

KARYA TULIS ILMIAH

**ANALISIS EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
CEFTRIAXONE DAN MEROPENEM TERHADAP PASIEN SEPSIS DI
RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT TAHUN 2016-2018**

“Diajukan kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram
sebagai syarat untuk mendapatkan gelar Ahli Madya Farmasi”



**PROGRAM STUDI DIII FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM**

2019

LEMBAR PERSETUJUAN KARYA TULIS ILMIAH

Karya Tulis Ilmiah ini berjudul :

**ANALISIS EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
CEFTRIAXONE DAN MEROPENEM TERHADAP PASIEN SEPSIS DI
RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT TAHUN 2016-2018**

Oleh :

ERI SUSANNA

NIM : 516020039

Telah Dipertahankan di Depan Tim Penguji Pada :

Hari/Tanggal : Selasa, 20 Agustus 2019

Disetujui oleh :

Pembimbing I

(Cyntia Rahmawati, M.K.M., Apt)
NIDN : 0822128801

Pembimbing II

(Baiq Nurbaety, M. Sc., Apt)
NIDN : 0829039001

Mengetahui,
Ketua Program Studi D3 Farmasi
Universitas Muhammadiyah Mataram
Fakultas Ilmu Kesehatan

(Baiq Leny Nopitasari, M. Farm., Apt)
NIDN : 0807119001

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH

Karya Tulis Ilmiah ini berjudul :

**ANALISIS EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
CEFTRIAZONE DAN MEROPENEM TERHADAP PASIEN SEPSIS DI
RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT TAHUN 2016-2018**

Oleh:

ERISUSANNA
NIM : 516020039

Telah Dipertahankan di Depan Tim Penguji Pada :

Hari/tanggal : Selasa, 20 Agustus 2019

Disetujui oleh :

1. Ketua Tim Penguji : Cyntiya Rahmawati, M.K.M., Apt 
2. Penguji I : Baiq Leny Nopitasari, M. Farm., Apt 
3. Penguji II : Baiq Nurbaety, M. Sc., Apt 

Mengetahui,
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Mataram



(Nurul Qivaam, M. Farm. Klin., Apt)
NIDN.0827108402

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Eri Susanna

NIM : 516020039

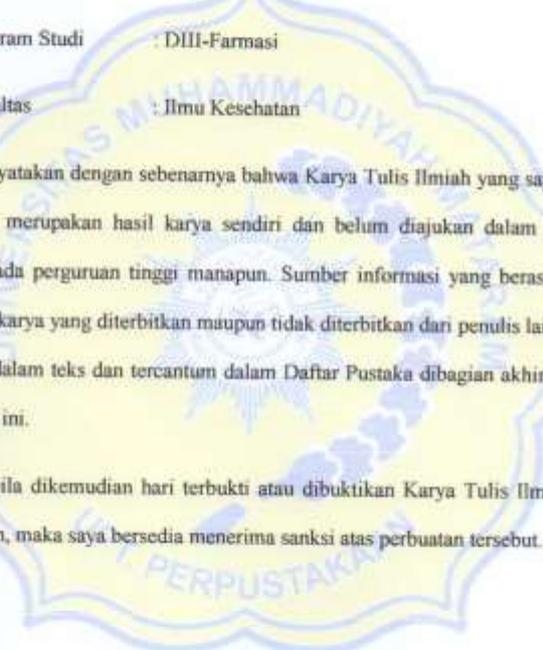
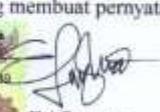
Program Studi : DIII-Farmasi

Fakultas : Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantum dalam Daftar Pustaka dibagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Mataram, 21 Agustus 2019
Yang membuat pernyataan



 Eri Susanna
516020039

MOTTO

”Orang yang sukses itu tidak selalu orang yang pintar, tapi orang yang sukses adalah orang yang gigih dan pantang menyerah”



PERSEMBAHAN

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena dengan rahmat dan karunia-Nya, penulis akhirnya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Saya mengucapkan terima kasih dengan sepuh hati kepada :

1. Kedua orang tua saya yang sangat saya cintai yang telah berjuang banting tulang dan tak kenal lelah dalam membiayai kuliah saya selama 3 tahun ini, saya bersyukur telah diberi nikmat dan kesempatan untuk menimba ilmu di perguruan tinggi yang saya banggakan ini, terlepas dari semua suka dan duka yang saya rasakan selama kuliah.
2. IBNU SINA yang telah mengisi memori dan pengalaman yang begitu berharga selama saya menjadi kader IMM. Terima kasih banyak atas do'a kalian semua juga.
3. Teman-teman seperjuangan SAMAWA Squad (Dira, Nadya, Ekun, Intan dan Rika) yang selalu memberi support agar pantang menyerah dan selalu semangat sampai di titik akhir ini.
4. Teman kamar sekaligus sepupu saya, Jumi. yang juga selalu memberi support dan semangat dan maaf jika selama kebersamaan banyak kekhilafan yang dimana kadang menyinggung dan menyebalkan. Semoga cepat menyusul tahun depan yaa calon lulusan Sarjana.
5. Terima kasih saya ucapkan kepada Cahyani Haryanti atas suntikan semangat dan do'anya. Semoga cepat menyusul tahun depan juga yaa calon lulusan Sarjana.
6. Dan terima kasih khusus kepada Nadya Silva Rosa yang telah membantu penulis dalam menganalisis data sehingga dapat selesai tepat pada waktunya.

**ANALISIS EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
CEFTRIAZONE DAN MEROPENEM TERHADAP PASIEN SEPSIS DI
RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT TAHUN 2016-2018**

Eri Susanna, 2019

¹Cyntiya Rahmawati., ²Baiq Nurbaety.

Jurusan Diploma III Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram

ABSTRAK

Sepsis merupakan salah satu penyakit infeksi darah yang sangat berbahaya dan banyak menjadi penyebab kematian terutama di Negara berkembang. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan pengobatan kurang efektif, resistensi hingga kematian. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas penggunaan antibiotik ceftriaxone dan meropenem pada pasien sepsis di instalasi rawat inap RSUD Provinsi NTB periode Januari 2016-Desember 2018. Penelitian dilakukan dengan metode *observasional analytic* dengan pengambilan data secara *retrospektif*. Sampel diperoleh menggunakan metode *purposive sampling* pada pasien sepsis sejumlah 83 pasien. Analisis data yang digunakan adalah analisis statistik uji t-test berpasangan untuk mengetahui efektivitas antibiotik ceftriaxone dan meropenem berdasarkan parameter LOS, LOSAR, kondisi klinis, angka hidup serta kadar leukosit. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa nilai signifikansi dari pre dan post menunjukkan bahwa antibiotik ceftriaxone dan meropenem efektif secara signifikan untuk terapi penyakit sepsis. Perbandingan efektivitas antara ceftriaxone dan meropenem menggunakan uji independent sample t-test menunjukkan bahwa nilai $P > 0.05$ yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan antara antibiotik ceftriaxone dan meropenem dalam penggunaan terapi untuk penyakit sepsis.

Kata kunci : Sepsis, Ceftriaxone, Meropenem, Efektivitas, Rumah Sakit.

***EFFECTIVENESS ANALYSIS OF CEFTRIAZONE AND MEROPENEM
ANTIBIOTICS ON SEPSIS PATIENTS IN WEST NUSA TENGGARA
PROVINCE HOSPITAL, 2016-2018***

Eri Susanna, 2019

¹Cyntiya Rahmawati., ²Baiq Nurbaety.

Jurusan Diploma III Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram

ABSTRACT

Sepsis is a blood infection that is very dangerous and many cause of death, especially in developing countries. Inappropriate use of antibiotics can cause less effective treatment, resistance to death. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the use of ceftriazone antibiotics and meropenem in sepsis patients in the NTB Provincial Hospital in the January 2016-December 2018 period. The study was conducted by observational analytic method with retrospective data collection. Samples were obtained using a purposive sampling method in 83 sepsis patients. Analysis of the data used is a statistical analysis of paired t-test to determine the effectiveness of the antibiotic ceftriazone and meropenem based on LOS, LOSAR parameters, clinical conditions, life rates and leukocyte levels. The results of this study indicate that the significance values of the pre and post use of ceftriazone and meropenem drugs indicate that the ceftriazone antibiotics and meropenem are significantly effective for the treatment of sepsis. Comparison of effectiveness between ceftriazone and meropenem using independent sample t-test shows that a P value > 0.005 which means there is no significant difference between ceftriazone antibiotics and meropenem in the use of therapy for sepsis.

Keywords : *Sepsis, Ceftriazone, Meropenem, Effectiveness, Hospital.*

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena hanya atas rahmat dan karunia-Nya lah akhirnya Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik, walaupun begitu banyak cobaan dan hambatan yang penulis hadapi. Shalawat serta salam tidak lupa penulis menghaturkan kepada nabi besar Muhammad SAW yang telah membawa manusia menuju jalan lurus yang diridhoi oleh Allah SWT.

Alhamdulillah penulis akhirnya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini yang berjudul **“Analisis Efektivitas Penggunaan Antibiotik Ceftriaxone Dan Meropenem Terhadap Pasien Sepsis Di Rsud Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2016-2018”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Ahli Madya Farmasi di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.

Penulis menyadari bahwa selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini bukan hanya karena upaya sendiri melainkan berkat bantuan dan dukungan dari segala pihak. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada :

1. Nurul Qiyaam, M. Farm. Klin., Apt, selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
2. Dzun Haryadi Ittiqo, M.Sc., Apt, selaku Wakil Dekan I Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
3. Ana Pujianti H, M.Keb, selaku Wakil Dekan II Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.

4. Baiq Leny Nopitasari, M. Farm., Apt, selaku Ketua Program Studi DIII Farmasi Universitas Muhammadiyah Mataram.
5. Cyntiya Rahmawati, M.K.M., Apt, selaku pembimbing I penyusunan laporan penelitian yang dengan sepenuh hati telah mendukung, membimbing dan mengarahkan penulis mulai dari perencanaan penulisan sampai dengan penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Baiq Nurbaety, M. Sc., Apt, selaku pembimbing II penyusunan karya tulis ilmiah yang dengan sepenuh hati telah mendukung, membimbing dan mengarahkan penulis mulai dari perencanaan penulisan sampai dengan penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Baiq Leny Nopitasari, M. Farm., Apt, selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran bagi penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
8. Orang Tua penulis, Sudin dan Kabatia yang senantiasa mendukung dengan sepenuh hati baik itu dukungan moral dan material.
9. Sahabat dan teman-teman farmasi yang telah memberikan banyak dukungan dan bantuan dalam menyusun Karya Tulis Ilmiah ini.

Hanya Allah SWT yang mampu memberikan balasan kepada orang-orang yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis menyadari bahwa laporan hasil penelitian ini masih jauh dari sempurna baik itu dalam segi penulisan maupun penyajian materi.

Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk lebih menyempurnakan penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.

