

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sepsis

1. Definisi Sepsis

Sepsis adalah sindrom infeksi sistemik yang disebabkan oleh infeksi dengan respon tubuh berupa inflamasi generalisata yang dapat menyebabkan komplikasi dan kematian (Pradipta *et al.* 2013). Sepsis dapat didefinisikan sebagai SIRS yang disebabkan oleh infeksi. Infeksi yang terjadi berasal dari mikroorganisme yang mengganggu atau karena toksin mikroba pada pembuluh darah yang menyebabkan nyeri. Dikatakan SIRS bila memiliki dua atau lebih keadaan berikut ini: temperatur tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$; denyut jantung $>90/\text{menit}$; frekuensi napas $>20\text{x}/\text{menit}$; dan sel darah putih $>12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$, atau $>10\%$ belum matang (Ventetuolo *et al.* 2008).

Secara definisi sepsis dibagi menjadi beberapa kondisi yaitu bakterimia atau fungimia, infeksi, SIRS, sepsis, sepsis berat, syok sepsis, dan MODS (Birken 2014). Sepsis berat adalah sepsis yang berkaitan dengan disfungsi organ, sedangkan syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi berlanjut karena perfusi abnormal (Abdullah *et al.* 2015). Selain itu sepsis dibagi menjadi beberapa tingkatan berdasarkan respon tubuh terhadap infeksi, mulai dari demam dan leukositosis hingga hipotensi dan kelainan fungsi beberapa organ (Gantner and Mason 2015). Meskipun hampir semua mikroorganisme dapat dikaitkan dengan sepsis dan syok sepsis, namun etiologi patogen paling umum adalah bakteri gram positif (40%): *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus coagulase negative*, dan *Enterococcus*; bakteri gram negatif (38%): *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri yang paling sering diisolasi pada sepsis; dan jamur (17%): *Candida albicans* sering menjadi penyebab sepsis pada pasien rumah sakit (Birken 2014).

Berdasarkan (Delinger *et al.*, 2012) yang mendefinisikan sepsis, sindroma respon inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome* / SIRS), sepsis berat, dan syok sepsis dapat dilihat pada (tabel 1)

Tabel 1. Terminologi dan Definisi Sepsis

Variabel Umum
1. Demam ($>38,3^{\circ}\text{C}$)
2. Hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$)
3. Nadi > 90 kali/menit atau lebih dari 2 SD diatas nilai normal sesuai umur
4. Takipnea
5. Perubahan status mental
6. Edema signifikan / balans cairan positif (< 20 mL/kg dalam 24 jam)
7. Hiperglikemia (glukosa plasma > 140 mg/dL atau $6,7$ mmol/L) tanpa diabetes
Variabel Inflamasi
1. Leukositosis ($> 12,000/\mu\text{L}$)
2. Leukopenia ($< 4000/\mu\text{L}$)
3. Angka leukosit normal dengan sel imatur lebih dari 10%
4. Plasma <i>C-reactive protein</i> lebih dari 2 SD diatas nilai normal
5. Plasma prokalsitonin lebih dari 2 SD diatas nilai normal
Variabel Hemodinamik
1. Hipoksemia arterial ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 300$)
2. Oliguria akut (produksi urin $< 0,5$ mL/kg/jam atau 45 mL/ jam selama setidaknya 2 jam walaupun sudah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat)
3. Kreatinin meningkat $> 0,5$ mg/dL atau 44 $\mu\text{mol/L}$
4. Abnormitas koagulasi (INR > 1.5 atau APTT > 60 detik)
5. Ileus (tidak adanya bunyi peristaltik usus)
6. Trombositopenia (platelet $< 100,000/\mu\text{L}$)
7. Hiperbilirubinemia (plasma bilirubin total > 4 mg/dL atau 68 $\mu\text{mol/L}$)
Variabel Perfusi Jaringan
1. Hiperlaktatemia (> 1 mmol/L)
2. Menurunnya capillary refill atau adanya bercak-bercak (mottling)
Sepsis berat
1. sepsis yang disertai dengan disfungsi organ
2. hipoperfusi atau hipotensi
3. termasuk asidosis laktat, oliguria, dan penurunan kesadaran
Syok Sepsis
Sepsis dengan <i>Sepsis plus either hypotension</i> (hipotensi refrakter yang memerlukan vasopressor setelah diberikan cairan intravena) atau hyperlactatemia

Sumber : Dellinger *et al.* 2012

2. Epidemiologi

Sepsis berat menyumbang 3% dari persentasi rumah sakit 11 – 14 % di ICU. Secara keseluruhan sepsis telah meningkat dalam 30 tahun. Sebagian besar berasal dari ruang ICU pada sepsis berat (Gantner and Mason 2015). Pada penelitian di rumah sakit pendidikan di Surabaya terdapat 504 kasus pasien sepsis dengan tingkat kematian 70,2% pada tahun 1996 dan mengalami penurunan pada penelitian di rumah sakit pendidikan di Yogyakarta terdapat 631 kasus sepsis dengan tingkat kematian sebesar 48,96% pada tahun 2007 (Pradipta 2015). Badan Penelitian dan Kualitas Kesehatan sepsis di rumah sakit Amerika Serikat mengalami peningkatan antara tahun 2000-2009 dengan diagnosis utama sepsis

meningkat 148 persen (10,6% per tahun), sementara mereka dengan diagnosis sekunder sepsis hanya meningkat 66% (5,8% per tahun) (Elixhauser *et al.* 2011).

3. Etiologi

Penyebab dari sepsis terbesar adalah bakteri gram (-) dengan prosentase 60-70% kasus, yang menghasilkan berbagai produk dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). LPS atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif (Guntur 2008).

Lipopolisakarida merangsang peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita yang terinfeksi. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita. *Staphylococci*, *Pneumococci*, *Streptococci* dan bakteri gram positif lainnya jarang menyebabkan sepsis, dengan angka kejadian 20-40% dari keseluruhan kasus. Selain itu jamur oportunistik, virus (*Dengue* dan Herpes) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dilaporkan dapat menyebabkan sepsis, walaupun jarang (Guntur 2008).

Peptidoglikan merupakan komponen dinding sel dari semua kuman, pemberian infus substansi ini pada binatang akan memberikan gejala mirip pemberian endotoksin. Peptidoglikan diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit. Eksotoksin yang dihasilkan oleh berbagai macam kuman, misalnya α -hemolisin (*S. Aureus*), *E. Coli haemolisin* (*E. Coli*) dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung (Guntur 2008).

Dari semua faktor diatas, faktor yang paling penting adalah LPS endotoksin gram negatif dan dinyatakan sebagai penyebab terbanyak. LPS didalam darah akan berikatan dengan protein darah membentuk *lipopolysaccharide* binding protein (LBP). LBP dapat langsung mengaktifkan sistem imun seluler dan humoral, yang dapat menimbulkan perkembangan gejala sepsis. LBP sendiri tidak mempunyai sifat toksik, tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis. Makrofag mengeluarkan polipeptida, yang disebut faktor nekrosis tumor (*tumor necrosis factor* atau TNF) dan interleukin 1 (IL-1), IL-6 dan IL-8 yang merupakan

mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada penderita *immuno-compromise* (IC) yang mengalami sepsis (Guntur 2008).

Penelitian terbaru mengkonfirmasi bahwa infeksi dengan sumber lokasi saluran pernapasan dan urogenital adalah penyebab paling umum dari sepsis (Shapiro *et al.* 2010). Berikut ini (tabel 2) merupakan sumber patogen pada pasien sepsis.

