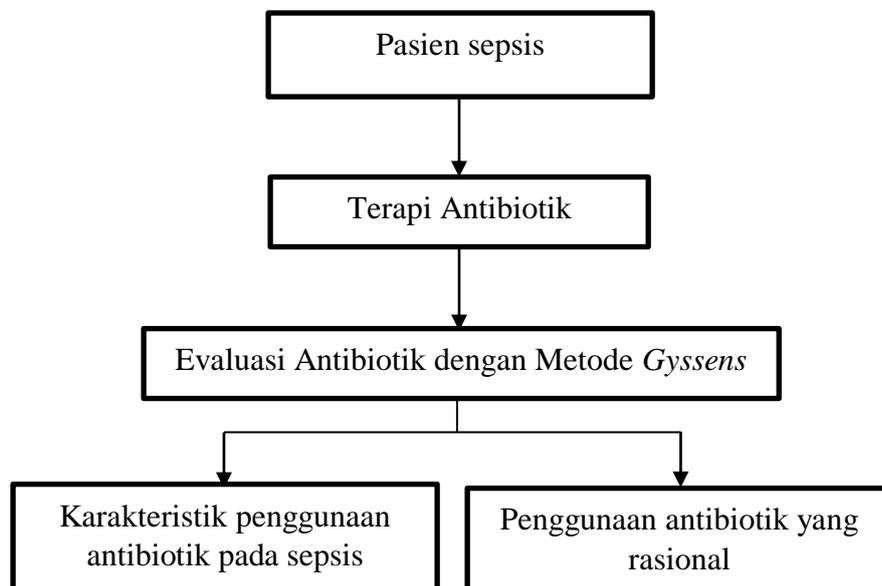
E. Rekam Medik

Rekam medik adalah berkas yang berisi catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Rekam medik harus dibuat secara tertulis, lengkap dan jelas, atau secara elektronik (Kemenkes 2008).

Manfaat dari rekam medik antara lain sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita. Rekam medik merupakan suatu sarana

komunikasi antar dokter dan setiap professional yang berkontribusi pada perawatan penderita. Setiap catatan dalam rekam medik harus diberi nama, waktu, dan tanda tangan petugas yang memberikan pelayanan atau tindakan. Apabila dalam pencatatan rekam medik menggunakan teknologi informasi elektronik, kewajiban membubuhi tanda tang dapat diganti dengan menggunakan nomor identitas pribadi (Sjamsuhidajat & Alwy 2006).

F. Kerangka Penelitian



Gambar 4. Kerangka pikir penelitian

G. Landasan Teori

Sepsis merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh respon sistemik tubuh terhadap infeksi. sepsis didefinisikan sebagai terduga infeksi atau infeksi yang telah terbukti, ditambah dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) yang ditandai dengan demam, takikardia, takipnea, dan leukositosis. Bila (Setiabudi 2007).

Pemilihan antibiotik yang tepat bagi pasien yang terdiagnosa sepsis merupakan hal penting, terutama antibiotik empiris dimana antibiotik tersebut dapat mengatasi infeksi yang disebabkan berbagai bakteri patogen. Penggunaan

antibiotik yang tepat atau rasional meliputi tepat indikasi, dosis, rute, interval, waktu, lama pemberian, spektrum, dan ketoksikannya. Evaluasi untuk menilai ketepatan antibiotik diperlukan untuk mengetahui ketepatan penggunaan antibiotik.

Evaluasi penggunaan antibiotik secara kealitatif dilakukan dengan menilai ketepatan penggunaan antibiotik menggunakan metode *Gyssens*. Metode *Gyssens* merupakan metode dengan bentuk diagram alir terdiri dari beberapa kategori I-VI yang digunakan untuk mengevaluasi keseluruhan aspek peresepan antibiotik, alternatif yang lebih efektif, lebih tidak toksik, lebih murah, serta berspektrum lebih sempit. Metode ini juga mengevaluasi lama pengobatan, dosis, interval, rute pemberian obat serta waktu pemberian.

H. Keterangan Empiris

Berdasarkan landasan teori, maka penelitian ini dibuat keterangan empirik sebagai berikut:

1. Karakteristik penggunaan antibiotik mampu memberikan gambaran penggunaan antibiotik meliputi jumlah penggunaan antibiotik, jenis antibiotik, lama pemberian, dan rute pemberian antibiotik pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018 yang diberikan terapi antibiotik.
2. Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap RSUD Pandan Arang Boyolali tahun 2018 berdasarkan kriteria *Gyssens*.