Mataram, 15 Agustus 2019

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iv
MOTTO.....	v
KATA PERSEMBAHAN.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Masyarakat.....	5
1.4.3 Bagi Rumah Sakit.....	5
1.5 Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Sepsis.....	8
2.1.1 Definisi Sepsis.....	8
2.1.2 Klasifikasi Sepsis.....	9
2.1.3 Epidemiologi Sepsis.....	10
2.1.4 Penyebab Sepsis.....	11

2.1.5	Faktor-faktor yang Dapat Menyebabkan Terjadinya Sepsis	13
2.1.6	Pemeriksaan Sepsis	15
2.1.7	Manifestasi Klinis Sepsis	16
2.1.8	Diagnosis Sepsis.....	17
2.2	Penatalaksanaan Sepsis	23
2.2.1	Antibiotik Pada Terapi Sepsis	27
2.2.2	Terapi Kombinasi.....	28
2.2.3	Jenis Antibiotik Pilihan pada Sepsis	28
2.3	Meropenem	33
2.3.1	Mekanisme Kerja	34
2.3.2	Indikasi.....	34
2.3.3	Efek Samping.....	34
2.3.4	Dosis.....	35
2.3.5	Farmakokinetik	35
2.3.6	Kepekaan Bakteri Patogen terhadap Meropenem.....	35
2.3.7	Potensi Intraksi Obat.....	36
2.4	Sefotaksim.....	36
2.4.1	Mekanisme Kerja	37
2.4.2	Indikasi.....	37
2.4.3	Efek Samping.....	38
2.4.4	Dosis.....	38
2.4.5	Farmakokinetik	38
2.4.6	Potensi Interaksi Obat	39
2.5	Efektivitas	39
2.5.1	Definisi Efektivitas.....	39
2.5.2	Efektivitas dari Antibiotik untuk Sepsis	40
2.6	Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB	40
2.6.1	Profil RSUD Provinsi NTB.....	41
2.6.2	Visi dan Misi PPID RSUD Provinsi NTB	42
2.7	Kerangka Konsep.....	43
2.8	Hipotesis.....	44

BAB III METODE PENELITIAN.....	45
3.1 Desain Penelitian.....	45
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	45
3.3 Definisi Operasional.....	45
3.4 Populasi dan Sampel	47
3.4.1 Populasi Penelitian	47
3.4.2 Sampel Penelitian.....	47
3.4.3 Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi	47
3.4.4 Teknik Sampling	48
3.5 Alat dan Metode Pengumpulan Data	49
3.5.1 Alat.....	49
3.5.2 Metode Pengumpulan Data	49
3.6 Metode Pengolahan dan Analisis Data	50
3.7 Alur Penelitian	52
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	53
4.1 Karakteristik Pasien Sepsis	54
4.1.1 Jenis Kelamin.....	55
4.1.2 Usia	56
4.1.3 Stage.....	56
4.2 Efektivitas Antibiotik Ceftriaxone dan Meropenem	57
4.2.1 LOS dan LOSAR	58
4.2.2 Persentase Hidup dan Meninggal.....	59
4.2.3 Kondisi Klinis	60
4.2.4 Analisis Statistik Sebelum dan Sesudah Penggunaan antibiotik Ceftriaxone & Meropenem	63
4.3 Analisis perbandingan efektivitas antibiotik Ceftriaxone dan Meropenem.....	65
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
5.1 Kesimpulan	67
5.2 Saran.....	68

DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	73



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Kerangka Konsep	43
Gambar 3.1	Alur Penelitian.....	52



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Penyebab Umum Sepsis pada Orang Sehat.....	12
Tabel 2.2	Penyebab Umum Sepsis pada Pasien yang Dirawat.....	12
Tabel 2.3	Kriteria Diagnosis Sepsis	18
Tabel 2.4	Indikator Laboratorium Penderita Sepsis.....	20
Tabel 3.1	Definisi Operasional.....	45
Tabel 4.1	Distribusi frekuensi sepsis berdasarkan karakteristik pasien	54
Tabel 4.2	Parameter Efektivitas.....	57
Tabel 4.3	Efektivitas Sebelum dan Sesudah Terapi Antibiotik.....	58
Tabel 4.4	Perbandingan Efektivitas Ceftriaxone dan Meropenem.....	58



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Izin Penelitian	74
Lampiran 2. Lembar Pengumpul Data	75
Lampiran 3. Tabel Tabulasi Data Antibiotik Ceftriaxon	76
Lampiran 4. Tabel Tabulasi Data Antibiotik Meropenem	79
Lampiran 5. Uji Statistik Pre Post Suhu Tubuh Antibiotik Ceftriaxone.....	80
Lampiran 6. Uji Statistik Pre Post Denyut Jantung Antibiotik Ceftriaxone	81
Lampiran 7. Uji Statistik Pre Post Laju Nafas Antibiotik Ceftriaxone.....	82
Lampiran 8. Uji Statistik Pre Post Jumlah Leukosit Antibiotik Ceftriaxone	83
Lampiran 9. Uji Statistik Pre Post Suhu Tubuh Antibiotik Meropenem	84
Lampiran 10. Uji Statistik Pre Post Denyut Jantung Antibiotik Meropenem.....	85
Lampiran 11. Uji Statistik Pre Post Laju Nafas Antibiotik Meropenem	86
Lampiran 12. Uji Statistik Pre Post Jumlah Leukosit Antibiotik Meropenem ...	87
Lampiran 13. Uji LOS dan LOSAR Ceftriaxone & Meropenem	88
Lampiran 14. Hasil Uji Statistik LOS dan LOSAR	89
Lampiran 15. Hasil Uji Statistik Angka Hidup	90
Lampiran 16. Hasil Uji Statistik Perbandingan Efektivitas Suhu Tubuh	91
Lampiran 17. Hasil Uji Statistik Perbandingan Efektivitas Denyut Jantung	92
Lampiran 18. Hasil Uji Statistik Perbandingan Efektivitas Laju Nafas.....	93
Lampiran 19. Hasil Uji Statistik Perbandingan Efektivitas Jumlah Leukosit.....	94
Lampiran 20. Surat Keterangan Selesai Penelitian	95

DAFTAR SINGKATAN

<i>SIRS</i>	= <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
<i>SOFA</i>	= <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
<i>qSOFA</i>	= <i>quick Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
<i>ACCP</i>	= <i>American College of Chest Physicians</i>
<i>SCCM</i>	= <i>Society of Critical Care Medicine</i>
<i>EGDT</i>	= <i>Early Goal Directed Therapy</i>
<i>MODS</i>	= <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
<i>ESBL</i>	= <i>Extented Spectrum Beta Lactamase</i>
<i>ICU</i>	= <i>Intensive Care Unit</i>
<i>CTnI</i>	= <i>Cardiac Troponin I</i>
<i>LBP</i>	= <i>Lipopolysaccharide Binding Protein</i>
<i>RR</i>	= <i>Respiratory Rate</i>
<i>SIS</i>	= <i>Surgical Infection Society</i>
<i>ATS</i>	= <i>American Thoracic Society</i>
<i>MRSA</i>	= <i>Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan kondisi yang masih menjadi masalah kesehatan dunia karena pengobatannya yang sulit sehingga angka kematiannya cukup tinggi. Penelitian yang dilakukan di Inggris pada tahun 2001 sampai dengan tahun 2010 oleh Mc. Pherson *et al.* (2013) menyatakan bahwa 1 dari 20 kematian yang terjadi di Inggris diakibatkan oleh sepsis, dengan prevalensi kejadian sebesar 5,5% untuk wanita dan 4,8% untuk pria. Angka kejadian sepsis yang dilaporkan di Amerika tercatat 750.000 setiap tahunnya dan kematian sekitar 2% kasus terkait dengan kejadian severe sepsis (Angus & Poll, 2013).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia mengenai sepsis diantaranya yang dilakukan di Rumah Sakit (RS) Dr. Soetomo pada tahun 2012 mengenai profil penderita sepsis akibat bakteri penghasil *extended-spectrum beta lactamase* (ESBL) mencatat bahwa kematian akibat sepsis karena bakteri penghasil ESBL adalah sebesar 16,7% dengan rerata kejadian sebesar 47,27 kasus per tahunnya. Penelitian tersebut melaporkan bahwa 27,08% kasus adalah sepsis berat, 14,58% syok sepsis dan 53,33% kasus adalah kasus sepsis (Irawan *et al.*, 2012).

Sepsis diawali dengan adanya kejadian *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang disertai dengan infeksi. Walaupun kejadian sepsis ditandai dengan adanya infeksi namun tidak selamanya terdapat bakteremia. Kejadian

tersebut dimungkinkan karena adanya endotoksin maupun eksotoksin di dalam darah sedangkan bakterinya berada di dalam jaringan (Guntur, 2008).

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri gram positif yang menghasilkan eksotoksin, bakteri gram negatif yang menghasilkan endotoksin, virus maupun jamur. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa penyebab sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif. Sebuah studi epidemiologi melaporkan bahwa dari 14.000 pasien sepsis yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) di 75 negara disebutkan bahwa severe sepsis yang disebabkan karena gram negatif sebesar 62% kasus, gram positif sebesar 47% kasus dan 19% kasus disebabkan karena jamur (Vincent *et al.*, 2009).

Penelitian Eldeen *et al.* menemukan kadar Cardiac Troponin I (cTnI) yang tinggi pada pasien sepsis seringkali menunjukkan derajat keparahan yang lebih tinggi dan makin rentan mengalami efek merugikan serta kematian (Eldeen SS *et al.*, 2012). Jadi sepsis merupakan penyakit yang sangat berbahaya karena bahkan dapat menyebabkan kematian bagi penderitanya.

Pengobatan untuk penyakit sepsis yaitu menggunakan beberapa antibiotik monoterapi seperti sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefoperazon sulbaktam, sefuroksim, meropenem, levofloksasin, siprofloksasin, ampisilin sulbaktam, kotrimoksazol, gentamisin, samikasin dan cefepime. Pada penelitian ini, peneliti akan menganalisis efektivitas dua macam antibiotik yang digunakan untuk sepsis, yaitu ceftriaxone dan meropenem. Efektivitasnya dilihat dari angka kesembuhan pasien yang mendekati normal atau normal itu sendiri. Namun jika ada kasus pasien meninggal maka dapat menjadi masalah dan dapat juga menjadi keganjalan

jika dalam masa pengobatan ada kejadian pasien yang meninggal dunia. Pasien yang meninggal juga menjadi kategori terapi gagal sehingga dapat dikatakan pemberian obatnya tidak efektif.

Berdasarkan uraian di atas, mendorong peneliti untuk melakukan evaluasi lebih lanjut tentang penggunaan antibiotik ceftriaxone dan meropenem pada pasien sepsis dengan judul penelitian “Analisis Efektivitas Penggunaan Antibiotik Ceftriaxone dan Meropenem Terhadap Pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2016-2018.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimanakah efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik ceftriaxone terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018 ?
- b. Bagaimanakah efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik meropenem terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018 ?
- c. Bagaimanakah efektivitas penggunaan antibiotik Ceftriaxone dibandingkan dengan Meropenem terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018 ?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Tujuannya agar kita dapat mengetahui bagaimana efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik Ceftriaxone terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018.

- b. Tujuannya agar kita dapat mengetahui bagaimana efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik Meropenem terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018.
- c. Tujuannya agar kita dapat mengetahui bagaimanakah efektivitas penggunaan antibiotik Ceftriaxone dibandingkan dengan Meropenem terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

- a. Agar peneliti dapat mengetahui bagaimana efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik Ceftriaxone terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018.
- b. Agar peneliti dapat mengetahui bagaimana efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik Meropenem terhadap pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018.
- c. Agar peneliti dapat mengetahui antibiotik manakah yang lebih efektif untuk terapi pasien Sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016-2018.
- d. Agar peneliti dapat memberikan tambahan pengetahuan terkait penyakit Sepsis yang menggunakan terapi antibiotik.
- e. Penelitian ini diharapkan agar dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Masyarakat

- a. Agar masyarakat dapat mengetahui apa saja obat atau antibiotik untuk terapi penyakit Sepsis.
- b. Agar masyarakat dapat mengetahui apa itu penyakit Sepsis dan bagaimana cara menghindari atau menanggulangnya.

1.4.3 Bagi Rumah Sakit

Hasil penelitian ini diharapkan agar dapat dijadikan tambahan referensi bagi rumah sakit supaya mengetahui antibiotik mana yang lebih efektif bagi pasien sepsis sehingga angka kematian yang disebabkan oleh sepsis dapat berkurang.