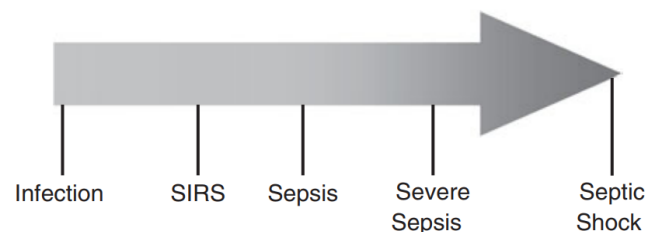
Tabel 2. Sumber Patogen Pasien Sepsis

Gram Positif	Gram Negatif
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Pseudomonas auriginosa</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Klebsiella</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter</i>
<i>Staphylococcus epidermis</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Proteus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Neisseria</i>
<i>Pneumococcus</i>	<i>Bordetella hinzii</i>

Sumber : Batara *et al.* 2018

4. Patogenesis

SIRS merupakan hasil dari aktivasi seluler yang memicu respon pembawa imun dan mekanisme koagulasi. Dihubungkan dengan mekanisme terdahulu yang mempertahankan inang dengan menanggapi jaringan mikroba. Pembawa repon imun pada akhirnya mengarahkan pada respon imun adaptif yang ditandai dengan produksi antibodi, sel T yang teraktivasi, dan antigen. Banyak diketahui tentang pemicu mikroba, dengan informasi yang diperoleh menggunakan sebagian dari dinding sel gram negatif, molekul lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin. Dinding sel gram positif peptidoglikan dan asam lipoteikoat, racun yang dihasilkan oleh bakteri gram positif dan sel fungi.



Gambar 1. Urutan perkembangan Infeksi menjadi Syok Sepsis (Southwick F, 2007)

Sepsis merupakan suatu infeksi berat, saat tubuh kita terkena infeksi, dan infeksi mempengaruhi seluruh organ tubuh dan banyak organ yang dapat berpengaruh. Infeksi dapat berasal dari rongga pernafasan, saluran pencernaan,

dan luka. Ketika sistem kekebalan tubuh manusia turun, maka tubuh tidak dapat mengatasi infeksi tersebut dan infeksi akan beredar keseluruh tubuh sehingga tubuh kita akan merespon peradangan untuk melawan bakteri tersebut, namun akibatnya selain melawan bakteri akan merusak seluruh organ tubuh manusia dan akan berkembang menjadi sepsis berat sehingga akan menyebabkan kematian (Southwick F, 2007).

5. Manifestasi Klinis

Manifestasi dari respon sepsis biasanya ditekankan pada gejala dan tanda-tanda penyakit yang mendasarinya dan infeksi primer. Tingkat di mana tanda dan gejala berkembang mungkin berbeda dari pasien dan pasien lainnya, dan gejala pada setiap pasien sangat bervariasi. Pasien dengan sepsis adalah hipotermia, tidak ada demam paling sering terjadi pada neonatus, pada pasien lansia, dan pada orang dengan uremia atau alkoholisme (Munford 2008).

Pasien dalam fase awal sepsis sering mengalami cemas, demam, takikardi, dan takipnea (Dasenbrook dan Merlo 2008). Tanda-tanda dari sepsis sangat bervariasi. Berdasarkan studi, demam (70%), syok (40%), hipotermia (4%), ruam makulopapular, petekie, nodular, vesikular dengan nekrosis sentral (70% dengan *meningococemia*), dan artritis (8%). Demam terjadi pada <60% dari bayi dibawah 3 bulan dan pada orang dewasa diatas 65 tahun (Gossman dan Plantz 2008). Infeksi menjadi keluhan utama pada pasien (Hinds *et al.* 2012). Perubahan status mental yang tidak dapat dijelaskan (LaRosa 2010) juga merupakan tanda dan gejala pada sepsis. Adanya tanda dan gejala *disseminated intravascular coagulation* (DIC) meningkatkan angka mortalitas (Saadat 2008).

Pada sepsis berat muncul dampak dari penurunan perfusi mempengaruhi setidaknya satu organ dengan gangguan kesadaran, hipoksemia ($PO_2 < 75$ mmHg), peningkatan laktat plasma, atau oliguria (≤ 30 ml / jam meskipun sudah diberikan cairan). Sekitar satu perempat dari pasien mengalami sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan infiltrat paru bilateral, hipoksemia ($PO_2 < 70$ mmHg, $FiO_2 > 0,4$), dan kapiler paru tekanan < 18 mmHg. Pada syok sepsis terjadi hipoperfusi organ (Weber dan Fontana 2007).

Diagnosis sepsis sering terlewat, khususnya pada pasien usia lanjut yang tanda-tanda klasik sering tidak muncul. Gejala ringan, takikardia, dan takipnea menjadi satu-satunya petunjuk masih diperlukan pemeriksaan lebih lanjut yang dapat dikaitkan dengan hipotensi, penurunan output urin, peningkatan kreatinin plasma, intoleransi glukosa dan lainnya (Hinds *et al.* 2012).

Tanda dan gejala sepsis awal sangat bervariasi termasuk demam, menggigil, dan adanya sebuah perubahan status mental. Hipotermia bisa terjadi tetapi bukan demam. Pasien mungkin menjadi hipoksia. Perubahan sepsis yang tidak terkontrol menyebabkan bukti disfungsi organ, yang mungkin terjadi termasuk oliguria, ketidakstabilan hemodinamik dengan hipotensi atau syok, asidosis laktat, hiperglikemia atau hipoglikemia, kemungkinan leukopenia, DIC, trombositopenia, ARDS, GI (gastrointestinal) perdarahan, atau koma (Dipiro *et al.* 2015). Berikut ini dijelaskan pada (tabel 3) merupakan tanda dan gejala yang berkaitan dengan sepsis

Tabel 3. Tanda dan Gejala yang Terkait dengan Sepsis

Sepsis dini	Sepsis akhir
Demam atau hipotermia	Asidosis Laktat
Kerusakan, menggigil	Oliguria
Takikardi	Leukopenia
Takipnea	DIC
Mual muntah	Depresi miokard
Hiperglikemia	Edema pulmonary
Lemas, rasa tidak enak	Hipotensi (syok)
Protein urea	Azotmia
Hipoksia	Trombositopenia
Leukositosis	ARDS (Sindrom distres pernapasan akut)
Hiperbilirubinemia	Pendarahan GI
	Koma

Sumber : Dipiro *et al.* 2015

6. Diagnosis sepsis

Tes diagnostik pada pasien dengan sindrom sepsis atau dicurigai sindrom sepsis yang digunakan untuk mengidentifikasi lokasi, jenis, serta menentukan tingkat keparahan infeksi untuk membantu dalam memfokuskan terapi (Shapiro *et al.* 2010).

Menurut Dellinger *et al.* (2012) apabila pada data laboratorium didapat hasil uji kultur sesudah antibiotik diberikan sambil menunggu data kulturnya keluar maka untuk menghindari keterlambatan dalam memulai terapi antimikroba

pasien sepsis dan terapi yang antibiotik tidak tepat maka diberikan antibiotik empiris yang dapat membantu terjadinya keterlambatan.

Tanda-tanda klinis yang dapat menyebabkan dokter untuk mempertimbangkan sepsis dalam diagnosis diferensial, yaitu demam atau hipotermia, takikardi yang tidak jelas, takipnea yang tidak jelas, tanda-tanda vasodilatasi perifer, shock dan perubahan status mental yang tidak dapat dijelaskan. Pengukuran hemodinamik yang menunjukkan syok sepsis, yaitu curah jantung meningkat, dengan resistensi vaskuler sistemik yang rendah. Abnormalitas hitung darah lengkap, hasil uji laboratorium, faktor pembekuan, dan reaktan fase akut mungkin mengindikasikan sepsis (LaRosa 2013).

Pada pasien sepsis juga dilakukan pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang dalam menegakkan diagnosis. Pada (tabel 4) dijelaskan hal-hal yang menjadi indikator laboratorium pada penderita sepsis.