1.5 Keaslian Penelitian

Berdasarkan penelitian Putri Kartika Ningsih pada tahun 2014-2015 dengan judul ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TERHADAP PASIEN SEPSIS DI RSD dr. SOEBANDI TAHUN 2014-2015 dengan hasil yang didapatkan bahwa Nilai *incremental cost effectiveness ratio* (ICER) menunjukkan antibiotik meropenem memiliki biaya yang lebih rendah sebesar Rp 378.808,07 dibandingkan antibiotik seftazidim dan sefotaksim. Dapat disimpulkan bahwa antibiotik meropenem lebih efektif secara biaya dibandingkan dengan antibiotik seftazidim dan sefotaksim. Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian ini terletak pada lokasi penelitian dan juga penelitian tersebut menggunakan analisis efektivitas biaya, sedangkan pada penelitian ini tidak.

Berdasarkan penelitian Hardian Gunardi pada tahun 2013 dengan judul EFEKTIVITAS VASOPRESIN DAN NOREPINEFRIN DALAM MEMPERBAIKI FUNGSI GINJAL PADA PASIEN SYOK SEPSIS YANG DISERTAI ACUTE KIDNEY INJURY dengan hasil yang didapatkan bahwa penggunaan vasopressin lebih superior dibandingkan norepinefrin dalam memperbaiki fungsi ginjal dan mengurangi angka mortalitas pasien. Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian ini terletak pada obat yang digunakan dan pada penelitian tersebut terdapat hubungannya dengan penyakit ginjal sedangkan pada penelitian ini tidak ada dan juga penelitian tersebut terdapat syok sepsis yang disertai acute kidney injury sedangkan pada penelitian ini hanya pada penyakit sepsisnya.

Berdasarkan penelitian Ariani Dewi Widodo pada tahun 2010 dengan judul PENGGUNAAN STEROID DALAM TATA LAKSANA SEPSIS ANALISIS KASUS BERBASIS BUKTI dengan hasil yang didapatkan bahwa kortikosteroid tidak dianjurkan pada pasien sepsis dengan hemodinamik stabil. Kortikosteroid dosis tinggi jangka pendek tidak bermanfaat dan justru dapat membahayakan pasien dengan sepsis berat dan syok septik. Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian ini terletak pada analisis yang digunakan, pada penelitian tersebut menggunakan analisis kasus berbasis bukti sedangkan pada penelitian ini menggunakan analisis efektivitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis adalah kondisi medis yang ditandai dengan adanya peradangan di seluruh tubuh sebagai respon terhadap infeksi (Dellinger *et al.*, 2013). Sepsis merupakan infeksi sistemik terhadap respon inflamasi sehingga penderita sepsis membutuhkan perlakuan khusus agar tidak terjadi disfungsi organ (Napitupulu, 2010). Infeksi ini menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas khususnya pada usia lanjut (Anna *et al.*, 2010). Sepsis berbeda dengan septikemia. Septikemia atau *blood poisoning* merupakan infeksi dari darah, sedangkan sepsis tidak hanya terbatas pada darah, melainkan dapat mempengaruhi organ-organ di seluruh tubuh (Runge and Greganti, 2009). Sepsis dapat didiagnosa berupa suhu tubuh lebih tinggi dari 38°C atau lebih rendah dari 36°C, denyut jantung lebih dari 90 denyut/menit (takikardi), hiperventilasi yang ditunjukkan dengan tingkat pernapasan lebih dari 20x/menit atau PaCO₂ kurang dari 32 mmHg, dan terjadi peningkatan atau penurunan jumlah sel darah putih, yakni lebih dari 12.000 sel/ μ L atau kurang dari 4.000 sel/ μ L (Dellinger *et al.*, 2013).

2.1.2 Klasifikasi Sepsis

Menurut *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Disease States*, sepsis dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Levy *et al.*, 2003) :

1. *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*

Merupakan kategori yang menunjukkan respon sistemik tubuh terhadap berbagai trauma yang dialami tubuh dan ditandai dengan 2 gejala atau lebih.

Gejala SIRS dapat berupa :

- a. Suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$.
- b. Kecepatan denyut nadi 90 bpm
- c. Laju respirasi >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- d. Jumlah leukosit darah $>12 \times 10^3/\mu\text{L}$ atau $<4 \times 10^3/\mu\text{L}$ atau 10%

2. Sepsis

Merupakan respon tubuh terhadap suatu infeksi. Pada kategori ini memiliki tanda klinis yang sama seperti SIRS.

3. *Severe sepsis*

Severe sepsis atau sepsis berat merupakan sepsis dengan adanya infeksi disertai dengan disfungsi organ, hipoperfusi, atau hipertensi. Gejalanya dapat berupa tekanan darah sistolik <90 mmHg atau terjadinya penurunan >40 mmHg dari nilai normal tanpa diketahui penyebabnya.

4. *Shock sepsis*

Shock sepsis atau syok sepsis merupakan sepsis yang disertai dengan hipotensi seperti pada *severe sepsis* meskipun telah dilakukan resusitasi cairan.

5. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*

Merupakan kategori yang menunjukkan telah terjadinya disfungsi organ karena homeostasis tubuh yang tidak dapat terjaga meskipun telah diberikan intervensi.

2.1.3 Epidemiologi Sepsis

Sebanyak 13 juta orang di dunia mengalami sepsis tiap tahun serta empat juta orang meninggal karenanya (Daniels and Nutbeam, 2010). Sekitar 80% kasus sepsis berat di unit perawatan intensif di Amerika Serikat dan Eropa selama tahun 1990-an terjadi setelah pasien masuk. Kejadian ini meningkat hampir empat kali lipat dari tahun 1979-2000 menjadi sekitar 660.000 kasus sepsis per tahunnya (Runge and Greganti, 2009). Dari tahun 1999 sampai 2005 ada sekitar 16.948.482 kematian di Amerika Serikat. Sekitar 1.017.616 atau sekitar 6% dari kejadian tersebut dikaitkan dengan sepsis (Melamed and Sorvillo, 2009). Disalah satu rumah sakit di Surabaya, sebanyak 504 pasien menderita sepsis dengan *mortalityrate* 70,2%. Penelitian di Yogyakarta juga menyatakan terdapat 631 kasus sepsis pada tahun 2007 dengan *mortality rate* 48,96% (Yefta *et al.*, 2009).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pasien dengan umur di atas 65 tahun lebih memiliki angka mortalitas sepsis yang tinggi dibandingkan

dengan pasien dengan usia di bawahnya. Insiden sepsis meningkat tajam di usia dewasa hingga tua, kurang dari 65 tahun sebanyak 17,7% dan lebih dari 65 tahun sebanyak 27,7%. Pasien sepsis dengan usia geriatri sekitar 26% juga meninggal lebih cepat pada saat minggu pertama rawat inap di rumah sakit (Starr *et al.*, 2014). Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa pasien yang berusia lebih dari 65 tahun memiliki risiko 13 kali lipat mengalami sepsis dan 2 kali lipat berisiko menyebabkan kematian yang lebih tinggi (Gauer, 2013).

2.1.4 Penyebab Sepsis

Sepsis biasanya dapat disebabkan oleh infeksi bakteri. Sepsis dapat disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Neisseria*), infeksi bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*), infeksi jamur dan virus (*dengue haemorrhagic fever*, *herpes viruses*) serta protozoa (*malaria falciparum*) (Starr *et al.*, 2014). Mikroorganisme kausal yang paling sering ditemukan pada orang dewasa adalah *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Adapula spesies yang sering ditemukan yaitu *Enterococcus*, *Klebsiella* dan *Pseudomonas* (Caterino and Kahan, 2012).

Tabel 2.1 Penyebab Umum Sepsis pada Orang Sehat

Sumber lokasi	Mikroorganisme
Kulit	<i>Staphylococcus aureus</i> dan gram positif bentuk cocci lainnya
Saluran kemih	<i>Escherichia coli</i> dan gram negative bentuk batang lainnya
Saluran pernapasan	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Usus dan kantung empedu	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E.coli</i> dan gram negative bentuk batang lainnya, <i>Bacteroides fragilis</i>
Organ pelvis	<i>Neisseria gonorrhoea</i> , anaerob

(Sumber : Moss *et al*, 2012)**Tabel 2.2** Penyebab Umum Sepsis pada Pasien yang Dirawat

Masalah klinis	Mikroorganisme
Pemasangan kateter	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>
Penggunaan iv kateter	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staph.epidermidis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Candida albicans</i>
Setelah operasi : <i>Wound infection</i> <i>Deep infection</i>	<i>Staph.aureus</i> , <i>E.coli</i> , <i>anaerobes</i> (tergantung lokasinya) Tergantung lokasi anatominya
Luka bakar	<i>Coccus gram-positif</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Candida albicans</i>
Pasien immunocompromised	Semua mikroorganisme diatas

(Sumber : Moss *et al*, 2012)

2.1.5 Faktor-Faktor yang Dapat Menyebabkan Terjadinya Sepsis

Faktor risiko sepsis yang dapat menyebabkan infeksi dan disfungsi organ adalah organisme penyebab sepsis, faktor genetik, daya tahan tubuh, kondisi organ di dalam tubuh, dan penggunaan obat terapeutik yang tidak terbatas (Angus and Poll, 2013). Usia, jenis kelamin, dan ras atau kelompok etnis berpengaruh pada kejadian sepsis berat (Mayr *et al.*, 2010). Adapula faktor-faktor berikut ini dapat menyebabkan terjadinya sepsis yaitu :

Berdasarkan *International Guideline for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* tahun 2012, berikut rekomendasi manajemen untuk sepsis berat :

1. Usia

Angka kematian bayi dan orang tua yang mengalami sepsis berat lebih tinggi daripada kelompok usia lainnya (Mayr *et al.*, 2010) karena pada usia muda mampu memberikan respon inflamasi yang lebih baik dibandingkan pada usia tua (Kaplan, 2016). Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa pasien yang berusia lebih dari 65 tahun memiliki risiko 13 kali lipat mengalami sepsis (Gauer, 2013).

2. Jenis Kelamin

Perempuan memiliki risiko kecil mengalami kematian akibat sepsis dibandingkan dengan laki-laki. Sekitar 27% laki-laki memiliki risiko kematian akibat sepsis (Melamed and Sorvillo, 2009). Menurut suatu penelitian, laki-laki lebih berisiko terkena sepsis dibandingkan dengan perempuan karena terjadi perbedaan respon imun tubuh terhadap inflamasi yang dapat menyebabkan infeksi (Mayr *et al.*, 2014).

3. Ras

Mortalitas sepsis tertinggi berada pada orang kulit hitam sedangkan terendah berada pada orang Asia. Orang kulit hitam dengan usia 35 sampai 54 tahun memiliki risiko relatif terbesar mengalami sepsis sedangkan pada orang Asia cenderung mengalami kematian akibat sepsis pada masa kecil dan remaja (Melamed and Sorvillo, 2009).

4. Penyakit Komorbid

Pada kondisi komorbiditas kronis dapat mengubah fungsi kekebalan tubuh (gagal ginjal kronis, diabetes mellitus, HIV, penyalahgunaan alkohol) pada pasien sepsis dan komorbiditas kumulatif menyebabkan disfungsi organ akut yang lebih berat (Esper *et al.*, 2006).

5. Genetik

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, polimorfisme *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) pada jenis kelamin laki-laki memiliki tingkat risiko yang tinggi untuk mengalami sepsis. LBP merupakan suatu protein yang dapat mengikat lipopolisakarida untuk memperoleh respon imun. Protein ini peka terhadap infeksi bakteri gram negatif sehingga dapat digunakan dalam tes genetik untuk mengidentifikasi pasien yang mengalami sepsis (Hubacek *et al.*, 2001).

6. Terapi Kortikosteroid

Berdasarkan penelitian, pasien yang menerima steroid kronis akan memiliki kerentanan pada berbagai jenis infeksi. Risiko infeksi dapat terjadi antara dosis steroid dengan durasi terapi (Klein *et al.*, 2001).

7. Kemoterapi

Pada kemoterapi, obat-obatan yang digunakan tidak dapat membedakan antara sel-sel kanker dan jenis sel lainnya, seperti sel-sel darah atau sel-sel kulit. Seseorang yang mendapat kemoterapi memiliki risiko terkena infeksi ketika jumlah sel darah putihnya rendah. Sel darah putih merupakan sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi (*National Health Service United Kingdom, 2016*).

2.1.6 Pemeriksaan Sepsis

Pengenalan gejala klinis pada sepsis dapat dilakukan dengan pendekatan sistematis agar seluruh gejala klinis dapat diketahui. Salah satu pendekatan pemeriksaan fisik sepsis adalah dengan menggunakan pendekatan ABCDE (*Airway – Breathing – Circulation – Disability – Exposure*) (*Bone et al., 1992*).

1. *Airway*

Pada penderita sepsis dengan kesadaran menurun, langkah awal yang harus dievaluasi adalah jalan nafasnya. Bila penderita sadar, dapat berbicara dan bernafas lancar maka kemungkinan kecil terjadinya masalah pada jalan nafasnya. Pada syok sepsis, hipoperfusi otak dapat menyebabkan gangguan pada saluran pernapasan.

2. *Breathing*

Pada penderita sepsis diperlukan pasokan oksigen yang banyak sehingga apabila oksigen yang dibutuhkan tidak terpenuhi maka akan terjadi asidosis

laktat yang akan meningkatkan *respiratory rate* (RR). Bila dalam peningkatan *respiratory rate* (RR) terhambat maka akan terjadi hipoperfusi jaringan.

3. *Circulation*

Pada penderita sepsis yang harus dievaluasi, yaitu tekanan darah, ritme jantung, dan gejala klinis lainnya yang berhubungan dengan peredaran darah karena sepsis dapat memberikan dampak pada sistem peredaran darah.

4. *Disability*

Pada penderita sepsis apabila terjadi penurunan serebral akan menyebabkan penurunan kesadaran sehingga diperlukan resusitasi cairan agar dapat memperbaiki penurunan serebral tersebut. Kadar gula darah juga perlu diperiksa karena apabila terjadi gejala hipoglikemia perlu adanya pemberian glukosa. Apabila terjadi gejala meningeal, maka pemeriksaan harus segera dilakukan untuk mencari sumber infeksi.

5. *Exposure*

Pada penderita sepsis perlu adanya evaluasi secara teliti untuk mencari penyebab infeksi. Pemakaian kateter pada penderita sepsis merupakan pintu masuk yang paling rentan oleh adanya infeksi.

2.1.7 Manifestasi Klinis Sepsis

Sepsis yang diakibatkan oleh bakteri diawali dengan terjadinya infeksi yang ditandai dengan bakteremia kemudian berkembang menjadi *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsis, sepsis berat, syok sepsis, dan diakhiri dengan *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) (Prayogo *et al*, 2012).

Sepsis dimulai dengan respon inflamasi sistemik seperti demam, takikardia, takipnea dan leukositosis kemudian berkembang menjadi hipotensi pada kondisi vasodilatasi perifer atau vasokonstriksi perifer. Pada pasien yang mengalami manifestasi klinis seperti ini, diagnosis dapat dilakukan dan pemberian terapi sudah dapat dimulai. Pasien yang semula tidak memiliki tanda-tanda awal terjadinya penyakit sepsis bisa saja selama perawatan di unit gawat darurat mulai muncul samar-samar adanya tanda-tanda penyakit sepsis pada pemeriksaan. Disfungsi organ merupakan tanda klinis pertama yang dapat dilihat dengan adanya perubahan status mental penderita. Perubahan status mental dapat dilihat tanpa adanya pemeriksaan laboratorium seperti perubahan tingkat kesadaran. Penurunan produksi urine ($\leq 0,5$ ml/kgBB/jam) juga merupakan tanda klinis lain yang dapat dilihat sebelum adanya pemeriksaan laboratorium (Caterino and Kahan, 2012).

2.1.8 Diagnosis Sepsis

Pada tahun 2001, diadakan konferensi bersama SCCM, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), ACCP, *American Thoracic Society* (ATS) dan *Surgical Infection Society* (SIS) telah disepakati beberapa diagnosa pada sepsis (Daniels and Nutbeam, 2010).

Tabel 2.3 Kriteria Diagnosis Sepsis

Parameter	Pengamatan
Parameter Umum	Demam (> 38,3°C)
	Hipotermia (<36°C)
	Denyut jantung >90/menit atau >2 SD di atas batas normal sesuai usia
	Takipnea >20/menit
	Perubahan status mental
	Edema yang signifikan atau keseimbangan cairan positif (>20 ml/kg selama 24 jam)
	Hiperglikemia (glukosa plasma >120 mg/dl atau 6,7 mmol/L) tanpa ada riwayat diabetes.
Parameter Inflamasi	Leukositosis (jumlah sel darah putih >12.000/ μ l)
	Leukopenia (jumlah sel darah putih <4000/ μ L)
	Jumlah sel darah putih normal dengan >10% bentuk dewasa
	Plasma C protein reaktif >2 SD di atas nilai normal
	Plasma kalsitonin >2 SD di atas nilai normal
Parameter Hemodinamik	Hipotensi arteri (SBP <90 mmHg, MAP <65 mmHg atau peningkatan SBP >40 mmHg pada dewasa atau <2 SD di bawah normal dari usia)
	Saturasi oksigen vena campuran <65%

		Saturasi oksigen vena sentral <70%
		Indeks jantung >3,5 L/menit
Parameter	Disfungsi	Hipoksemia arteri (PaO ₂ /FiO ₂ <300)
Organ		Oliguria akut (<0,5 ml/kg/jam untuk ≥ 2 jam)
		Kreatinin >176,8 mmol/L
		Koagulasi abnormal (INR >1,5 atau aPTT >60 detik)
		Ileus (bising usus hilang)
		Trombositopenia (jumlah platelet <100.000/μL)
		Hiperbilirubinemia (total plasma bilirubin >34,2 mmol/L)
Parameter	Perfusi	Hiperlaktatemia (>2 mmol/L)
Jaringan		Penurunan kapiler tambahan atau <i>mottling</i>

(Sumber: Daniels and Nutbeam, 2010)

Tabel 2.4 Indikator Laboratorium Penderita Sepsis

Pemeriksaan Laboratorium	Temuan	Uraian
Hitung leukosit	Leukosis atau leukopenia	Endotoxemia menyebabkan
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	As. laktat > 4 mmol/L (36mg/dl)	Hipoksia jaringan
Enzim hati	Peningkatan alkaline phosphatase, ALT, Bilirubin	Gagal hepatoselular akut Disebabkan hipoperfusi
Serum fosfat	Hipofosfatemia	Berhubungan dengan level
C-reaktif protein (CRP)	Meningkat	Respon fase akut
Procalcitonin	Meningkat	Membedakan SIRS dengan atau tanpa infeksi

(Sumber : LaRosa,2010)

2.2 Penatalaksanaan Sepsis

Tata laksana Tata laksana sepsis ditujukan pada penanggulangan infeksi dan disfungsi organ.

1. Tata Laksana Infeksi

a. Antibiotika

Pemilihan jenis antibiotika empirik sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, diagnosis kerja, usia, dan predisposisi penyakit. Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diduga sepsis, dengan sebelumnya dilakukan pemeriksaan kultur darah. Upaya awal terapi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotika tunggal berspektrum luas. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotika definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman (Dellit *et all* 2007, Simmons *et all* 2012)

b. Antibiotika Kombinasi

Apabila antibiotika diberikan kombinasi, harus dipertimbangkan kondisi klinis, usia, kemungkinan etiologi dan tempat terjadi infeksi, mikroorganisme penyebab, pola kuman di RS, predisposisi pasien, dan efek farmakologi dinamik serta kinetik obat (Simmons *et all*, 2012)

c. Anti Jamur

Pasien dengan predisposisi infeksi jamur sistemik (skor Kandida ≥ 3 dan kadar prokalsitonin $>1,3$ ng/mL) memerlukan terapi anti-jamur. Penggunaan antijamur pada sepsis disesuaikan dengan data sensitivitas

lokal. Bila tidak ada data, dapat diberikan lini pertama berupa: amphotericin B atau flukonazol, sedangkan lini kedua adalah mycafungin.

2. Tata Laksana Disfungsi Organ

a. Pernapasan

Tata laksana pernapasan meliputi: pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplemen oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan nafas sesuai dengan tatalaksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplemen oksigen, awalnya dengan aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus dititrasi sesuai dengan pulse oximetry dengan tujuan kebutuhan saturasi oksigen >92%. Bila didapatkan tanda-tanda gagal nafas perlu dilakukan segera intubasi endotrakeal dan selanjutnya ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif. Penggunaan obat-obatan anestesi untuk induksi disarankan dengan menggunakan ketamin dan rokuronium, dan menghindari etomidate karena berkaitan dengan supresi adrenal (Goldstein *et all*, 2005)

b. Ventilasi non-invasif

- 1) Ventilasi tekanan positif non-invasif dapat digunakan sebagai pilihan awal pada pasien sepsis dengan risiko PARDS atau mengalami imunodefisiensi; dan tidak direkomendasikan untuk pasien PARDS berat
- 2) Masker oronasal atau full facial merupakan alat yang direkomendasikan, namun harus disertai dengan pengawasan terhadap

komplikasi, yaitu : pengelupasan kulit, distensi lambung, barotrauma, atau konjungtivitis

- 3) Gas pada ventilasi non-invasif harus dilembabkan dan dihangatkan (heated humidification)
- 4) Intubasi harus segera dilakukan bila pasien dengan ventilasi non-invasif tidak menunjukkan tanda perbaikan atau mengalami perburukan
- 5) Untuk menjamin sinkronisasi pasien-ventilator, dapat diberikan sedasi kepada pasien

c. Ventilasi mekanik invasif

- 1) Indikasi ventilasi mekanik pada pasien sepsis adalah gagal napas atau disfungsi organ lain (gangguan sirkulasi dan penurunan kesadaran)
- 2) Modus ventilasi mekanik dapat menggunakan volume controlled ventilation (VCV), pressure-controlled ventilation (PCV), atau pressure-controlled dengan volume target
- 3) Tidal volume tidak boleh melebihi 10 ml/kg predicted body weight (PBW)
- 4) Bila tidak ada pengukuran tekanan transpulmonal, direkomendasikan Pplateau maksimal 28 cmH₂O; atau 29-32 cmH₂O pada kasus yang disertai penurunan komplians dinding dada
- 5) Untuk memperbaiki oksigenasi, diperlukan titrasi PEEP. Tidak ada bukti metode terbaik untuk mengatur PEEP optimal, namun harus memperhatikan keseimbangan antara hemodinamik dan oksigenasi

- 6) Target oksigenasi 92-97% pada PEEP optimal <10 cmH₂O, atau 88-92% pada PEEP optimal ≥10 cmH₂O
 - 7) Pada PARDS sedang-berat direkomendasikan permissive hypercapnea dengan mempertahankan pH 7,15-7,30
 - 8) Pasien yang gagal mencapai oksigenasi dan ventilasi optimal dengan P_{plateau} >28 cmH₂O pada ventilasi mekanik konvensional, serta tidak ada bukti penurunan complians dinding dada, dapat beralih pada terapi high frequency oscillation ventilation (HFOV) atau extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- d. Resusitasi cairan dan tatalaksana hemodinamik

Tata laksana hemodinamik meliputi: akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek fluid-responsiveness dan menghindari kelebihan cairan >15% per hari.