Tabel 4. Indikator Laboratorium Penderita Sepsis

Pemeriksaan Laboratorium	Temuan	Uraian
Hitung leukosit	Leukositosis atau leukopenia	Endotoxemia menyebabkan leukopenia
Hitung trombosit	Trombositosis atau trombositopenia	Peningkatan jumlahnya diawal menunjukkan respon fase akut; penurunan jumlah trombosit menunjukkan DIC
Kaskade koagulasi	Defisiensi protein C; defisiensi antitrombin; peningkatan D-dimer; pemanjangan PT dan PTT	Abnormalitas dapat diamati sebelum kegagalan organ dan tanpa pendarahan
Kreatinin	Peningkatan kreatinin	Indikasi gagal ginjal akut
Asam laktat	Asam laktat >4mmol/L(36mg/dl)	Hipoksia jaringan
Enzim hati	Peningkatan alkaline phosphatase, AST, ALT, bilirubin	Gagal hepatoselular akut disebabkan hipoperfusi
Serum fosfat	Hipofosfatemia	Berhubungan dengan level <i>cytokin proinflammatory</i>
C-reaktif protein (CRP)	Meningkat	Respon fase akut
Procalcitonin	Meningkat	Membedakan SIRS dengan atau tanpa infeksi

Sumber : LaRosa 2010

7. Terapi Farmakologi Sepsis

Berikut merupakan terapi farmakologi sepsis :

7.1 Terapi Antibiotik. Terapi antibiotik spektrum luas seharusnya diberikan setelah memperoleh spesimen mikroskopi dan kultur termasuk kultur darah namun tanpa menunggu hasil keluar. Berdasarkan penelitian retrospektif

dan observasi menyarankan untuk mengurangi peningkatan signifikan pada mortalitas diberikan antibiotik empirik dan direkomendasikan paling lama satu jam secara parenteral untuk mendapat dosis optimal setelah diketahui sepsis dan hipotensi (Gantner & Mason 2015).

Pemilihan antibiotik empirik berdasarkan perkiraan tempat infeksi, patogen terbanyak di daerah tersebut, organisme yang ada di rumah sakit atau komunitas, status imun pasien, dan antibiotik yang dapat digunakan dan resisten dari profil pasien (Birken & Lena 2014). *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sangat jarang terjadi di Belanda, sedangkan di negara-negara Eropa Selatan menjadi endemik. Tabel 5 menunjukkan regimen antimikroba yang dapat digunakan berdasarkan infeksi yang pernah ada.

Tabel 5. Regimen Antimikroba Empirik pada Sepsis dengan Fungsi Ginjal Normal

Keadaan Klinik	Regimen
Infeksi saluran kemih nosokomial atau neutropenia	Piperacillin-tazobactam 4,5 g IV setiap 6 jam atau Cefepime 2 g IV setiap 8 jam atau imipenem 0,5 g IV setiap 6 jam atau meropenem 0,5-1g IV setiap 6 jam, dengan atau aminoglikosida (misalnya tobramycin 5 mg/kg IV setiap 24 jam) Tambahkan vancomycin 15 mg/kg IV setiap 12 jam jika dengan resiko MRSA, baru (dalam 3 minggu) atau selanjutnya (>2 minggu) rumah sakit, transfer dari rumah jompo atau pasien dengan subakut, obat IV digunakan). Carbapenem mungkin lebih disukai untuk gram negatif dimana prevalensinya masih tinggi dari organisme produk.
Sumber yang diakibatkan pneumonia	Ceftriaxone 1 g IV setiap 24 jam atau ampicillin-sulbactam 3 g IV setiap 6 jam ditambah azithromycin 500 mg IV atau PO setiap 24 jam atau fluoroquinolon (misalnya levofloxacin 750 mg atau moxifloxacin 400 mg IV atau PO)
Community acquired urosepsis	Ciprofloxacin 1 g IV setiap 24 jam atau levofloxacin 750 mg IV setiap 24 jam atau aminoglikosida, misalnya gentamicin 5-7 mg/kg IV setiap 24 jam, dengan atau ampicillin 2 g IV setiap 6 jam untuk <i>Enterococcus faecalis</i>) or ceftriaxone 1 g IV setiap 24 jam, dengan atau ampicillin) atau ertapenem 1 g IV setiap 24 jam (jika dengan riwayat ESBL-organisme produk)
Meningitis	Vancomycin 30-45 mg/kg setiap 12 atau 8 jam sekali ditambah ceftriaxone 2 g IV setiap 12 jam (tambah dexamethasone 0,15 mg/kg setiap 6 jam untuk 2-4 hari, dengan dosis awal 10-20 mg minimal, tambahkan ampisilin 2 g IV setiap 4 jam.
HIV dengan pneumonia	Trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg IV setiap 6 jam atau pentamidine 4 mg/kg IV selama 24 jam, lainnya dengan ceftriaxone 1 g IV setiap 24 jam dan dengan azithromycin 500 mg IV atau PO setiap 24 jam. Ketika pengobatan <i>Pneumocystis pneumonia</i> , tambahkan prednisone (atau ekuivalen) 40 mg P setiap 12 jam untuk $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ atau <i>arteri alveolar</i> $> 35 \text{ mmHg}$

Sumber : Schlossberg 2015

Keterangan ESBL = *extended-spektrum β -laktamase*; HIV = *Human immunodeficiency virus*; IV = intravena; MRSA= *metichillin-resisten Staphylococcus aureus*.

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

Tabel 6. Rekomendasi antimikroba empiris pasien dengan sepsis berat dan syok sepsis

Subset	Sumber Patogen	Terapi utama IV	Terapi Alternatif IV	IV-beraih ke-PO
Tidak diketahui penyebabnya	<i>GNB</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i> (VSE) [†]	Meropenem 1gm (IV) setiap 8 jam x 2 minggu atau Piperacillin/Tazobaktam 3.375 gm (IV) setiap 6 jam x 2 minggu atau Moxifloxacin 400 mg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu	Quinolone* (IV) x 2 minggu ditambah lainnya Metronidazol 1gm (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Clindamycin 600 mg (IV) setiap 8 jam x 2 minggu	Moxifloxacin 400 mg (PO) setiap 24 jam x 2 minggu
Komunitas sumber paru yang berasal dari pneumonia (CAP)	<i>S. pneumonia</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> ^{**}	Respiratori Quinolone [‡] (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Ceftriaxon 1gm (IV) setiap 24 jam x 2 minggu	Meropenem 1 gm (IV) setiap 8 jam x 2 minggu	Respiratori Quinolone [‡] (PO) setiap 24 jam x 2 minggu atau Doxycycline 200 mg (PO) Setiap 12 jam selama 3 hari, lalu 100 mg (PO) setiap 12 jam selama 11 hari.
*Levofloxacin 500 mg (IV atau PO) setiap 24 jam [†] mulailah mengobati <i>E. faecalis</i> (VSE); jika kemudian diidentifikasi seperti <i>E. faecium</i> (VRE), perlakukan disesuaikan (urosepsis)				
<i>Pneumonia Nosokomia</i> (NP)	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> (not MSSA/MRSA)	Meropenem 1gm (IV) setiap 8 jam x 2 minggu ditambah lainnya Levofloxacin 750mg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Amikacin 1 gm or 15 mg/kg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Aztreonam 2 gm (IV) setiap 8 jam x 2 minggu		Levofloxacin 750 mg (PO) setiap 24 jam x 2 minggu atau Ciprofloxacin 750 mg (PO) setiap 24 jam x 2 minggu
CVC sumber*** <i>Bacteremia</i> (dimulai dengan pengobatan untuk MSSA ; jika selanjutnya diidentifikasi MRSA, dll., perlakuan disesuaikan)	<i>S. epidermidis</i> (CoNS) <i>S. aureus</i> (MSSA) <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i>	Meropenem 1 gm (IV) setiap 8 jam x 2 minggu atau Cefepime 2 gm (IV) setiap 12 jam x 2 minggu	Ceftriaxon 1 gm (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Respiratori quinolone* (IV) setiap 24 jam x 2 minggu	Respiratori quinolone* (PO) setiap 24 jam x 2 minggu atau Cephalexin 500 mg (PO) q6h x 2 weeks

Subset	Sumber Patogen	Terapi utama IV	Terapi Alternatif IV	IV-beraih ke-PO
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	Daptomycin 6 mg/kg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Linezolid 600 mg (IV) setiap 12 jam x 2 minggu Quinupristin/Dalfopristin 7.5mg/kg (IV) setiap 8 jam x 2 minggu atau Vancomycin 1 gm (IV) setiap 12 jam x 2 minggu		Linezolid 600 mg (PO) setiap 12 jam x 2 minggu Minocycline 200 mg (PO) x 1, lalu 100 mg (PO) setiap 12 jam x 2 minggu

ILI = seperti penyakit Influenza

*Moxifloxacin 400 mg atau Levofloxacin 500 mg

** Hanya dalam alkoholik.

*** mungkin secara klinis, berubah CVC secepat mungkin.

† Pasien dengan ILI/influenza A (manusia/babi) mempresentasikan dengan bersamaan MSSA/MRSA CAP sering hadir dengan syok.