Akses vaskular harus segera dipasang dalam waktu singkat melalui akses vena perifer atau intraosseus. Jenis cairan yang diberikan adalah kristaloid atau koloid (Akech *et al*, 2010). Cairan diberikan dengan bolus sebanyak 20 ml/kg selama 5-10 menit, menggunakan push and pull atau pressure bag technique (Stoner *et al*, 2007). Pemberian cairan dapat diulang dengan menilai respon terhadap cairan (fluid-responsiveness), yaitu menggunakan (Lukito *et al*, 2012) :

- 1) Fluid challenge
- 2) Passive leg raising (kenaikan cardiac index ≥10%)

3) Ultrasonografi

a. Pengukuran diameter vena cava inferior

b. Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM): stroke volume variation (SVV) $\geq 30\%$

4) Arterial waveform: Systolic pressure variation (SVV) atau Pulse pressure variation (PPV) $\geq 13\%$

5) Pulse contour analysis : stroke volume variation (SVV) $\geq 13\%$

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi tercapai atau bila terjadi refrakter cairan. Bila tidak tersedia alat pemantauan hemodinamik canggih, resusitasi cairan dihentikan bila telah didapatkan tanda-tanda kelebihan cairan (takipneu, ronki, irama Gallop, atau hepatomegali). Namun perlu diingat bahwa gejala ini merupakan tanda lambat refrakter cairan.

e. Transfusi darah

1) Transfusi packed red cell (PRC) diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior (ScvO₂) $< 70\%$ atau Hb < 7 g/dL. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil dan ScvO₂ $< 70\%$, disarankan tercapai kadar hemoglobin > 10 g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb < 7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi (Plunkett, 2015).

2) Transfusi trombosit diberikan pada pasien sepsis sebagai profilaksis atau terapi, dengan kriteria sebagai berikut (Plunkett, 2015) :

a) Profilaksis diberikan pada kadar trombosit $< 10.000/mm^3$ tanpa perdarahan aktif, atau kadar $< 20.000/mm^3$ dengan

risiko bermakna perdarahan aktif. Bila pasien akan menjalani pembedahan atau prosedur invasif, kadar trombosit dianjurkan $>50.000/\text{mm}^3$.

b) Terapi diberikan pada kadar trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ dengan perdarahan aktif.

3) Transfusi plasma

Tranfusi plasma beku segar (fresh frozen plasma, FFP) diberikan pada pasien sepsis yang mengalami gangguan purpura trombotik, antara lain: koagulasi intravaskular menyeluruh (disseminated intravascular coagulation, DIC), secondary thrombotic microangiopathy, dan thrombotic thrombocytopenic purpura (Plunkett, 2015).

f. Kortikosteroid

Hidrokortison suksinat 50 mg/m²/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal.

g. Kontrol glikemik

Gula darah dipertahankan 50-180 mg/dL. Bila gula darah >180 mg/dL, glucose infusion rate (GIR) diturunkan sampai 5 mg/kg/menit. Bila gula darah >180 mg/dL, dengan GIR 5 mg/kg/menit, GIR dipertahankan dan titrasi rapid acting insulin 0,05-0,1 IU/kg.

h. Menghilangkan sumber infeksi

Melakukan debridemen, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh merupakan bagian dari eradikasi sumber infeksi.

2.2.1 Antibiotik pada Terapi Sepsis

Pemberian antibiotik pada pasien sepsis dimulai dengan terapi awal dengan menggunakan antibiotik empiris *broad spectrum*, sebelum hasil kultur didapatkan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien. Setelah hasil kultur didapatkan, terapi dievaluasi kembali, selanjutnya dilakukan pengurangan jumlah regimen ataupun ditambah. Antibiotik *broad spectrum* mengacu pada antibiotik bagi *Pseudomonas aeruginosa*, seperti imipenem–cilastatin, piperasilin-tazobaktam, ceftazidimatau ciprofloxacin. Sementara antibiotik berspektrum sempit mengacu pada antibiotik β -laktam tanpa aktivitas terhadap *P. Aeruginosa*, seperti ceftriaxone dan amoxicillin-klavulanat.

Pemilihan antibiotik yang tepat berpengaruh terhadap biaya perawatan yang optimal, penurunan kejadian hiperinfeksi dan pengurangan resiko terhadap resistensi antibiotik. Langkah–langkah ini harus berdasarkan protokol pada setiap instansi dan pemantauan secara berkala penting dilakukan untuk mewaspadaai kejadian resistensi terhadap antibiotik yang akan menyebabkan terapi yang tidak adekuat terhadap pasien sepsis di ICU.

Pemilihan antibiotik empiris didasarkan pada karakteristik host, lokasi infeksi, pola resistensi antibiotik setempat, prevalensi dari mikroorganisme penyebab serta farmakokinetik dan dinamik dari antibiotik. Terapi antibiotik empiris harus efisien melawan pertumbuhan ataupun membunuh bakteri untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pasien. Selain itu, pemberian antibiotik empiris yang tepat dalam jam pertama setelah seorang pasien

terdiagnosis sepsis berhubungan dengan peningkatan angka kelangsungan hidup pasien sepsis. Oleh karena itu penting untuk memperhatikan ketepatan pemilihan regimen antibiotik yang diberikan serta waktu pemberian antibiotik yang lebih awal.

2.2.2 Terapi Kombinasi

Dalam penanganannya terapi kombinasi diberikan pada pasien sepsis untuk memperluas spektrum terapi, meningkatkan aktivitas bakterisidal dari regimen yang diberikan dan mencegah terjadinya resistensi kuman. Selain itu, penggunaan antibiotik kombinasi berpengaruh terhadap rawat pasien yang semakin singkat. Setelah hasil kultur kuman didapatkan dan berdasarkan respon klinis, penurunan jumlah antibiotik biasa dilakukan untuk mengurangi penggunaan antibiotik yang berlebihan.

2.2.3 Jenis Antibiotik Pilihan pada Sepsis

1. Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik glikopeptida yang diproduksi oleh *Streptokokus orientalis* dengan aktifitas utama pada bakteri gram positif. Vankomisin memiliki struktur yang kompleks, bekerja menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan cara berikatan dengan precursor pembentuk dinding sel. Digunakan pada infeksi oleh *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), juga pada *antibiotik-induced pseudomembranous colitis*, enterokolitis karena stafilokokus, endokarditis bakterial, dan sepsis. Untuk infeksi sistemik diberikan secara intravena.

Sebagian besar dapat ditoleransi dengan baik, dan efek samping yang biasa ditimbulkan seperti diare, mual, nefrotoksik.

2. Sefalosporin Generasi Ketiga

Sefalosporin adalah salah satu antibiotik golongan beta-laktam. Sefalosporin generasi ketiga sendiri memiliki aktivitas terhadap bakteri gram positif dan lebih aktif terhadap *Enterobacter* serta terhadap *P.aeruginosa*. Obat yang sering digunakan bagi pasien sepsis dari golongan ini adalah Seftazidim, Seftriaxon.

a. Seftriaxon

Seftriaxon aktif terhadap bakteri gram negatif, akan tetapi lebih kurang aktif jika dibandingkan sefalosporin generasi pertama. Waktu paruhnya mencapai 8jam dan biasa digunakan pada infeksi yang parah. Pada kondisi gagal ginjal dan kerusakan hati tidak diperlukan penyesuaian dosis pemakaian. Efek samping dari penggunaan antibiotik ini adalah pusing, kemerahan, gatal-gatal, sakit dan inflamasi pada daerah injeksi yang reversibel.

b. Seftazidim

Mempunyai aktifitas terhadap bakteri gram positif yang tidak sebaik sefotaksim, namun aktifitas terhadap *P.aeruginosa* lebih menonjol. Waktu paruhnya diplasma adalah 1,5 jam. Obat ini tidak dimetabolisme didalam tubuh dan terutama diekskresi melalui saluran kemih. Sehingga dosis obat perlu disesuaikan pada kondisi gagal ginjal.

c. Sefotaksim

Mempunyai aktifitas terhadap bakteri gram positif dan gram negative ini diindikasikan pada pasien dengan infeksi traktus respiratorius bawah, infeksi kulit atau struktur kulit, infeksi intra-abdomen, dan infeksi traktus genitourinarius. Terapi *proven atau suspected* meningitis yang disebabkan oleh organisme seperti *H. influenza* dan *N. meningitides*, infeksi *Neisseria gonorrhoeae*, infeksi bakteri batang gram negative non pseudomonas pada pasien dengan resiko mengalami nefrotoksisitas dan/atau ototoksisitas akibat aminoglikosida. Infeksi bakteri yang terbukti sensitive terhadap sefotaksim. Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sefotaksim, sefalosporin, atau komponennya. Efek samping dari penggunaan antibiotik ini adalah diare dan colitis yang disebabkan oleh antibiotik (keduanya karena penggunaan antibiotik), mual, muntah, rasa tidak enak pada saluran cerna, sakit kepala, reaksi alergi berupa ruam, pruritus, urtikaria, gangguan fungsi hati.

3. Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik golongan beta-laktam dengan spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan negatif, aerob maupun anaerob. Golongan ini bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan dan integritas dinding sel bakteri. Memiliki cincin beta-laktam yang resisten terhadap beta-laktamase. Antibiotik golongan ini memiliki aktifitas yang

baik terhadap *streptokokus*, *enterokokus*, *stafilokokus*, *listeria*, *Enterobacteriaceae*, dan *pseudomonas*, *Bacteroides* dan *Acinetobacter*. Namun, kebanyakan *methicillin-resistant staphylococcus* juga tahan terhadap karbapenem. Karbapenem memiliki profil keamanan yang serupa dengan antibiotik beta –laktam lainnya seperti sefalosporin dan penisilin. Efek samping yang paling umum adalah reaksi tempat suntikan, diare, mual, muntah, ruam kulit dan pruritus. Regimen yang sering digunakan adalah Imipenem, Ertapenem, Meropenem.

4. Flurokuinolon

Merupakan antibiotik berspektrum luas, telah digunakan sebagai terapi infeksi saluran pernapasan dan saluran kemih. Flurokuinolon aktif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif aerob. Bakteri gram positif yang menjadi cakupan aktifitas antibiotik golongan ini diantaranya *penicillinase* dan *non- penicillinase producing Staphylokokus*, *Streptokokus pneumoniae* dan *Sterptokokus viridans*, *Enterokokus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, dan spesies *Nocardia*. Sementara dari gram negatif termasuk diantaranya *Neisseria meningitides* dan *gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, dan yang paling penting secara klinis *Enterobacteri aceaesp.*, *P.aeruginosa* dan *Vibrio sp.* Flurokuinolon bekerja dengan menghambat DNA tipetoposimerase II (girase) yang diperlukan untuk sintesis mRNA bakteri (transkripsi) dan replikasi DNA. Memiliki catatan keamanan yang sangat baik. Flurokuinolon diindikasikan untuk pengobatan infeksi bakteri pada bronchitis,

pneumonia, sinusitis, infeksi saluran kemih, infeksi septikemia dan intra-abdominal, infeksi sendi dan tulang, jaringan lunak dan infeksi kulit, demam tifoid, gastroenteritis bakteri, uretra dan infeksi ginekologi, dan penyakit radang panggul dan beberapa penyakit menular lainnya.

5. Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah produk alami dan turunan semi sintetis dari *actinomycetes*. Bekerja dengan mengikat ribosom bakteri dan menghambat sintesis protein. Golongan aminoglikosida yang pertama kali digunakan dalam praktek klinis adalah streptomisin yang berasal dari *Streptomyces griseus*. Aminoglikosida digunakan terutama untuk mengobati infeksi berat bakteri gram negatif aerob, biasanya dikombinasikan dengan penisilin atau sefalosporin.

Aminoglikosida yang saat ini digunakan termasuk streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin dan neomycin. Meskipun aminoglikosida banyak digunakan dan termasuk agen penting, namun juga memiliki toksisitas yang serius yang membatasi penggunaannya. Efek samping serius yang umum dari aminoglikosida yaitu ototoksitas dan nefrotoksitas.

6. Piperasilin - Tazobaktam

Piperasilin – tazobaktam merupakan kombinasi generasi keempat dari golongan penicillin dan inhibitor betalaktamase berspektrum luas yang digunakan pada keadaan infeksi berat oleh bakteri seperti *Escherichia coli*, *Bacterioides*, *Klebsiella sp.*, *Stafylokokus aureus* dan *Hemofilus influenzae*.

Kombinasi antara piperasilin dan tazobaktam bekerja aktif untuk melawan *beta-laktame producing penicillin-resistant bacterial*.

7. Tikarsilin– Klavulanat

Kombinasi antara tikarsilin dan klavulanat memberikan efek yang lebih luas pada tikarsilin karena adanya aktifitas betalaktamase pada klavulanat. Kombinasi ini diindikasikan untuk infeksi berat pada saluran napas bagian bawah, saluran kemih, tulang dan persendian serta kulit. Spektrum yang luas pada Tikarsilin memberikan efek terhadap *P. Aeruginosa*, juga terhadap beberapa spesies *Enterobacter* dan *Proteus*.

8. Ampisilin–Sulbaktam

Kombinasi Ampisilin dengan Sulbaktam merupakan indikasi untuk infeksi sedang hingga berat oleh bakteri gram positif dan negatif, termasuk *beta-lactamase-producing S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, Proteus mirabilis, Bacteroides sp., Enterobacter sp., N. meningitidis, N. gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis* dan *Acinetobacter calcoaceticus*.

2.3 Meropenem

Meropenem merupakan antibiotik lini ketiga dari golongan karbapenem. Meropenem merupakan antibiotik spectrum luas yang aktif melewati bakteri gram negatif, bakteri gram positif dan bakteri anaerob. Meropenem memiliki kestabilan tinggi terhadap hidrolisis oleh serin beta-laktamase. Berbeda dengan golongan karbapenem terdahulu (imipenem/silastatin), meropenem relatif stabil oleh enzim *dehydropeptidase-I* (DHP-I) (Baldwin, 2008).

2.3.1 Mekanisme Kerja

Meropenem mengganggu sintesis dinding sel bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri dan menyebabkan kematian sel. Meropenem berpenetrasi dengan cepat ke dalam dinding sel bakteri dan berikatan dengan penicillin-binding proteins (PBP) dengan afinitas yang tinggi, sehingga menginaktivasi bakteri (Baldwin, 2008).

2.3.2 Indikasi

Meropenem diindikasikan sebagai terapi empiris sebelum mikroorganisme penyebab infeksi teridentifikasi dan juga untuk penyakit yang disebabkan oleh satu bakteri atau banyak bakteri baik pada orang dewasa maupun anak-anak. Meropenem disetujui di USA untuk digunakan dalam terapi complicated intraabdominal infection, complicated skin and skin structure infection dan meningitis yang disebabkan oleh bakteri (Baldwin, 2008). Di negara lain meropenem juga disetujui untuk digunakan dalam terapi pneumonia nosokomial, sepsis, infeksi saluran kencing, febrile neutropenia, cystic fibrosis dan community acquired pneumonia (Baldwin, 2008).

2.3.3 Efek Samping

Efek samping meropenem yang sering terjadi adalah diare, kulit kemerahan, mual dan muntah, dan inflamasi di tempat injeksi yang terjadi pada <2,5% pasien (Lowe, 2000).

2.3.4 Dosis

Dosis orang dewasa berkisar pada 1,5-6 gram/hari setiap 8-12 jam, tergantung tipe dan keparahan infeksi, kepekaan mikroorganisme dan kondisi pasien. Dosis orang dewasa disarankan pada anak-anak dengan berat badan lebih dari 50 kilogram. Pada bayi dan anak-anak berusia antara 3 bulan-12 tahun, dosis yang direkomendasikan adalah 10-40 mg/kg diberikan secara intravena (Baldwin, 2008).

2.3.5 Farmakokinetik

Meropenem tidak diabsorpsi setelah pemberian oral. Meropenem dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam sebagian besar jaringan termasuk paru-paru, jaringan intra abdomen, cairan interstitial, cairan peritoneal dan cairan serebrospinal. Waktu paruh meropenem kurang lebih 1 jam. Meropenem dieliminasi terutama melalui ginjal (Lowe, 2000).

Pada lansia, penurunan klirens meropenem berhubungan dengan penurunan kreatinin klirens karena usia dan kemungkinan diperlukan penurunan dosis. Farmakokinetik meropenem tidak berubah pada pasien dengan kerusakan hati (Baldwin, 2008).

2.3.6 Kepekaan Bakteri Patogen terhadap Meropenem

Pada tahun 2008, *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection* (MYSTIC) melaporkan kepekaan bakteri patogen terhadap meropenem adalah sebagai berikut : *Pseudomonas aeruginosa* (439 strain, 85,4% peka), *Enterobacteriaceae* (1537 strain, 97,3% peka), methicillin-susceptible staphylococci (460 strain, 100% peka), *Streptococcus pneumoniae*

(125 strain, 80,2% pada meningitis susceptibility breakpoint), streptococci lain (159 strain, 90-100% peka), *Acinetobacter* spp. (127 strain, 45,7% peka) (Rhombert dan Jones, 2009).

Secara umum, pola kepekaan bakteri gram negatif terhadap meropenem masih cukup baik di beberapa negara, namun untuk *P. aeruginosa* terlihat kepekaannya mulai menurun di Eropa dan Amerika. Dengan meningkatnya penggunaan antibiotik meropenem di rumah sakit, kemungkinan resistensi harus diwaspadai (Mardiastuti, 2007).

2.3.7 Potensi Intraksi Obat

Penggunaan bersama meropenem dengan probenesid menyebabkan peningkatan waktu paruh dan konsentrasi plasma meropenem karena adanya kompetisi terhadap sekresi tubular aktif. Penggunaan bersama meropenem dengan probenesid tidak direkomendasikan (Baldwin, 2008).

Meropenem dapat menurunkan konsentrasi serum asam valproat, sehingga menghasilkan level subterapeutik pada beberapa individu. Sebagai catatan, telah dilaporkan adanya interaksi yang sama asam valproat dengan golongan karbapenem lain, yaitu panipenem/betampiron sehingga diperkirakan interaksi dengan asam valproat merupakan interaksi yang dipengaruhi golongan (Baldwin, 2008).

2.4 Ceftriaxone

Ceftriaxone adalah antibiotik spektrum luas generasi ketiga sefalosporin untuk pemberian intravena atau intra muskular. Ceftriaxone adalah salah satu antibiotik yang paling umum digunakan karena potensi antibakteri yang tinggi,

spektrum yang luas dari aktivitas dan potensi yang rendah untuk toksisitas. Alasan yang paling mungkin untuk digunakan secara luas adalah efektivitas dalam organisme yang rentan pada infeksi saluran kemih yang rumit dan tidak rumit, infeksi saluran pernapasan, kulit, jaringan lunak, infeksi tulang dan sendi, bakteremia/septikemia, pneumonia, meningitis, infeksi di pasien immunosupresi, akut bakteri otitis media, infeksi genital, disebarkan penyakit dan di profilaksis bedah infeksi (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.4.1 Mekanisme Kerja

Ceftriaxone adalah antibiotik spektrum luas generasi ketiga sefalosporin untuk pemberian intravena atau intramuskular. Ceftriaxone adalah salah satu antibiotik yang paling umum digunakan karena potensi antibakteri yang tinggi, spektrum yang luas dari aktivitas dan potensi yang rendah untuk toksisitas. Alasan yang paling mungkin untuk digunakan secara luas adalah efektivitas dalam organisme yang rentan pada infeksi saluran kemih yang rumit dan tidak rumit, infeksi saluran pernapasan, kulit, jaringan lunak, infeksi tulang dan sendi, bakteremia/septikemia, pneumonia, meningitis, infeksi di pasien immunosupresi, akut bakteri otitis media, infeksi genital, disebarkan penyakit dan di profilaksis bedah infeksi (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.4.2 Indikasi

Ceftriaxone diindikasikan untuk mengobati berbagai macam infeksi bakteri. Ceftriaxone termasuk ke dalam kelas antibiotik bernama cephalosporin yang bekerja dengan cara menghentikan pertumbuhan bakteri. Penyakit yang

disembuhkan antara lain Sepsis, Septikemia, Syok Septik, Pneumonia, Infeksi Saluran Kemih dan infeksi-infeksi lainnya. (IONI, 2017)

2.4.3 Efek Samping

Ceftriaxone juga berpotensi menyebabkan efek samping. Beberapa efek samping yang mungkin terjadi setelah menggunakan antibiotik ini adalah nyeri tenggorokan, nyeri perut, mual, muntah, diare, feses menjadi hitam, napas pendek, pendarahan atau memar yang terjadi spontan, kelelahan atau merasa lemas dan sariawan. (IONI, 2017)

2.4.4 Dosis

Pasien dewasa dan anak berusia lebih dari 12 tahun (atau berat badan lebih dari 50 kg) adalah 1-2 gram sekali sehari, jika dengan infeksi berat dosis dapat ditingkatkan sampai 4 gram sekali sehari. Dosis untuk anak berusia 15 hari – 12 tahun adalah 20-80 mg/kg berat badan sekali sehari. Bayi baru lahir berusia kurang dari 2 minggu diberikan dosis 20-50 mg/kg berat badan sekali sehari (IONI, 2017).

2.4.5 Farmakokinetik

Beberapa sefalosporin generasi ketiga misalnya sefotaksim, seftizoksim dan seftriakson mencapai kadar yang tinggi dalam cairan serebrospinal, sehingga bermanfaat untuk pengobatan meningitis purulenta. Selain itu sefalosporin juga melewati sawar plasenta, mencapai kadar tinggi dalam cairan sinovial dan cairan pericardium. Pada pemberian sistemik, kadar sefalosporin generasi ketiga dalam cairan mata relative tinggi, tapi tidak mencapai vitreus. Kadar dalam empedu umumnya tinggi, terutama sefoperazon. Kebanyakan

sefalosporin diekskresi dalam bentuk utuh ke urin, kecuali sefoperazon yang sebagian besar diekskresi melalui empedu. Oleh karena itu dosisnya sebaiknya disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (IONI, 2017)

2.4.6 Potensi Interaksi Obat

Ceftriaxone dapat berinteraksi jika digunakan bersama dengan obat lain. Contoh interaksi yang dapat terjadi, antara lain adalah : Dapat menyebabkan pendaratan kristal pada paru-paru dan ginjal jika digunakan bersama dengan cairan infus yang mengandung kalsium, menghilangkan efek dari vaksin BCG dan tifus, meningkatkan efek warfare, kadarnya dapat meningkat bila digunakan bersama probenecid, dapat meningkatkan efek racun dari aminoglikosida terhadap ginjal (IONI, 2017).

2.5 Efektivitas

2.5.1 Definisi Efektivitas

Menurut Sejathi (2011), efektivitas merupakan “ketepatangunaan, hasil guna, menunjang tujuan.” Soewarno Handyaningrat (1983) dalam Ade Gunawan (2003:2) menyatakan bahwa : “Efektivitas merupakan pengukuran dalam arti terperinci sasaran atau tujuan yang telah ditentukan sebelumnya”. Ali Muhidin (2009) juga menjelaskan bahwa: Efektivitas juga berhubungan dengan masalah bagaimana pencapaian tujuan atau hasil yang diperoleh, kegunaan atau manfaat dari hasil yang diperoleh, tingkat daya fungsi unsur atau komponen, serta masalah tingkat kepuasan pengguna.

Berdasarkan definisi-definisi di atas, maka dapat disimpulkan bahwa efektivitas merupakan ketepatangunaan suatu program untuk mencapai tujuan yang diinginkan.

2.5.2 Efektivitas dari Antibiotik untuk Sepsis

Karena infeksi menyebabkan sepsis, penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Tingkat kematian akan meningkat dengan adanya penundaan penggunaan antimikroba. Untuk itu antibiotik harus diberikan sesegera mungkin. Protokol terbaru merekomendasikan bahwa penggunaan antibiotik harus diberikan maksimal dalam waktu 1 jam. Rekomendasi ini berdasarkan berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa penundaan dalam penggunaan antibiotik berhubungan dengan peningkatan resiko kematian. Jadi antibiotik dikatakan efektif apabila terdapat perbedaan yang signifikan pada pasien antara sebelum dan sesudah pemberian antibiotik.

2.6 Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB

Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat merupakan salah satu unit penyelenggaraan pelayanan kesehatan milik pemerintah Provinsi NTB. Tanggal 05 November 1969 merupakan hari yang sangat bersejarah dimana status pengelolaan RS yang semula berada di bawah pemerintah Kabupaten Lombok Barat diubah menjadi milik dan pengelolaannya dibawah Pemerintah Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat.

Dengan memanfaatkan kemajuan teknologi dan informasi, serta sistem informasi manajemen rumah sakit, RSUD Prov. NTB mencoba untuk terus

berinovasi memberikan kemudahan dengan sentuhan IT pada seluruh kegiatan di rumah sakit.

Sebagai rumah sakit milik pemerintah daerah, RSUD Prov. NTB selalu berupaya memberikan pelayanan yang terbaik dan bermutu kepada seluruh masyarakat. Peningkatan mutu layanan kesehatan di RSUD Prov. NTB ditempuh salah satunya dengan mengikuti penilaian akreditasi rumah sakit versi 2012, peningkatan angka kepuasan pelanggan, peningkatan dan kelengkapan SDM, penyediaan sistem pelayanan yang terintegrasi dan sarana dan prasarana pendukung yang aman dan nyaman. Hal ini tentunya membutuhkan perencanaan, biaya operasional dan biaya investasi yang besar, sehingga memerlukan pengelolaan yang sesuai dengan prinsip good governance yaitu profesional, akuntabilitas, transparansi, efisiensi dan efektivitas.

2.6.1 Profil RSUD Provinsi NTB

Adapun profil RSUD Prov. NTB adalah sebagai berikut :

Nomor Kode Rumah Sakit	52 71 010
Nama Rumah Sakit	Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat
Alamat	Jalan Prabu Rangkasari Dasan Cermen – Mataram 83232
Kelurahan	Dasan Cermen
Kecamatan	Sandubaya
Kabupaten/Kota	Mataram
Provinsi	Nusa Tenggara Barat (NTB)
Telepon	(0370) 750 2424, 750 4288
Facsimille	(0370) 750 2992
E-mail	rsud@ntbprov.go.id / rsudntb@gmail.com
Kelas Rumah Sakit	B Pendidikan, sesuai SK Menkes RI Nomor HK.01.07/MENKES/275/2018

Status Penggunaan	RSU Provinsi
Pemilik/Pengelola	Pemerintah Provinsi NTB
Jumlah Tempat Tidur	362 Tempat Tidur (SK Direktur No. 821/205/RSUDP/2017, Tanggal 30 November 2017)

2.6.2 Visi dan Misi PPID RSUD Provinsi NTB

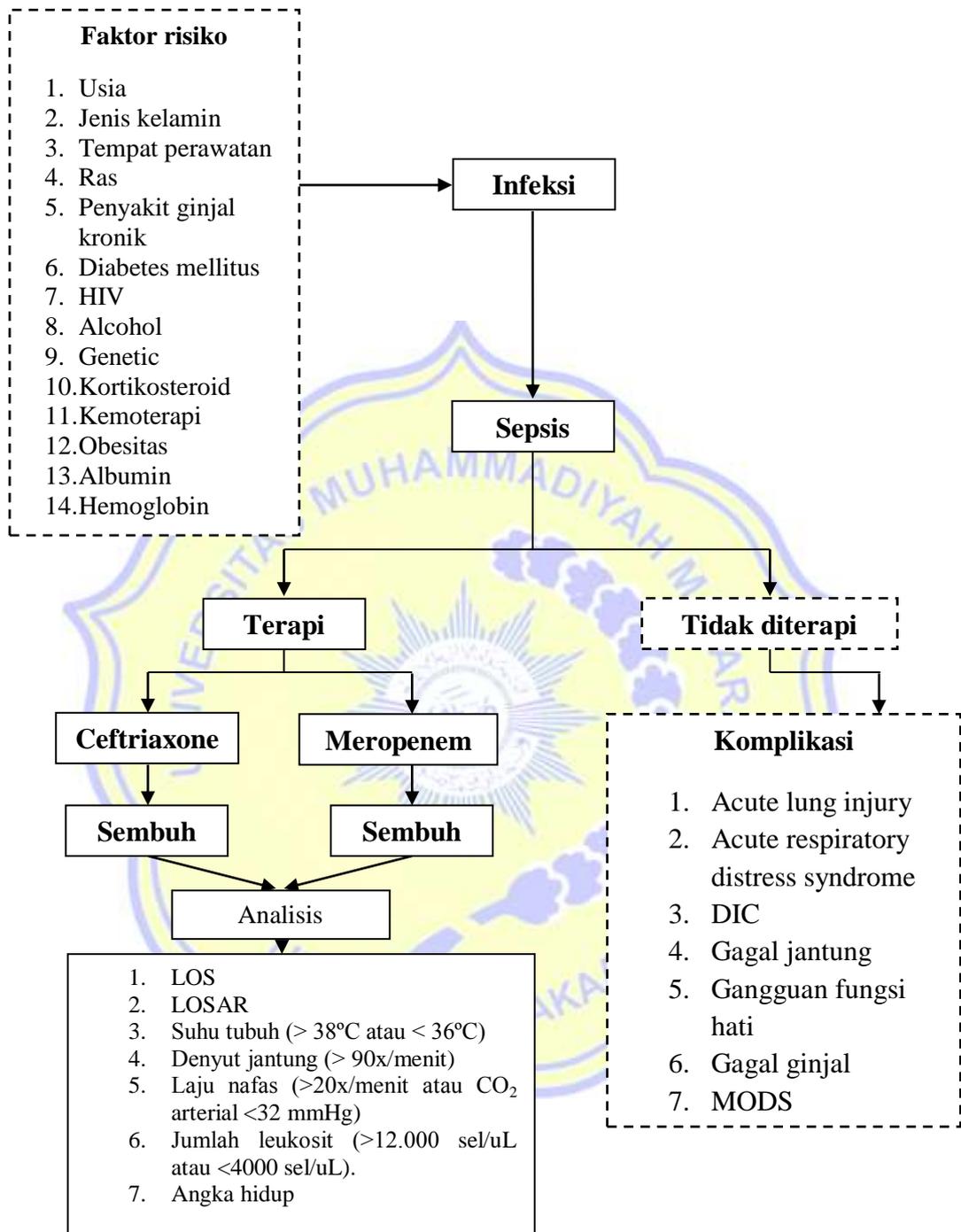
Visi PPID : Menjadi PPID yang Unggul dan Paripurna di NTB Tahun 2021

Misi PPID :

1. Meningkatkan ketertiban, transparansi, dan akuntabilitas administrasi data dan informasi
2. Meningkatkan sumber daya dalam pengelolaan informasi yang berkualitas, benar dan bertanggung jawab
3. Meningkatkan kualitas dan efektivitas proses pelayanan informasi public
4. Meningkatkan sinergitas hubungan kemasyarakatan dalam memberikan pelayanan informasi publik

Ada banyak jenis penyakit yang ditangani di RSUD Provinsi NTB, termasuk salah satunya penyakit Sepsis, jumlah pasien Sepsis di RSUD Provinsi NTB pada tahun 2017 sebanyak 109 orang, dan mengalami penurunan yang cukup signifikan pada tahun 2018 menjadi 61 orang. Adapun beberapa macam obat yang digunakan di RSUD Provinsi NTB antara lain antibiotik golongan Sefalosporin seperti Seftazidim, Sefotaksim, Sefepime dan Sefixime dan antibiotik golongan Karbapenem seperti Meropenem dan Doripenem.

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

- a. Terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian antibiotik Ceftriaxone dan Meropenem pada saat sebelum dan sesudah diberikan terapi terhadap kondisi klinis (Suhu tubuh, denyut jantung, laju nafas) LOS, LOSAR, jumlah leukosit dan angka hidup pasien Sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat periode 1 Januari 2016 – 31 Desember 2018.
- b. Terdapat perbedaan yang signifikan antara efektivitas penggunaan antibiotik ceftriaxone dibandingkan dengan antibiotik meropenem terhadap pasien Sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat periode 1 Januari 2016 – 31 Desember 2018.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

penelitian ini menggunakan metode *observasional* yang bersifat analitik dengan pendekatan waktu secara *retrospektif*. Retrospektif adalah suatu metode pengambilan data yang berhubungan dengan masa lalu. Penelitian ini mengambil data pada tiga tahun sebelumnya yakni tahun 2016-2018.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Provinsi NTB yang beralamatkan di Jl. Prabu Rangkasari, Dasan Cermen, Sandubaya, Kota Mataram pada bulan juli-Agustus 2019.

3.3 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara mengukur	Hasil ukur	Skala
1	Independent				
	a. Obat	Pasien sepsis yang menggunakan terapi antibiotik ceftriaxone dan meropenem tunggal selama perawatan di RSUD Provinsi NTB.	Memilih pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang menggunakan antibiotik ceftriaxone dan meropenem.	1. Obat ceftriaxone 2. Obat Meropenem	Nominal

2	Dependent				
	Efektivitas				
	a. LOS	Lama pasien sepsis yang menginap di instalasi Rawat Inap di RSUD Provinsi NTB.	Membandingkan lama rawat pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	Hari	Rasio
	b. LOSAR	Lama penggunaan antibiotik pasien sepsis yang menginap di instalasi Rawat Inap di RSUD Provinsi NTB.	Membandingkan lama penggunaan antibiotik pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	Hari	Rasio
	c. Angka Hidup	Banyaknya pasien sepsis yang meninggal dan hidup di RSUD Provinsi NTB.	Membandingkan angka hidup pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	1. Hidup 2. Mati	Nominal
	d. Suhu Tubuh	Kondisi klinis pasien sepsis yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan suhu tubuh.	Membandingkan suhu tubuh pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	°C	Interval
	e. Denyut Jantung	Kondisi klinis pasien sepsis yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan denyut jantung.	Membandingkan denyut jantung pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	X/Menit	Rasio
	f. Laju Nafas	Kondisi klinis pasien sepsis yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan kecepatan laju nafas.	Membandingkan laju nafas pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	X/Menit	Rasio

	g. Jumlah Leukosit	Kondisi klinis pasien sepsis yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan jumlah leukosit.	Membandingkan jumlah leukosit pasien yang menggunakan ceftriaxone dan meropenem.	Sel/uL	Rasio
--	--------------------	---	--	--------	-------

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi penelitian

Populasi pada penelitian ini yaitu pasien sepsis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2016 sebanyak 61 pasien, pada tahun 2017 sebanyak 109 pasien dan pada tahun 2018 sebanyak 61 pasien, jadi total populasi pada penelitian ini yaitu 231 pasien.