‡ Levofloxacin 750 mg (IV) setiap 24 jam atau Moxifloxacin 400 mg (IV) setiap 24 jam.

§ tidak rumit oleh kardiopulmonari dekomposisi/kegagalan, CAP tidak disajikan dengan hipotensi/syok pada pembawa normal. Hiposplenia/asplenia sebaiknya lebih dikhususkan jika CAP disajikan dengan hipotensi/syok pada pasien dengan fungsi kardiopulmonari yang baik.

Candidemia (menyebar/invasif) Kecuai jika penyebabnya belum diketahui, terapi empirik seperti untuk non-albicans/mungkin resisten fluconazole Candida adalah penyebab utamanya	Non- <i>albicans</i> <i>Candida</i> [¶] atau Resisten fluconazole	Isavuconazole 200 mg (IV) setiap 8 jam x 48 jam, lalu 200 mg (IV/PO) setiap 24 jam x 2 minggu atau Micafungin 100 mg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu [†] atau Voriconazole jika ingin ditambahkan atau Liposomal amphotericin B (L-amb) (IV) setiap 24 jam [†] atau Amphotericin B (terlihat <i>C.albicans</i> , atas) x 2 minggu [†] atau Voriconazole x 2 minggu ^{††} atau Itraconazole (terlihat <i>C.albicans</i> , diatas) atau Anidulafungin 200 mg (IV) x 1 dosis, lalu 100 mg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu [†] atau Caspofungin (terlihat <i>C.albicans</i> , diatas)	Voriconazole x 2 minggu ^{††} atau Posaconazole 400 mg (PO) setiap 12 jam x 2 minggu
Intra-abdominal/sumber pelvis	GNB <i>B. fragilis</i>	Piperacillin/Tazobactam 3.375 gm (IV) setiap 6 jam x 2 minggu atau Tigecycline 200 mg (IV) x 1 dosis, lalu 100 mg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Ertapenem 1 gm (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Meropenem 1 gm (IV) setiap 8 jam x 2 minggu	Kombinasi terapi Ceftriaxone 1 gm (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Levofloxacin 500 mg (IV) setiap 24 jam x 2 minggu ditambah Metronidazole 1 gm (IV) setiap 24 jam x 2 minggu atau Monoterapi Moxifloxacin 400mg (PO) setiap 24 jam x 2 minggu atau Kombinasi terapi Levofloxacin 500 mg (PO) setiap 24 jam x 2 minggu ditambah Clindamycin 300 mg (PO) setiap 8 jam x 2 minggu

¶ agen terbaik tergantung pada spesies yang menginfeksi. Kerentanan fluconazole diprediksi bervariasi oleh spesies.

† perlakuan candidemia untuk 2 minggu setelah kultur darah negatif.

Subset	Sumber Patogen	Terapi utama IV	Terapi Alternatif IV	IV-beraih ke-PO
Diakuisisi komunitas urosepsis	GNB <i>E. faecalis</i> (VSE)	Piperacillin/Tazobactam 3.375 gm (IV) setiap 6 jam x 1-2 minggu atau Meropenem 1 gm (IV) setiap 8 jam x 1-2 minggu	Levofloxacin 500 mg (IV) setiap 24 jam	Levofloxacin 500 mg (PO) setiap 24 jam x 1-2 minggu
	<i>E. faecium</i> (VRE)	Daptomycin 12 mg/kg (IV) setiap 24 jam x 1-2 minggu* atau Linezolid 600 mg (IV) setiap 12 jam x 1-2 minggu	Quinupristin/Dalfopristin 7.5 mg/kg (IV) setiap 8 jam x 1-2 minggu atau Linezolid 600 mg (IV) setiap 12 jam x 1-2 minggu	Linezolid 600 mg (PO) setiap 12 jam x 1-2 minggu atau Minocycline 200 mg (PO) x 1, lalu 100 mg (PO) setiap 12 jam x 1-2 minggu
Nosokomial	<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem 1 gm (IV) setiap 8 jam x 1-2 minggu atau Cefepime 2 gm (IV) setiap 12 jam x 1-2 minggu atau Levofloxacin 750 mg (IV) setiap 24 jam x 1-2 minggu	Aztreonam 2 gm (IV) setiap 8 jam x 1-2 minggu atau Doripenem 1 gm (IV) setiap 8 jam x 1-2 minggu	Levofloxacin 750 mg (PO) setiap 24 jam x 1-2 minggu
	CRE	Ceftazidime/Avibactam 2.5 gm (IV) setiap 8 jam x 1-2 minggu	Polymyxin B 1.25 mg/kg (IV) setiap 12 jam x 1-2 minggu atau Colistin 2.5 mg/kg (IV) setiap 12 jam x 1-2 minggu	
Sepsis berat dengan purpura (asplenia atau hiposplenia)	<i>S. pneumonia</i> <i>H. influenza</i> <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxone 2 gm (IV) setiap 24 jam selama 2 minggu atau Levofloxacin 500 mg (IV) setiap 24 jam selama 2 minggu	Cefepime 2 gm (IV) setiap 12 jam selama 2 minggu atau Cefotaxime 2 gm (IV) setiap 6 jam selama 2 minggu	Levofloxacin 500 mg (PO) setiap 24 jam selama 2 minggu atau Amoxicillin 1 gm (PO) setiap 8 jam selama 2 minggu
*VRE MIC = 2 x MRSA. Digunakan 2 x dari dosis bakteremia (6 mg/kg untuk VRE (12 mg/kg)).				
Steroid (dosis tinggi kronik)	Aspergillus	Pengobatan sama dengan Aspergillus pneumonia		
Miliary TB	M. tuberculosis	Pengobatan sama dengan TB pulmonari ditambah steroid x 1-2 minggu		
Miliary BCG	Bacille Calmette-Guerin (BCG)	Pengobatan dengan INH ditambah RIF x 6 minggu; boleh ditambahkan steroid contohnya, prednisolone 40 mg setiap 24 jam selama 2 minggu.		

Sumber: Cunha 2017

7.2 Resusitasi. Perubahan dasar hemodinamika yang terdiri pada pasien sepsis adalah kelainan patologik arterial. Walaupun kadar katekolamin dalam darah pada sepsis meningkat, respons vaskular terhadap stimulasi reseptor α -adrenergik tampaknya terganggu. Beberapa mediator yang diduga bertanggung jawab terhadap mekanisme vasodilatasi ini, antara lain adalah IL-1, TNF, “NO” dan prostaglandin aktifitas komplemen (C3a, C5a). Kemungkinan lain sebagai penyebab adalah perubahan dalam metabolisme pembuluh darah sendiri (Guntur 2008).

Gambaran yang khas pada pasien sepsis dengan syok adalah hipotensi yang terjadi karena dilatasi pembuluh darah arteri. Resistensi vaskular sistemik sangat rendah dan curah jantung akan meningkat. Frekuensi denyut jantung akan meningkat pula demikian juga resistensi vaskular paru akan meningkat. Oleh karena kompensasi terhadap kekurangan O_2 . Keadaan ini disebabkan adanya produksi NO yang meningkat berlebihan (Guntur 2008).

Terjadi peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah disebabkan peningkatan aktifitas komplemen (C3a, C5a). Sehingga banyak cairan plasma yang menuju keluar (ekstravasasi). Secara umum tujuan dari resusitasi adalah memperbaiki oksigensisasi pada jaringan atau sel. Resusitasi biasanya menggunakan cairan kristalit dan koloid. Resusitasi kristaloid menyebabkan ekspansi ruang interstisial, sedangkan koloid intravena yang bersifat hiperonkotik, karena tekanan onkotik, cenderung untuk menyebabkan ekspansi volume ekstrasvaskular dengan “Meminjam” cairan dari ruang interstisial. Koloid isoonkotik dapat mengisi ruang intravaskular tanpa mengurangi ruang interstisial (Guntur 2008).

7.3 Imunonutrisi. Imunonutrisi adalah perkumpulan spesifik seperti albumin, glutamin, nukleotida dan asam lemak omega 3 yang diberikan sendiri ataupun kombinasi, memiliki pengaruh terhadap parameter imunologi dan inflamasi yang telah terbukti secara klinis dan laboratoris. Trauma berat, sepsis, luka bakar akan mengancam kehidupan penderita dengan terjadinya disregulasi imunologi dengan berbagai manifestasi klinis. Imunomodulasi saat ini

dikembangkan pada pencegahan sepsis berhasil menurunkan angka kematian. Salah satu enteral nutrisi “*enteral veedingsuplement*” dengan nutrisi yang terdiri dari glutamin, n-3 polianstaturasi asam lemak dan nukleotida (*imunonutrision*). Dikatakan demikian sebab kelainan GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) imuno respon merupakan kontribusi disfungsi intestium (usus halus) dalam keadaan sepsis. Telah dilakukan penelitian dengan metode *Double Blind Cross Over Design* pada penderita sepsis yang diberikan imunonutrisi dibandingkan dengan kontrol (penderita sepsis yang tidak diberi imunonutrisi) terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Pada penderita sepsis dengan imunonutrisi terjadi perkembangan penyakit yang membaik, terjadi penurunan komplikasi, jangka waktu perawatan dan kematian (**Guntur 2008**).

7.4 Diuretik. Gagal liver akut merupakan komplikasi yang sangat umum dari sepsis. Pengembalian cairan tubuh menggunakan infus cairan dengan maksud untuk mengoptimalkan transportasi oksigen merupakan prioritas utama pada pasien sepsis. Sebuah deduksi berdasarkan patofisiologi didapat bahwa volemia yang optimal juga mengoptimalkan perfusi ginjal tetapi hal tersebut tidak dapat diverifikasi. Berkenaan dengan jenis cairan yang digunakan dalam resusitasi pasien sepsis, studi yang dilakukan sejauh ini sering tidak ditujukan untuk mengevaluasi dampak cairan seperti pada fungsi ginjal tetapi memungkinkan untuk mengumpulkan beberapa informasi dari data yang tersedia. Penggunaan gel dan larutan koloid, jika dibandingkan dengan penggunaan larutan kristaloid tunggal, tampaknya menjadi faktor independen berkaitan dengan kerusakan ginjal pada sepsis (Piccinni *et al.* 2011).

Data ini telah dikonfirmasi oleh studi tentang transplantasi ginjal di mana sitologi kerusakan oleh osmosis telah diamati pada pasien yang telah diobati dengan solusi koloid (*Hydroxyethyl Starch*). Penggunaan larutan garam hipertonik tampaknya menimbulkan hasil yang lebih baik, beberapa penelitian mengungkapkan penggunaan ini meningkatkan hemodinamik dan transportasi oksigen selain memiliki efek anti-inflamasi. Dampak dari larutan garam hipertonik pada gagal ginjal dan pada kebutuhan untuk *Renal Replacement Therapy* (RRT) belum diverifikasi. Studi tentang *Early Goal-Directed Therapy*

oleh E.P. Rivers mengungkapkan bahwa awal terapi infus pada pasien sepsis mengoptimalkan sirkulasi sistemik dan pada saatnya juga aliran ginjal (Piccinni *et al.* 2011).

7.5 Kontrol Gula. Menurut Delinger *et al.* 2012 pendekatan untuk pengendalian kadar gula darah pasien sepsis berat di ICU mulai tingkat akumulasi 2 glukosa darah berturut-turut >180 mg/dL. Pendekatan kadar gula darah seharusnya target ditingkatkan ≤ 180 mg/dL daripada peningkatan kadar gula darah ≤ 110 mg/dL. Kadar gula darah sebaiknya dimonitoring 1-2 jam sampai kadar gula darah membaik dan pemberian insulin dengan stabil setiap 4 jam kemudian.

7.6 Steroid. Pada keadaan syok sepsis, efek imun dari kortikosteroid mungkin sangat tergantung pada kondisi dan situasinya serta sangat penting dalam menentukan dosisnya dan waktu kapan diberikannya. Data dasar efek dari kortikosteroid pada infeksi menyebabkan terjadi penurunan pro-inflamasi dan anti-inflamasi sitokin (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α reseptor) dan meningkatkan IL-12. Pada pemberian dengan dosis rendah hidrokortison tidak menyebabkan imunoparalysis dan tidak mempengaruhi sistem imun alamiah termasuk didalamnya fagositosis yang menyebabkan hemodinamik, dosis rendah kortikosteroid dapat meningkatkan “*survival*” pada syok sepsis. Apabila diberikan kortison dosis tinggi maka akan terjadi penekanan yang hebat pada sitokin-sitokin, terutama sitokin pro-inflamasi yang antiinflamasi-antiinflamasi sehingga terjadi kematian oleh karena imun paralysis. Dari hasil penelitian dan tinjauan kepustakaan, pemberian kortison dosis tinggi akan menyebabkan penekanan sitokin pro-inflamasi yang berlebihan sehingga sitokin anti-inflamasi lebih dominan dan akan terjadi kerusakan endotel dengan proses ADCC (Guntur 2008).

7.7 Pengobatan suplementasi. Strategi anti endo-eksotoksin dengan pemberian monoklonal antibodi, pemberian ini masih banyak diperdebatkan sebab dari beberapa penelitian hasilnya masih belum meyakinkan. Pemberian infus monoklonal antibodi faktor-7 dapat menghambat terjadinya pembentukan trombin dan konversi fibrinogen. Sistem Anti trombin III (AT III)-heparin sulfat dapat

mengikat dan mengurangi aktivitas generasi trombin dalam proses penjendalan darah, sehingga dapat mengatasi DIC (Guntur 2008).

B. Antibiotik

1. Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah zat kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang mempunyai kemampuan dalam larutan encer untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme. Antibiotik yang relatif non-toksik bagi pejamunya digunakan sebagai agen kemoterapeutik dalam pengobatan penyakit infeksi pada manusia, hewan, dan tanaman. Istilah ini sebelumnya digunakan pada zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme, tetapi penggunaan istilah ini meluas meliputi senyawa sintetik dan semisintetik dengan aktivitas yang mirip (Dorlan 2010).

2. Penggolongan Antibiotik

Penggolongan antibiotik dapat di golongan sebagai berikut :

2.1. Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja. Antibiotik digolongkan sebagai berikut senyawa yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, meliputi penisilin dan sefalosporin yang secara struktur mirip, dan senyawa-senyawa yang tidak mirip seperti sikloserin, vankomisin, basitrasin, dan senyawa antifungi golongan azol misalnya klotrimazol, flukonazol, dan itrakonazol. Senyawa yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, mempengaruhi permeabilitas dan menyebabkan kebocoran senyawa intraseluler, dalam hal ini termasuk senyawa yang bersifat detergen seperti polimiksin dan senyawa antifungi poliena nistatin serta amfoterisin B yang berkaitan dengan sterol-sterol dinding sel. Senyawa yang mempengaruhi fungsi subunit ribosom 30S atau 50S sehingga menyebabkan penghambatan sintesis protein yang reversibel, meliputi kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, dan pristinamisin.

Senyawa yang berkaitan dengan subunit ribosom 30S dan mengubah sintesis protein yang pada akhirnya akan mengakibatkan kematian sel, misalnya aminoglikosida. Senyawa yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri

dengan cara menghambat RNA polimerase misalnya rifampisin, senyawa yang menghambat topoisomerase misalnya golongan kuinolon (Chamber 2014).

2.2. Penggolongan antibiotik berdasarkan spektrumnya. Antibiotik dibagi menjadi dua yaitu antibiotik berspektrum sempit dan luas. Antibiotik spektrum sempit terutama aktif hanya untuk beberapa jenis bakteri saja misalnya penisilin-G dan penisilin-V, eritromisin, klindamisin, kanamisin, dan asam fusidat hanya bekerja terhadap bakteri Gram positif, sedangkan streptomisin, gentamisin, polimiksin-B, dan asam nalidiksik bekerja terhadap bakteri Gram negatif. Antibiotik spektrum luas bekerja terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif misalnya sulfonamida, ampicilin, sefalosporin, kloramfenikol, dan rifampisin (Tan & Rahardja 2002).

2.3. Penggolongan Antibiotik berdasarkan perbedaan jenis terapi. Penggolongan antibiotik berdasarkan perbedaan jenis terapi dibagi menjadi 3 antibiotik, yaitu :

1.3.1 Antibiotik terapi empiris, penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya dengan tujuan eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga sebagai penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi. Lama pemberian untuk jangka waktu 48-72 jam, selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologi dan kondisi pasien serta data penunjang lainnya (Kemenkes 2011^b). Antibiotik terapi empiris harus mencakup semua patogen, karena organisme penginfeksi belum teridentifikasi. Terapi kombinasi atau terapi tunggal dengan suatu obat berspektrum luas dapat digunakan. Bila mikroorganisme penginfeksi sudah teridentifikasi, tetapi dapat diselesaikan dengan obat berspektrum sempit dan bertoksitas rendah (Goodman & Gilman 2011).

1.3.2 Terapi Antibiotik definitif untuk kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya. Tujuannya adalah penghambatan pertumbuhan bakteri penyebab infeksi, berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi. Lama pemberian berdasarkan pada efikasi klinis sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan

data mikrobiologi dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (Kemenkes 2011^b).

1.3.3 Antibiotik profilaksis, penggunaan antibiotik sebelum, selama, dan paling lama 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak melibatkan tanda infeksi dengan tujuan mencegah terjadinya infeksi luka daerah operasi. Diharapkan saat operasi antibiotik di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri. (Kemenkes 2011^b).

2.4. Penggolongan antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetika. Ada 2 pengelompokan antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetikanya :

2.4.1 *Time dependent killing*. Lamanya antibiotik berada dalam kadar di atas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinis ataupun kesembuhan. Kadar antibiotik dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Contohnya penisilin, sefalosporin, dan makrolida (Kemenkes 2011^b).

2.4.2 *Concentration dependent*. Semakin tinggi kadar antibiotik dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri, artinya regimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi (Kemenkes 2011^b).

3. Prinsip Penggunaan Antibiotik

WHO menyatakan bahwa lebih dari setengah peresepan obat diberikan secara tidak rasional. Menurut WHO, kriteria pemakaian obat yang rasional, antara lain :

3.1 Sesuai dengan indikasi penyakit. Pengobatan didasarkan atas keluhan individual dan hasil pemeriksaan fisik yang akurat (WHO 2001).

3.2 Diberikan dengan dosis yang tepat. Pemberian obat memperhitungkan umur, berat badan dan kronologis penyakit (WHO 2001).

3.3 Cara pemberian dengan interval waktu pemberian yang tepat.

Jarak minum obat sesuai dengan aturan pemakaian yang telah ditentukan (WHO 2001).

3.4 Lama pemberian yang tepat. Pada kasus tertentu memerlukan pemberian obat dalam jangka waktu tertentu (WHO 2001).

3.5 Obat yang diberikan harus efektif dengan mutu terjamin. Hindari pemberian obat yang kedaluarsa dan tidak sesuai dengan jenis keluhan penyakit (WHO 2001).

3.6 Tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau. Jenis obat mudah didapatkan dengan harganya relatif murah (WHO 2001).

3.7 Meminimalkan efek samping dan alergi obat. Meminimalkan efek samping dari obat dan efek alergi yang dapat ditimbulkan oleh obat (WHO 2001).

Antibiotik dapat diberikan sebagai profilaksis ataupun terapeutik. Antibiotik profilaksis adalah penggunaan antibiotik yang bertujuan mencegah terjadinya infeksi, yang diberikan dalam keadaan tidak atau belum terdapat gejala infeksi pada pasien yang beresiko tinggi mengalami infeksi bakterial.

Prinsip penggunaan antibiotik secara bijak (Permenkes 2011) yaitu: Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat. Kebijakan penggunaan antibiotik (*antibiotic policy*) ditandai dengan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas (*restricted*), dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu (*reserved antibiotic*). Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya.

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat menjadi salah satu faktor munculnya resistensi bakteri yang merupakan masalah penting dalam pelayanan kesehatan, sehingga perlu dilakukan pemilihan jenis antibiotik secara tepat dan cepat. Menurut Permenkes RI Nomor HK.03.05/III/142/2011 dibawah ini

pemilihan jenis antibiotik harus berdasarkan pada : Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan kuman terhadap antibiotik. Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi. Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik. Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat yang dipilih atas dasar yang paling *cost effective* dan aman.

Penerapan penggunaan antibiotik menurut Permenkes RI Nomor HK.03.05/III/142/2011 secara bijak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut : Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik secara bijak. Meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, dengan penguatan pada laboratorium hematologi, imunologi, dan mikrobiologi atau laboratorium lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi. Menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten di bidang infeksi. Mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara tim (*team work*). Membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak yang bersifat multi disiplin. Memantau penggunaan antibiotik secara intensif dan berkesinambungan. Menetapkan kebijakan dan pedoman penggunaan antibiotik secara lebih rinci di tingkat nasional, rumah sakit, fasilitas pelayanan kesehatan lainnya dan masyarakat.

C. Terapi Antibiotik untuk Sepsis

Penatalaksanaan sepsis menurut (Guntur 2008) pada umumnya terdiri dari: Pemberian antibiotik dan pengobatan terhadap penyakit dasarnya (*underlying disease*); eliminasi pusat infeksi dan sumber infeksi. Mempertahankan hemodinamika tetap normal. Pengobatan adjuvans kortikosteroid, intravenous immunoglobulin (IVIG), protein C dan Imunonutrisi

Apabila tatalaksana tersebut tidak berhasil mengatasi keadaan sepsis, maka penderita akan jatuh dalam keadaan syok sepsis. Sasaran utama lainnya berdasarkan (Dipiro *et al.* 2015) untuk pengobatan sepsis adalah sebagai berikut: Diagnosis dan identifikasi tepat waktu, segera memusnahkan sumber infeksi, inisiasi dini dengan terapi antimikroba agresif, gangguan patogen syok sepsis, dan

menghindari kegagalan organ. Rekomendasi pengobatan telah dibuktikan untuk sepsis dan syok sepsis dari berbagai pengobatan sepsis yang bertahan hidup disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Rekomendasi Pengobatan untuk Sepsis dan Syok Sepsis

Rekomendasi	Nilai Rekomendasi
Resusitasi awal (6 jam pertama)	
Tujuan awal yang diarahkan, termasuk CVP 8–12 mm Hg, MAP \geq 65 mmHg, saturasi oksigen vena sentral \geq 70%	IC
Terapi antibiotik	
Antibiotik spektrum luas IV dalam 1 jam diagnosis syok sepsis dan sepsis berat terhadap kemungkinan bakteri / jamur pathogen.	IB
Memantau ulang terapi antibiotik setiap hari dengan mikrobiologi dan data klinis untuk terapi sempit.	IC
Terapi cairan	
Tidak ada perbedaan hasil klinis antara koloid dan kristaloid.	IB
Cairan tantangan 1000 mL kristaloid atau 300-500 mL koloid lebih dari 30 menit.	ID
Vasopressor	
Norepinephrine dan dopamine adalah pilihan awal.	IC
Pertahankan PETA \geq 65 mmHg.	IC
Terapi inotropik	
Gunakan dobutamine ketika output jantung tetap rendah meskipun cairan esusitasi dan terapi kombinasi inotropik / vasopressor.	IC
Kontrol glukosa	
Gunakan insulin IV untuk menjaga glukosa darah \leq 150 mg / dL.	2C
Steroid	
IV hidrokortison untuk syok sepsis ketika hipotensi tetap buruk responsif terhadap resusitasi cairan dan vasopresor yang adekuat.	2C
Dosis hidrokortison harus $<$ 300 mg / hari.	1A
Protein aktif manusia rekombinan C (<i>drotrecogin</i>)	
Pertimbangkan pada disfungsi organ yang disebabkan oleh sepsis dengan risiko tinggi kematian (biasanya APACHE II \geq 25 atau kegagalan organ beragam) jika tidak ada kontraindikasi	2B
Profilaksis trombosis vena dalam	
Gunakan heparin berat molekul rendah atau difraksi dosis rendah heparin dalam mencegah trombosis vena dalam	IA
Profilaksis stres ulkus	
H2 <i>receptor blocker</i> atau <i>inhibitor</i> pompa proton efektif	IA,IB
Sumber : Dipro et al. 2015	

D. Evaluasi Rasionalitas Antibiotik Metode Gyssens

Evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif dapat dilakukan dengan metode *Gyssens*. Evaluasi penggunaan antibiotik bertujuan untuk mengetahui penggunaan antibiotik di rumah sakit, mengetahui dan mengevaluasi kualitas antibiotik di rumah sakit secara sistemik dan terstandar, serta sebagai dasar dalam

menetapkan surveilans penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistemik dan terstandar, serta sebagai indikator kualitas layanan rumah sakit (Gyssen 2005).

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit menggunakan kriteria *Gysseens* dilakukan dengan melihat rekam medik pasien, kesesuaian diagnosis (gejala klinis dan hasil laboratorium), indikasi, regimen dosis, keamanan, dan harga dengan tujuan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait penggunaan antibiotik (Menkes 2011b).

Gysseens mendesain suatu logaritma untuk mengklasifikais pola persepan dalam berbagai situasi penggunaan obat yang kurang tepat menggunakan diagram alir (gambar 1). Dengan menggunakan algoritma ini, keseluruhan proses persepan dapat dianalisis secara sistematis (Gysseens 2005).

Kategori hasil penelitian kualitatif penggunaan antibiotik sebagai berikut:

- 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 spektrum antibakterinya lebih sempit
- Kategori V = tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
- Kategori VI = data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi.

Evaluasi menggunakan alur *Gyssens* dimulai dari kotak yang paling atas, yaitu menilai apakah data lengkap atau tidak untuk mengkategorikan penggunaan antibiotik.

1. Bila tidak ada indikasi pemberian antibiotik, berhenti di kategori V. Bila antibiotik memang terindikasi, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah pemilihan antibiotik sudah tepat?
2. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih efektif, berhenti di kategori IVa.
3. 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.
5. Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lebih murah?
6. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih murah, berhenti di kategori IVc.
7. Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang spektrumnya lebih sempit?
8. Bila ada pilihan antibiotik lain dengan spektrum yang lebih sempit, berhenti di kategori IVd.
9. Jika tidak ada alternatif lain yang lebih sempit, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah durasi antibiotik yang diberikan terlalu panjang?
10. Bila durasi pemberian antibiotik terlalu panjang, berhenti di kategori IIIa.
11. Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan apakah durasi antibiotik terlalu singkat?
12. Bila durasi pemberian antibiotik terlalu singkat, berhenti di kategori IIIb.
13. Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah dosis antibiotik yang diberikan sudah tepat?
14. Bila dosis pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIa.
15. Bila dosisnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan berikutnya, apakah interval antibiotik yang diberikan sudah tepat?
16. Bila interval pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIb.
17. Bila intervalnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah rute pemberian antibiotik sudah tepat?

18. Bila rute pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIc.
19. Bila rute tepat, lanjutkan ke kotak berikutnya.
20. Bila antibiotik tidak termasuk kategori I sampai dengan VI, antibiotik tersebut merupakan kategori 0.

E. Rumah Sakit

4. Definisi Rumah Sakit

Rumah sakit adalah suatu organisasi yang kompleks, menggunakan gabungan alat ilmiah khusus dan rumit, dan difungsikan oleh berbagai kesatuan personel terlatih dan terdidik dalam menghadapi dan menangani masalah medik modern, yang semuanya terikat bersama-sama dalam maksud yang sama, untuk pemulihan dan pemeliharaan kesehatan yang baik. Dulu rumah sakit dianggap hanya sebagai suatu lembaga yang giat memperluas layanannya kepada penderita di manapun lokasinya. Diluar tiga dasar pokok kebutuhan manusia (pangan, sandang, naungan) rumah sakit telah menjadi suatu instrument yang perlu untuk mengadakan unsur dasar keempat, yaitu kelangsungan hidup dan kesehatan. (Siregar 2013).

5. Profil Rumah Sakit Dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri

Sejarah berdirinya RSUD Wonogiri secara singkat dapat diuraikan, bahwa sebelum dikelola oleh Pemerintah Kabupaten yang dulu disebut Pemerintah Swatantra, RSUD Wonogiri adalah milik Zending dan berlokasi di Kampung Sanggrahan, Kabupaten Giripurwo, Kecamatan Wonogiri. Pada akhir tahun 1942 Parentah Kraton Mangkunegaran secara de facto ikut mengelola keberadaan rumah sakit hingga akhir tahun 1950, yang selanjutnya pengelolaan dilimpahkan kepada Pemerintah Daerah Swatantra Tingkat II Wonogiri.

Oleh karena lokasi di Kampung Sanggrahan dalam jangka panjang tidak memenuhi persyaratan untuk pengembangan rumah sakit, berdasarkan hasil keputusan Dewan Perwakilan Rakyat Gotong Royong (DPRGR) dan Bupati Kepala Daerah Swatantra Tingkat II Wonogiri tahun 1955, diputuskan mencari alternatif baru untuk lokasi rumah sakit. Pada tahun itu juga, lokasi untuk rumah sakit telah diperoleh yaitu di Kampung Joho Lor, Kelurahan Giriwono,

Kecamatan Wonogiri atau di Jalan Achmad Yani Nomor 40 Wonogiri hingga sekarang.

Rumah Sakit merupakan institusi pelayanan publik dibidang kesehatan. Salah satunya adalah RSUD Dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri. Rumah sakit ini ditetapkan izin operasionalnya oleh Menteri Kesehatan pada tanggal 13 Januari 1956 sebagai rumah sakit tipe D. Seiring dan sejalan dengan perkembangan tuntutan publik terhadap peningkatan kualitas pelayanan publik, maka pembenahan pelayanan dilakukan dengan kerja keras oleh keluarga besar RSUD Dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri yang membawa peningkatan terhadap tipe rumah sakit menjadi tipe C pada tanggal 11 Juni 1983, kemudian menjadi Tipe B pada tanggal 5 Juni 1996, dan berdasarkan keputusan Menkes No. 544/Menkes/SK/IV/1996 menjadi tipe B Non Pendidikan, yang menjadi dasar peningkatan kelas rumah sakit.

Tahun 1993 RSUD Dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri mendapat penghargaan sebagai “Rumah Sakit Berpenampilan Baik” peringkat III Tingkat Nasional untuk kategori rumah sakit tipe C. Kemudian tahun 1994 Dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri memperoleh penghargaan dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai Rumah Sakit Sayang Bayi. Dalam rangka meningkatkan kinerja pelayanan, kinerja keuangan, kinerja manfaat, dan mutu pelayanan kepada masyarakat, RSUD Dr. Soediran Mangun Sumarso Kab. Wonogiri menetapkan pola pengelolaan keuangan BLUD berdasarkan keputusan Bupati Wonogiri Nomor 313 Tahun 2010.

F. Rekam Medik

Rekam medik RS merupakan komponen penting dalam pelaksanaan kegiatan manajemen RS. Rekam medik RS harus mampu menyajikan informasi lengkap tentang proses pelayanan medik dan kesehatan di RS, baik di masa lalu, masa kini maupun perkiraan di masa datang tentang apa yang akan terjadi (Vitarina 2009). Petunjuk teknis rekam medik RS sudah tersusun tahun 1992 dan diedarkan ke seluruh jajaran organisasi RS di Indonesia. Ada dua jenis rekam medik RS, yaitu:

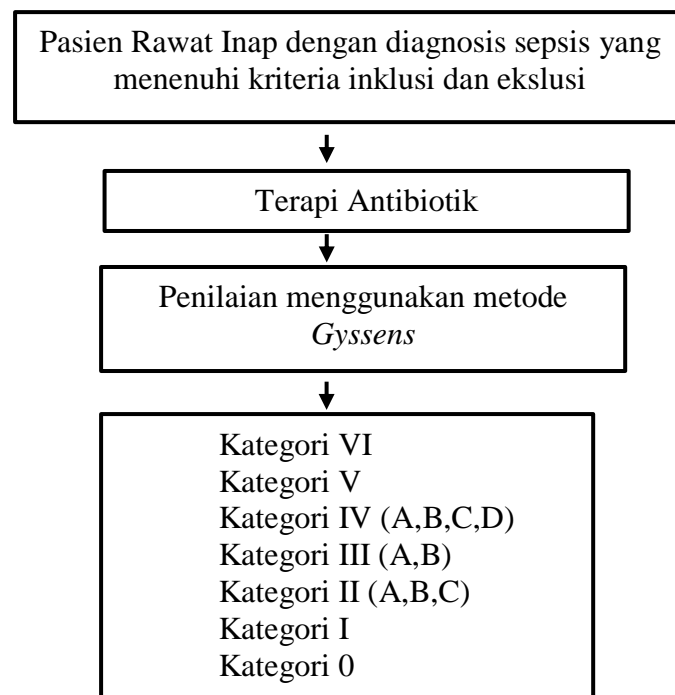
1. Rekam medik untuk pasien rawat jalan termasuk pasien gawat darurat yang berisi tentang identitas pasien, hasil anamnesis (keluhan utama, riwayat sekarang, riwayat penyakit yang pernah diderita, riwayat keluarga tentang penyakit yang mungkin diturunkan atau yang dapat ditularkan diantara keluarga), hasil pemeriksaan (fisik, laboratorium, pemeriksaan khusus lainnya), diagnostik kerja, dan pengobatan/tindakan. Pencatatan data ini harus diisi selambat-lambatnya 1 x 24 jam setelah pasien diperiksa.
2. Isi rekam medik untuk pasien rawat inap, hampir sama dengan isi rekam medik untuk pasien rawat jalan kecuali beberapa hal seperti: persetujuan pengobatan/tindakan, catatan konsultasi, catatan perawatan oleh perawat dan tenaga kesehatan lainnya, catatan observasi klinis, hasil pengobatan, resume akhir dan evaluasi pengobatan (Vitarina 2009).

Dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 menyebutkan bahwa Rekam Medik memiliki manfaat, yaitu :

1. Sebagai dasar dan petunjuk untuk merencanakan dan menganalisis penyakit serta merencanakan pengobatan, perawatan dan tindakan medik yang harus diberikan kepada pasien.
2. Membuat rekam medik bagi penyelenggaraan praktik kedokteran dengan jelas dan lengkap meningkatkan kualitas pelayanan untuk melindungi tenaga medik dan untuk pencapaian kesehatan masyarakat yang optimal.
3. Merupakan informal perkembangan kronologis penyakit, pelayanan medik, pengobatan dan tindakan medik, bermanfaat untuk bahan informasi bagi perkembangan pengajaran dan penelitian dibidang profesi kedokteran dan kedokteran gigi.
4. Sebagai petunjuk dan bahan untuk menetapkan pembiayaan dalam pelayanan kesehatan. Catatan tersebut dapat dipakai sebagai bukti pembiayaan kepada pasien.
5. Sebagai bahan statistik kesehatan, khususnya untuk memperelajari perkembangan kesehatan masyarakat dan untuk menentukan jumlah penderita pada penyakit-penyakit tertentu.

6. Pembuktian masalah hukum, disiplin dan etik rekam medik merupakan alat bukti tertulis utama, sehingga bermanfaat dalam penyelesaian masalah hukum, disiplin, etik.

G. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 3. Kerangka Pikir Penelitian

H. Landasan Teori

Sepsis adalah respons imun sistemik terhadap infeksi yang berdampak buruk dan dapat berujung pada sepsis berat atau syok sepsis. Sepsis berat adalah adanya gangguan fungsi organ akut sekunder akibat adanya infeksi. Sedangkan syok sepsis adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik dengan resusitasi cairan. Sepsis dan sepsis berat adalah masalah kesehatan yang besar di dunia, membunuh jutaan orang, dan menyebabkan satu dari setiap empat kematian. Seperti penyakit berat lainnya, kecepatan diagnosis dan ketepatan pengobatan sangat berperan dalam harapan hidup pasien (*International Guidelines*

for Managemen of Severe Sepsis and Septic Shock, guidelines Infectious Diseases Society of America (IDSA), dan buku Antibiotic Essentials).

Terapi antimikroba dini sangat penting dalam penatalaksanaan pasien septik. Regimen yang dipilih harus didasarkan pada lokasi infeksi yang dicurigai, kemungkinan patogen merupakan pola kerentanan antibiotik lokal, apakah organisme diperoleh dari komunitas atau rumah sakit, dan status kekebalan pasien (Dipiro *et al.* 2015). Penggunaan antibiotik pada sepsis bertujuan untuk menghilangkan dan mencegah terjadinya resistensi. Dibutuhkan evaluasi kualitas terhadap penggunaannya agar dapat meminimalisir terjadinya resistensi, evaluasi kualitas antibiotik dalam penelitian ini dilakukan menggunakan metode *Gyssens*.

Metode *Gyssens* adalah standar untuk evaluasi kualitatif dalam penggunaan antibiotik. Langkah yang sebaiknya dilakukan dalam penilaian kualitas penggunaan antibiotik dibutuhkan data diagnosis, keadaan klinis pasien, hasil kultur, jenis dan regimen antibiotik yang diberikan, untuk setiap data pasien, dilakukan penilaian sesuai alur pada kriteria *Gyssens*.

I. Keterangan Empirik

Berdasarkan Landasan Teori, maka dapat dibuat keterangan empirik sebagai berikut:

1. Pola penggunaan antibiotik pada sepsis di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018 dapat diketahui dengan identifikasi rekam medik.
2. Dapat diketahui kualitas penggunaan antibiotik berdasarkan kategori metode *Gyssens*. Pada pasien sepsis di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016-2018.