3.4.2 Sampel penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pasien sepsis di RSUD Provinsi NTB tahun 2017-2018 yang memenuhi kriteria inklusi.

3.4.3 Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi

1) Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi :

- a. Pasien yang didiagnosis sepsis yang dirawat inap pada tahun 2016-2018.
- b. Pasien yang mendapat terapi Ceftriaxone 1 gr injeksi
- c. Pasien yang mendapat terapi Meropenem 1 gr injeksi

- d. Pasien dengan rekam medis yang lengkap meliputi identitas pasien, diagnosis, pemeriksaan fisik (suhu tubuh, denyut jantung, laju nafas dan jumlah leukosit).

2) Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi :

- a. Pasien sepsis yang menggunakan antibiotik kombinasi Ceftriaxone maupun kombinasi antibiotik kombinasi Meropenem.
- b. Pasien sepsis yang tidak memiliki data lengkap pada rekam medik pasien yang meliputi suhu tubuh, denyut jantung, laju nafas dan jumlah leukosit.

3.4.4 Teknik Sampling

Teknik sampling yang digunakan pada penelitian ini yaitu teknik pengambilan semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu *Purposive Sampling*. *Purposive Sampling* merupakan teknik sampling yang satuan samplingnya dipilih berdasarkan pertimbangan tertentu dengan tujuan untuk memperoleh satuan sampling yang memiliki karakteristik atau kriteria yang dikehendaki dalam pengambilan sampel.

3.5 Alat dan Metode Pengumpulan Data

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan untuk mengumpulkan data pada penelitian ini yaitu berkas rekam medik pasien sepsis di RSUD Provinsi NTB dan lembar pengumpulan data.

3.5.2 Metode pengumpulan data

Metode pengumpulan data pada penelitian ini yaitu menggunakan metode studi dokumen. Studi dokumen adalah metode pengumpulan data yang tidak ditujukan langsung kepada subjek penelitian. Studi dokumen adalah jenis pengumpulan data yang meneliti berbagai macam dokumen yang berguna untuk bahan analisis. Dokumen yang dapat digunakan dalam pengumpulan data dibedakan menjadi dua, yakni:

1) Dokumen Primer

Dokumen primer adalah dokumen yang ditulis oleh orang yang langsung mengalami suatu peristiwa, misalnya : autobiografi.

2) Dokumen Sekunder

Dokumen sekunder adalah dokumen yang ditulis berdasarkan oleh laporan/ cerita orang lain, misalnya : biografi atau catatan kesehatan dari dokter.

Jadi pada penelitian ini metode pengumpulan data yang digunakan yakni *metode studi dokumen sekunder* karena menggunakan data atau dokumen dari Rumah Sakit yaitu dokumen rekam medik pasien.

3.6 Metode Pengolahan dan Analisis Data

Pada penelitian ini data yang diperoleh diolah secara manual dan menggunakan metode analisis secara analitik yang meliputi profil pasien (identitas pasien, diagnosis, dan pemeriksaan fisik) . Parameter efektivitas dilihat dari data *length of stay*(LOS), *length of stay antibiotic related* (LOSAR) dan gejala klinis dilihat dari Suhu tubuh ($> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$), denyut jantung ($> 90\text{x/menit}$), laju nafas ($>20\text{x/menit}$ atau $\text{CO}_2\text{arterial} <32 \text{ mmHg}$), jumlah leukosit ($>12.000 \text{ sel/uL}$ atau $<4000 \text{ sel/uL}$) dan angka hidup pasien.

Data yang didapatkan nantinya kemudian Diolah menggunakan *Statistic Product and Service Solution (SPSS)* 16 atau 20.

- LOS (*Length Of Stay*)
- LOSAR (*Length Of Stay Antibitic Related*)

Rumus yang digunakan :

$$a\text{LOS} = \frac{\text{Jumlah lama rawat}}{\text{Jumlah pasien keluar (hidup+mati)}}$$

$$a\text{LOSAR} = \frac{\text{Jumlah lama pemberian antibiotik}}{\text{Jumlah pasien keluar (hidup+mati)}}$$

Untuk analisis data seperti denyut jantung, suhu tubuh, laju nafas, jumlah leukosit menggunakan *SPSS* dengan Uji Normalitas untuk data pre post yang menggunakan kolmogorov smirnov.

1. Jika data terdistribusi normal menggunakan uji Paired Sample t-test
2. Jika data tidak terdistribusi normal menggunakan uji Wilcoxon

Jika nilai $P < 0.05$ = Maka ada perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian Antibiotik A& B.

Jika nilai $P > 0.05$ = Maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian Antibiotik A& B.

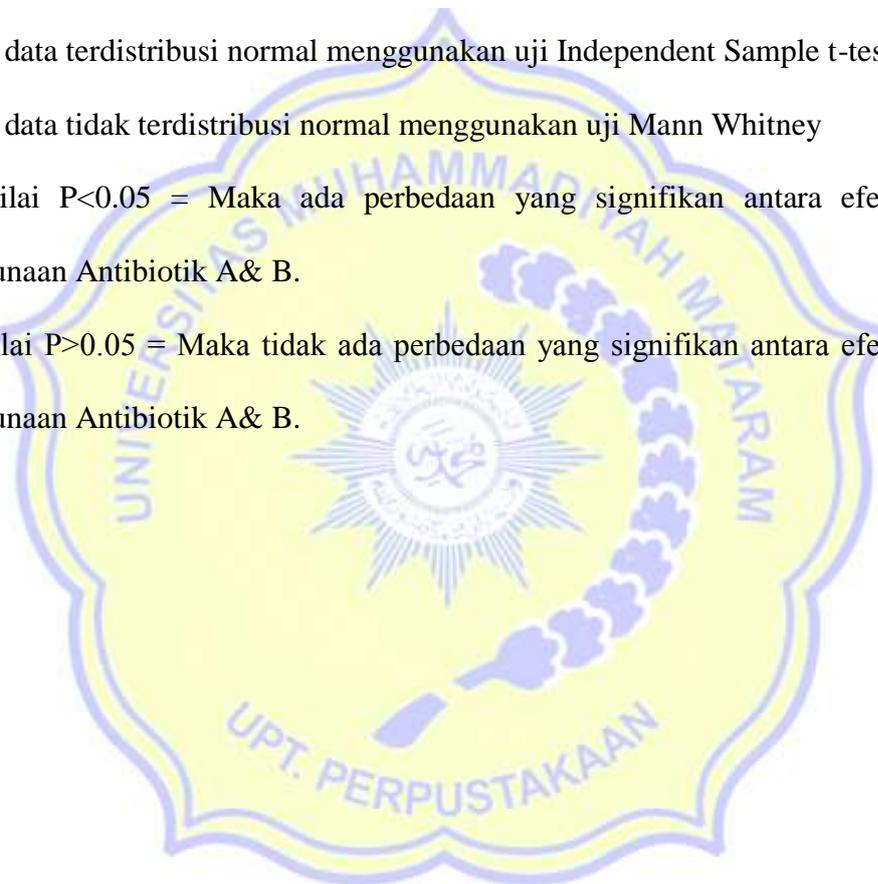
Untuk analisis efektivitas perbandingan data LOS, LOSAR, angka hidup, post suhu tubuh, post denyut jantung, post laju nafas dan post jumlah leukosit antibiotik ceftriaxone dan meropenem menggunakan SPSS dengan Uji Normalitas menggunakan kolmogorov smirnov.

1. Jika data terdistribusi normal menggunakan uji Independent Sample t-test

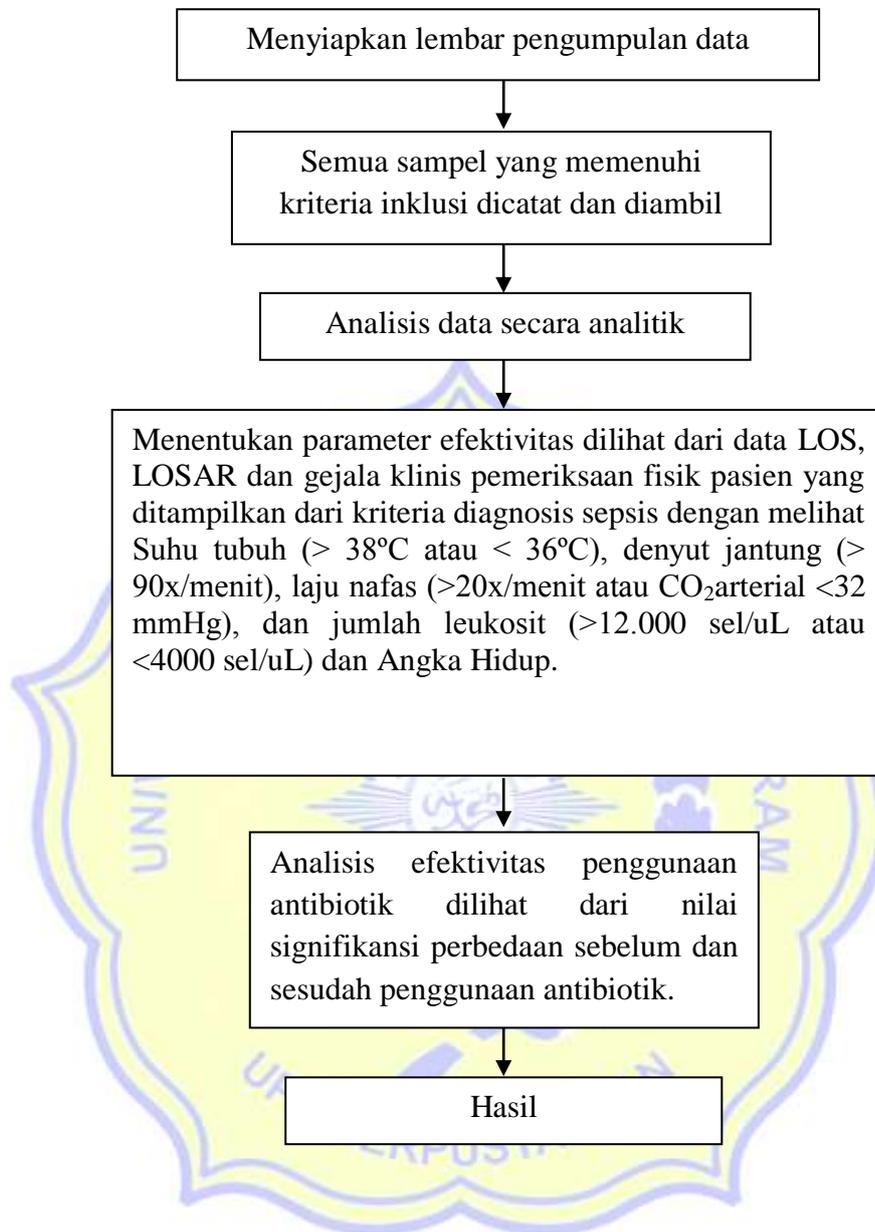
2. Jika data tidak terdistribusi normal menggunakan uji Mann Whitney

Jika nilai $P < 0.05$ = Maka ada perbedaan yang signifikan antara efektivitas penggunaan Antibiotik A& B.

Jika nilai $P > 0.05$ = Maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara efektivitas penggunaan Antibiotik A& B.



3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian