

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN
SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT* (ICU) RSUD DR. MOEWARDI
SURAKARTA TAHUN 2016-2017**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada
Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

RESTIANA WIDYA RUKMANA

K 100 140 030

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN
SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT* (ICU) RSUD DR. MOEWARDI
SURAKARTA TAHUN 2016-2017**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

RESTIANA WIDYA RUKMANA

K 100 140 030

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen
Pembimbing



Ambar Yunita Nugraheni, M.Sc., Apt.

NIK.671

HALAMAN PENGESAHAN

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN
SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT* (ICU) RSUD DR. MOEWARDI
SURAKARTA TAHUN 2016-2017**

OLEH

RESTIANA WIDYA RUKMANA

K 100 140 030

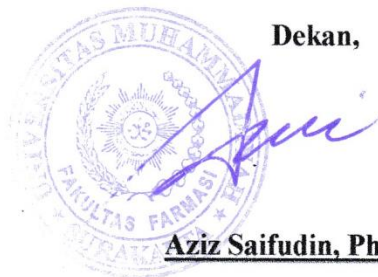
**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Sabtu, 21 Juli 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

- 1. Tri Yulianti, M.Si., Apt.**
(Ketua Dewan Penguji)
- 2. Hidayah K., M.Sc., Apt**
(Anggota I Dewan Penguji)
- 3. Ambar Yunita N., M.Sc., Apt.**
(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)
(.....)
(.....)

Dekan,



Aziz Saifudin, PhD., Apt

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 26 Juni 2018

Penulis



RESTIANA WIDYA RUKMANA

K 100140030

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN SEPSIS
DI INTENSIVE CARE UNIT (ICU) RSUD DR. MOEWARDI
SURAKARTA TAHUN 2016-2017**

Abstrak

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama pasien masuk *Intensive Care Unit* (ICU) dan merupakan penyebab mortalitas terbanyak di ruang ICU. Terapi dengan menggunakan antibiotik adalah salah satu faktor penunjang keberhasilan pada pengobatan sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas antibiotik pada pasien sepsis sesuai dengan parameter tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, dan tepat dosis di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional (non-experimental) dengan pengambilan data secara retrospektif dan analisis deskriptif dengan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi yaitu pasien rawat inap di ruang ICU yang terdiagnosa sepsis dan mendapat terapi antibiotik dengan atau tanpa penyakit penyerta, tidak terindikasi infeksi lain, serta data rekam medik yang lengkap. Data dianalisis secara deskriptif berdasarkan pedoman Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013, IDSA (*Infectious Diseases Society Of America*) *Septic and Septic Shock*, 2013, dan DIH (*Drug Informatio Handbook*), 2009. Kategori pasien sepsis yang dimaksudkan meliputi sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. Hasil analisis ketepatan penggunaan antibiotik sebanyak 46 pasien, yaitu 46 kasus (100%) tepat indikasi, 46 kasus (100 %) tepat pasien, 13 kasus (28,3 %) tepat obat, 13 kasus (28,3 %) tepat dosis dan 13 kasus (28,3 %) sudah rasional sesuai dengan parameter.

Kata Kunci: Sepsis, Antibiotik, ICU, Evaluasi Rasionalitas

Abstract

Sepsis is one of the main causes of patients entering Intensive Care Unit (ICU) and is the cause of mortality in ICU space. Therapy with antibiotics is one of the supporting factors for success in the treatment of sepsis. This study was aimed to evaluate the rationality of antibiotics in septic patients in accordance with the parameters of precise indication, precise drug, appropriate patient, and appropriate dose in the ICU of Dr. RSUD RSUD. Moewardi Surakarta in 2016-2017. This type of this research is observational (non-experimental) research with retrospective data collection and descriptive analysis with purposive sampling method. Inclusion criteria were inpatients in the ICU who were diagnosed with sepsis and received antibiotic therapy with or without comorbidities, not indicated by other infections, as well as complete medical record data. Data were analyzed descriptively based on guidance of Clinical Practice Guidance of SMF Disease Science in RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013, IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) *Septic and Septic Shock*, 2013, and DIH (*Drug Informatio Handbook*), 2009. The intended categories of septic patients include sepsis, severe sepsis and septic shock. The results showed the analysis of the accuracy of antibiotic use were 46 patients, namely 46 cases (100%) appropriate indications, 46 cases (100%) appropriate patients, 13 cases (28.3%) appropriate drugs, 13 cases (28,3 %) appropriate doses and 13 cases (28.3%) have been rational accordance to the parameters.

Keywords: Septic, Antibiotics, ICU, Evaluation of rationality

1. PENDAHULUAN

Sepsis adalah suatu keadaan inflamasi sistemik pada tubuh karena respon hiperinflamasi yang merupakan bentuk respon terhadap invasi patogen (Yao *et al.*, 2014). Kejadian sepsis banyak ditemukan pada pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) dengan variabilitas *outcome* yang tinggi (Angus *et al.*, 2013). Progesi penyakit sepsis menjadi sepsis berat dan berlanjut menjadi syok sepsis yang disertai menurunnya imunitas dapat mengakibatkan terjadinya kematian (Yao *et al.*, 2014). Sebanyak 10% pasien yang dirawat di ICU merupakan pasien sepsis dan terdapat 750.000 pasien sepsis yang dirawat di rumah sakit per tahun dengan angka kematian >200.000 pasien per tahun. Tingkat mortalitas sepsis berat berkisar antara 15%-40% dan tingkat mortalitas karena syok septik berkisar antara 20%-72% (Angus *et al.*, 2013).

Tingginya angka mortalitas baik karena sepsis, sepsis berat, maupun syok sepsis menyebabkan diperlukannya identifikasi awal serta terapi yang tepat dan segera untuk mencegah semakin buruknya keadaan pasien (Keegan and Wira, 2014). *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) merekomendasikan pemberian antibiotik segera saat satu jam pertama setelah terdiagnosa sepsis berat dan syok septik (Dellinger *et al.*, 2013). Hal ini dikarenakan keterlambatan dalam pemberian antibiotik berkorelasi dengan kematian, setiap jam penundaan dikaitkan dengan kenaikan mortalitas sebesar 6 % (Soong and Soni, 2012).

Antibiotik merupakan salah satu terapi yang terbukti dapat menurunkan angka kematian pada syok septik dan harus diberikan segera setelah sepsis terdiagnosa (Ferrer *et al.*, 2014). Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotika pada pasien sepsis di ICU Rumah Sakit Daerah Serang Banten menemukan bahwa hanya 6,9 % menggunakan antibiotik secara tepat, sedangkan sebanyak 93,1 % penggunaan antibiotika tidak tepat. Ketidaktepatan tersebut meliputi penggunaan antibiotika terlalu lama (3,4%), penggunaan antibiotika terlalu singkat (10,4%), dan penggunaan antibiotika sesuai tetapi tidak tepat jenisnya karena ada pilihan antibiotika lain yang efektif (65,5%) (Gushka, 2015).

Melihat dari data angka prevalensi kematian akibat sepsis yang terus meningkat dan adanya ketidaktepatan penggunaan antibiotik di ICU maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut di berbagai rumah sakit baik itu rumah sakit negeri maupun swasta di Indonesia. Pengambilan sampel dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan melakukan evaluasi rasionalitas antibiotik pada pasien sepsis untuk menganalisis apakah pemberian antibiotik pada pasien sepsis sudah sesuai dengan parameter tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, dan tepat dosis.

2. METODE

2.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional (non-experimental) dengan pengambilan data secara retrospektif dan analisis deskriptif dengan pengambilan data dengan teknik *purposive sampling* untuk pasien yang didiagnosa sepsis di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016–2017 berdasarkan parameter tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis.

2.2 Definisi Operasional Penelitian

Batasan dari definisi operasional penelitian diantaranya:

- a. Kategori sepsis pada penelitian ini meliputi sepsis, sepsis berat dan syok sepsis yang di rawat di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017.
- b. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien sepsis yaitu evaluasi yang meliputi tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis menggunakan beberapa pedoman diantaranya Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013, IDSA (*Infectious Diseases Society Of America*) *Septic and Septic Shock*, 2013 dan DIH (*Drug Informatio Handbook*), 2009.
- c. Tepat indikasi adalah pemberian antibiotik sesuai dengan diagnosa dari dokter.
- d. Tepat pasien adalah pemberian antibiotik sesuai dengan kondisi fisiologis dan patologis pasien dan tidak dikontraindikasikan pada pasien.
- e. Tepat obat adalah pemilihan antibiotik merupakan *drug of choice* yang sesuai dengan pedoman.
- f. Tepat dosis adalah pemberian antibiotik dilihat dari takaran dosis, frekuensi pemberian, rute pemberian.

2.3 Alat dan Bahan

2.3.1 Alat

Alat yang digunakan adalah berupa lembar pengumpulan data, buku Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013, IDSA (*Infectious Diseases Society Of America*) *Septic and Septic Shock*, 2013 dan DIH (*Drug Informatio Handbook*), 2009.

2.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah data rekam medik pada pasien sepsis di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi surakarta tahun 2016-2017 yang berisi identitas pasien (nomor rekam medik, nama, usia, jenis kelamin), diagnosa, diagnosa penyerta, kriteria obat (nama obat, takaran dosis, frekuensi pemberian, rute pemberian), tanda-tanda vital (suhu tubuh, denyut nadi, laju pernafasan dan tekanan darah) dan data laboratorium yaitu jumlah leukosit, dan ClCr.

2.4 Populasi dan Sampel

Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien sepsis di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi surakarta tahun 2016-2017. Sampel yang digunakan yaitu populasi yang memenuhi kriteria inklusi, adalah:

- Pasien rawat inap yang terdiagnosa sepsis, sepsis berat dan syok sepsis di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 dengan atau tanpa penyakit penyerta serta tidak terindikasi infeksi lain.
- Pasien sepsis yang mendapat obat antibiotik.
- Data rekam medik pasien yang digunakan adalah data yang terbaca dan lengkap meliputi identitas pasien (nomor rekam medik, nama, usia, jenis kelamin), diagnosa, diagnosa penyerta, kriteria obat (nama obat, takaran dosis, frekuensi pemberian, rute pemberian), tanda-tanda vital (suhu tubuh, denyut nadi, laju pernafasan dan tekanan darah) dan data laboratorium yaitu jumlah leukosit, dan ClCr.

2.5 Analisis data

Data yang telah terkumpul dilakukan pengolahan secara deskriptif dengan menghitung persentase tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis.

$$\text{Tepat indikasi} = \frac{\text{jumlah kasus tepat indikasi}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Tepat pasien} = \frac{\text{jumlah kasus tepat pasien}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{Tepat obat} = \frac{\text{jumlah kasus tepat obat}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{Tepat dosis} = \frac{\text{jumlah kasus tepat dosis}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\% \quad (4)$$

Kerasionalan terapi secara keseluruhan dapat dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ Rasionalitas Antibiotik} = \frac{\text{jumlah kasus yang tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis}}{\text{banyaknya kasus}} \times 100\% \quad (5)$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Populasi pasien sepsis di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 sebanyak 1683 pasien dengan 1600 pasien sepsis di rawat di kamar inap, dan sebanyak 83 pasien sepsis di rawat di ruang *Intensive Care Unit* (ICU). Berdasarkan kriteria inklusi sampel yang memenuhi kriteria sebanyak 46 sampel sedangkan 37 sampel tereksklusi dikarenakan tidak tersedianya beberapa data rekam medik yang lengkap (tidak ada penggunaan Antibiotik), serta ada yang menderita infeksi penyerta lainnya.

3.1 Karakteristik Pasien

Karakteristik data pasien sepsis di instalasi di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Tahun 2016-2017 ditunjukkan dalam tabel 1.

Tabel.1 Karakteristik Pasien Di Intensive Care Unit (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2016-2017

Jenis Karakteristik	Jumlah	Persentase (%) N = 46
Jenis Usia Pasien		
Remaja Akhir (17-25 tahun)	4	8,7 %
Dewasa Awal (26-35 tahun)	4	8,7 %
Dewasa Akhir (36-45 tahun)	4	8,7 %
Lansia Awal (46-55 tahun)	9	19,6 %
Lansia Akhir (56-65 tahun)	12	26,1 %
Manula (65 tahun keatas)	13	28,3 %
Jenis Kelamin Pasien		
Laki-laki	23	50 %
Perempuan	23	50 %
Jenis Diagnosa		
Sepsis	24	52,2 %
Sepsis Berat	3	6,5 %
Syok Sepsis	19	41,3 %
Jenis Kondisi Pasien Keluar RS		
Sembuh	0	0
Meninggal	46	100 %

Keterangan : Kriteria Umur berdasarkan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2009

Penggolongan usia pasien disesuaikan dengan kategori umur menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun (2009). Jenis karakteristik usia lansia dan manula mendapatkan prosentase tinggi yaitu lansia akhir mendapat 26,1 % sedangkan manula 28,3 %. Menurut penelitian dari Nurul, (2015) proporsi pasien tua yang meninggal di ruang ICU lebih banyak. Hal tersebut ditegaskan dalam penelitian Victoria (2014) bahwa semakin meningkatnya usia akan dikaitkan dengan perubahan fungsi imun tubuh yaitu berkurangnya kemampuan leukosit dalam menghilangkan antimikroba.

Sepsis tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin tetapi dipengaruhi oleh usia dan jenis penyakit yang mendasarinya. Beberapa penelitian dilakukan terkait hubungan jenis kelamin dengan sepsis mendapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena sepsis. Laki-laki cenderung mengalami infeksi di paru, sedangkan perempuan cenderung mengalami infeksi saluran kencing. Penyebab tersering untuk sepsis ialah infeksi paru (Madsen T, 2013). Penelitian lain mendapatkan hasil yang beragam yaitu perempuan memiliki 10% kemungkinan terkena sepsis dan meninggal dunia. Juga terdapat penelitian yang melaporkan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh bermakna terhadap sepsis (Rheza, 2016)

Karakteristik pasien berdasarkan diagnosa diperoleh persentase tertinggi sebesar 52,2 % dengan diagnosa sepsis pada tabel 1. Pasien dikatakan dalam keadaan sepsis bila terjadi respon sekunder dari SIRS, sedangkan sepsis dengan kegagalan fungsi organ disebut sepsis berat dan pasien sepsis berat disertai adanya hipotensi yang membutuhkan cairan resusitasi bersama abnormalitas perfusi adalah syok sepsis (Kang-Briken *et al*, 2014).

Pasien yang keluar dari ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 dalam kondisi meninggal sebesar 100 % yang artinya bahwa seluruh pasien meninggal dunia. Menurut penelitian Rheza (2016) sepsis dilaporkan menjadi penyebab kematian tertinggi dibandingkan dengan penyakit-penyakit umum lainnya karena pasien yang sudah terdiagnosa syok sepsis akan mengalami komplikasi selama pasien dirawat di ruang ICU, atau bisa juga tidak terdeteksi sejak awal sehingga menyebabkan angka mortalitas pasien sepsis tinggi.

3.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Gejala

Data gejala pada pasien sepsis di ruang *Intensive Care Units* (ICU) RSUD Dr. Moewardi dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Data gejala pasien di *Intensive Care Units* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Gejala Pasien (PPK, 2013)	Frekuensi	Persentase (%) N = 46
Takipnea (Respirasi >20 kali/ menit dengan $PCO_2 > 20$)	33	71,7 %
Leukositosis ($> 12000/ mm^3$)	31	67,4 %
Takikardi (Denyut nadi >100 kali/ menit)	17	36,9 %
Leukopenia ($< 4000/ mm^3$)	4	8,7 %
Hipertemia (Suhu $> 38,3 ^\circ C$)	1	2,2 %
Hipotermia (Suhu $< 35,6 ^\circ C$)	-	0 %

Berdasarkan penilaian karakteristik gejala pasien pada tabel 2 hasil persentase sudah menunjukkan kesesuaian terhadap gejala-gejala yang timbul di pedoman Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013. Gejala yang paling umum terjadi ketika terjadi infeksi seperti sepsis adalah dengan meningkatnya sel darah putih $> 12000/mm^3$ dengan persentase sebesar 67,4 %. Seiring berjalannya waktu pasien sepsis bisa terkena leukopenia yaitu menurunnya sel darah putih $< 4000/ mm^3$ akibat adanya penekanan pada sumsum tulang dengan prognosis pasien yang jelek (Pedoman Penyelenggaraan Pelayanan ICU, 2014).

3.3 Karakteristik Penyakit Penyerta

Pada penelitian ini juga diketahui bahwa beberapa pasien mengalami penyakit penyerta lain selain didiagnosa sepsis. Profil dari penyakit penyerta yang juga dialami oleh pasien ditunjukkan dalam tabel 3.

Tabel. 3 Karakteristik penyakit penyerta pasien sepsis di *Intensive Care Units* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Penyakit penyerta	Jumlah	Persentase (%) N = 46
Anemia	18	39,1 %
Hipoalbumin	18	39,1 %
DM tipe II	8	17,4 %
Peritonitis Generalisata	7	15,2 %
Kecelakaan (luka bakar, luka terbuka, sengatan listrik)	6	13,6 %
CKD	5	10,9 %
Oedem (Pulmo, Paru, Cerebri)	3	6,5 %

Tabel 3. Lanjutan

Penyakit penyerta	Jumlah	Persentase (%) N = 46
Abdominal Pain	3	6,5 %
ICH (Intra Cerebral Hemorage)	2	4,3 %
Trombositopenia	1	2,2 %
Stroke	1	2,2 %

Berdasarkan tabel 3, menunjukkan bahwa penyakit penyerta yang paling banyak diderita pasien yaitu anemia dengan persentase 39,1 %. Kadar hemoglobin yang cenderung tidak normal atau rendah selaras dengan diagnosa sepsis dikarenakan terjadi pergeseran cairan antara kompartemen dalam tubuh, dan seiring berjalannya waktu nilai sel darah merah ini akan lebih rendah karena produksi sel darah merah tidak cukup sehingga kelangsungan hidup pasien menurun selama sepsis (Yessica, 2014).

Hipoalbumin juga merupakan penyakit penyerta dengan persentase cukup tinggi yaitu 36 %. Hubungan penyakit penyerta sepsis yang lainnya seperti CKD, diabetes melitus, Stroke dan lain-lain dapat mengubah kondisi komorbiditas dari fungsi kekebalan tubuh, tetapi belum ada studi pasti tentang meningkatnya intensitas penyakit sepsis karena penyakit tersebut (Yessica, 2014).

Luka kecelakaan akibat luka bakar, luka terbuka atau sengatan listrik disebut juga dengan *Dirty or Infected Wounds* (Luka kotor atau infeksi), yaitu terdapatnya mikroorganisme pada luka sehingga mengakibatkan adanya infeksi (Rezkiyana, 2014)

3.4 Karakteristik Pasien Berdasarkan Kultur Bakteri

Data karakteristik pasien berdasarkan kultur bakteri dibedakan menjadi 2, yaitu pasien yang terdeteksi bakteri dan pasien yang tidak terdeteksi bakteri. Hasil kultur bakteri pada pasien sepsis di ruang *Intensive Care Units* (ICU) RSUD Dr. Moewardi dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel. 4 Karakteristik kultur bakteri dan jamur pasien sepsis di *Intensive Care Units* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Jenis Kultur	Nama Kultur	Jumlah	(100 %) N = 46
Bakteri	<i>Eschericia Coli</i>	5	10,8 %
	<i>Acinobacter Baumanii</i>	4	8,7 %
	<i>Klebsiella Pseudomonas</i>	3	6,5 %
	<i>Staphylococcus Haemoliticus</i>	2	4,3 %
	<i>Providencia Stuari</i>	1	2,2 %
	<i>Staphylococcus Aureus</i>	1	2,2 %
	<i>Pseudomonas Aureginosa</i>	1	2,2 %
	<i>Stenotrophomonas Malthapilia</i>	1	2,2 %
	<i>Citrobacter dan Proteus Mirabilis</i>	1	2,2 %
	Tidak ada kultur	27	58,7 %
Tidak Tedeteksi			

Berdasarkan tabel 4, jenis bakteri yang paling banyak terjadi pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 adalah jenis bakteri gram negatif yaitu *Eschericia Coli* dan *Acinobacter Baumanii* dengan persentase 10,8 % dan 8,7 %. Hal tersebut ditegaskan oleh keputusan

Kementrian Kesehatan tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana sepsis, bahwa penyebab terbesar sepsis adalah bakteri gram negatif sebanyak 60-70 % kasus (Kementrian Kesehatan RI, 2017).

3.5 Karakteristik Obat Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang tepat dan rasional memberikan dampak efektif dari segi biaya dengan peningkatan efek terapeutik klinis, meminimalkan toksisitas obat dan meminimalkan terjadinya resistensi (Kementrian kesehatan RI, 2011). Penelitian mengenai penggunaan antibiotik di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Jenis antibiotik yang digunakan pada pasien sepsis di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Golongan	Nama Obat	Jumlah	Frekuensi (100%) N = 46
Sefalosporin	Ceftriakson	33	71,7 %
	Cefoperazone Sulbactam	4	8,7 %
	Cefotaxime	1	2,2 %
	Cefipime	1	2,2 %
Penisillin	Ampisilin Sulbactam	2	4,3 %
	Ampisilin	1	2,2 %
Karbapenem	Meropenem	6	13,0 %
Fluoroquinolon	Levofloksasin	14	30,4 %
	Ciprofloksasin	12	26,1 %
Aminoglikosida	Gentamisin	8	17,4 %
	Amikasin	1	2,2 %
Golongan lain	Metronidazole	30	65,2 %
	Vancomisin	5	10,9 %
	Clindamisin	2	4,3 %

Berdasarkan tabel 5 jenis antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien sepsis di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 adalah antibiotik golongan sefalosporin yaitu ceftriakson dengan persentase 71,7 % yang merupakan antibiotik golongan sefalosporin yang sudah sesuai dengan pedoman Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013.

3.6 Karakteristik Obat Non Antibiotik

Penggunaan obat non antibiotik diberikan kepada pasien sepsis sebagai terapi adjuvan dan terapi suportif yang berguna sebagai terapi pendukung. Terapi adjuvan meliputi terapi cairan, vasopresor, inotropik, dan kortikosteroid. Sedangkan terapi suportif diberikan untuk menjaga integritas fisiologis atau fungsional pasien sampai pengobatan yang lebih definitif dapat dilaksanakan, atau sampai daya penyembuhan pasien berfungsi untuk meniadakan kebutuhan perawatan lebih lanjut (Kemenkes RI, 2011). Terapi ini diberikan kepada pasien dengan kondisi khusus, berdasarkan Guideline IDSA (*Infectious Diseases Society Of America*) Sepsis and Septic Shock tahun 2013 dan Pedoman Buku Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta

(PPK), 2013 salah satu contoh terapi suportif meliputi kontrol gula, imunoglobulin, DVT (Deep-Vein Trombois), selenium, nutrisi dan lain-lain disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Penggunaan obat Non Antibiotik pada pasien sepsis dapat dilihat di tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik penggunaan obat lain yang diberikan pada pasien sepsis di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Kelas Terapi	Nama Obat	Jumlah	Jumlah Total	Persentase (%) N = 46
Terapi Cairan	Inf. NaCl 0,9 %	39	46	100 %
	Inf. RL	5		
	Inf. Asering	2		
Inotropik/ Anti Kardiogenik	Norepinephrin	7	16	34,8 %
	Dobutamin	6		
	Dopamin	3		
Kortikosteroid/ Anti Inflamasi	Metil Predisolon	15	25	54,3 %
	Dexametason	10		
Anti Diabetes Melitus	Insulin	4	6	13,0 %
	Novorapid	2		
Analgetik dan Antipiretik NSAID	Parasetamol	31	31	67,4 %
	Tramadol	2		
	Na. Diklofenak	1		
	Antrain (Metamizole Sodium)	1		
	Santagenik (Metamizole Sodium)	1		
Anti Fibrinolitik	Asam Tranexamat ^R	11	15	32,6 %
	Kalnex (Asam Tranexamat) ^R	4		
Anti Platelet	Aspilet ^R	3	3	6,5 %
Anti Emetik	Ondansetron	3	3	6,5 %
Profilaksis <i>Stress Ulcer</i>	Ranitidin dan Omeprazole	16	33	71,7 %
	Ranitidin	3		
	Omeprazole	11		
Vitamin dan Suplemen	Sukralfat	3	31	67,4 %
	Vip. Albumin	10		
	Vit. K	8		
	Cernevit	3		
	KS ^R	3		
	Vit. B12	2		
	Alinamin ^R	2		
	Vit. C	1		
	Vit. B6	1		
	Vit. B kompleks	1		

Berdasarkan tabel 6 pasien sepsis semua diberikan cairan infus. Cairan infus yang digunakan adalah RL, Assering dan NaCl. Pasien sepsis membutuhkan banyak cairan karena terjadi vasodilatasi perifer dan kebocoran kapiler di dalam tubuh. (Kang-Briken *et al.*, 2014). Kristaloid atau cairan infus tersebut merupakan pilihan pertama sebagai cairan pertama untuk mengatasi resusitasi cairan pada pasien sepsis. Tujuan utamanya untuk mengatasi hipoperfusi dari pasien sepsis dan dugaan terjadinya hipovolemia (Dellinger *et al.*, 2013).

Inotropik yang sering digunakan dalam sepsis adalah dobutamin dan epinefrin. Inotropik memiliki efek vasodilator sehingga berpotensi menurunkan tekanan darah selain itu pemberian inotropik berfungsi untuk meningkatkan curah jantung (Dellinger *et al.*, 2013).

Pada pasien sepsis dewasa pemberian kortikosteroid tidak diberikan apabila resusitasi cairan telah adekuat dan pemakaian obat vasopresor mencapai hemodinamik yang stabil. Apabila target tersebut tidak tercapai maka perlu diberikan kortikosteroid (Dellinger *et al.*, 2013). Kortikosteroid yang direkomendasikan oleh pedoman Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013 adalah metil prednisolon dan dexametason.

Sebagian besar pasien sakit berat yang dirawat di unit perawatan intensif rumah sakit memperlihatkan tanda-tanda histologik kerusakan mukosa lambung. Perdarahan dari erosi lambung superfisial atau tukak yang cukup besar sehingga memerlukan transfusi terjadi pada 1% sampai 4% penderita (Kumar, 2010). Pasien sepsis yang dirawat di ruang ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta mendapatkan terapi Profilaksis *Stress Ulcer* yaitu dengan H₂ Bloker/ PPI/ kombinasi yaitu diberikan ranitidin dan omeprazole (PPK, 2013).

3.7 Evaluasi Terapi Antibiotik

3.7.1 Tepat Indikasi

Kriteria pengobatan yang sesuai dengan ketepatan indikasi dinilai dari obat yang diberikan kepada pasien sesuai dengan diagnosa dokter. Pasien yang didiagnosa sepsis, sepsis berat dan syok sepsis diberikan antibiotik yang sesuai dengan diagnosisnya sehingga dapat mengatasi masalah infeksi pada organ (Dellinger *et al.*, 2013). Hasil diagnosa menunjukkan bahwa 46 pasien dengan persentase 100 % dikatakan tepat dengan pemberian antibiotik karena sesuai parameter tersebut.

3.7.2 Tepat Pasien

Kriteria pengobatan yang sesuai dengan ketepatan pasien apabila pemberian obat tidak mempunyai kontraindikasi terhadap pasien sepsis yang disesuaikan dengan *Drug Information Handbook*, 2009. Selain itu, kriteria lain yang perlu dipertimbangkan saat menilai ketepatan pasien yaitu dengan melihat kondisi penyakit penyerta yang diderita oleh pasien. Hal tersebut akan mempengaruhi penentuan kontraindikasi pengobatan antibiotik kepada pasien sepsis.

Hasil analisis tepat pasien berdasarkan diagnosa Sepsis, Sepsis Berat Syok Sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 yang menunjukkan 46 pasien sepsis tepat menerima antibiotik dengan persentase 100 %. Ketepatan tersebut dinilai dari kondisi klinis pasien, data laboratorium, hasil kultur dan penyakit penyerta pada pasien sehingga tidak terjadi kontraindikasi terhadap pasien (Lacy *et.al.*, 2008).

3.7.3 Tepat Obat

Pengobatan dikatakan tepat obat jika pemberian obat kepada pasien merupakan pilihan pertama (*Drug Of Choice*) sesuai dengan pedoman buku Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013, IDSA (*Infectious Diseases Society Of America*) *Septic and Septic Shock*, 2013. Pedoman yang digunakan untuk mengevaluasi ketepatan obat akan ditunjukkan pada tabel 7.

Tabel 7. Penggunaan Pedoman Berdasarkan Tepat Obat pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit (ICU)* RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Pedoman	Situs/Jenis	Regimen
Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013		Berikan antibiotik spektrum luas 1 -2 jenis antibiotik yang sensitif untuk pola kuman yang ada di rumah sakit, yaitu : a. Golongan Sefalosporin Generasi ke III Contoh : Ceftriakson 2 gram/ 24 jam IV b. Metronidazole 500 mg/ 8 jam c. Gentamisin 80 mg/12 jam dan 160 mg/24 jam (bila tanpa adanya gangguan ginjal)
IDSA (<i>Infectious Diseases Society Of America</i>) <i>Septic and Septic Shock</i> , 2013	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Streptococcus</i> <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	a. Kombinasi beta laktam dan aminoglikosida atau fluoroquinolon b. Kombinasi beta laktam dan makrolida c. Karbapenem d. Colistin e. Rifampisin

Pemberian disesuaikan dengan diagnosa penyakit pasien, karakteristik pasien, dan gejala-gejala yang dialami oleh pasien. Berikut merupakan hasil analisis tepat obat pada pasien sepsis di *Intensive Care Unit (ICU)* RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 yang ditunjukkan pada tabel 8.

Tabel 8. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Tepat Obat pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit (ICU)* RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

Antibiotik Definitif	Pedoman	No Pasien dan Regimen Antibiotik	Tepat Obat	Jumlah	(100%) N = 46
<i>Escherichia Coli</i>	IDSA (<i>Infectious Diseases Society Of America</i>) <i>Septic and Septic Shock</i> , 2013	14. Meropenem + Metronidazole	-	3	6,5 %
		Ceftriakson + Levofloksasin + Metronidazole	-		
		18. Meropenem + Amikasin + Metronidazole	-		
		Ceftriakson + Gentamisin + Metronidazole	-		
		23. Ceftriakson + Metronidazole	-		
		Ceftriakson + Metronidazole + Gentamisin	-		
		33. Levofloksasin + Metronidazole	-		
		37. Ceftriakson + Metronidazole + Gentamisin	-		
		Cefoperazone Sulbactam + Levofloksasin	-		
		15. Levofloksasin + Vancomycin	-		
<i>Acinobacter Baumannii</i>	Septic Shock, 2013	Gentamisin + Ceftriakson	-		
		19. Ceftriakson	-		
		Ampisilin	-		
		20. Ceftriakson + Metronidazole	-		
		Cefoperazone Sulbactam + Vancomycin	-		
		38. Ceftriakson + Levofloksasin	√		

Tabel 8. Lanjutan

Antibiotik Definitif	Pedoman	No Pasien dan Regimen Antibiotik	Tepat Obat	Jumlah	(100%) N = 46
<i>Klebsiella</i>		12. Ceftriakson + Metronidazole	-		
<i>Pseudomonas</i>		29. Ceftriakson + Levofloksasin	√		
		Meropenem + Levofloksasin			
<i>Staphylococcus Haemoliticus</i>		07. Ciprofloksasin + Meropenem	√		
		Cefoperazone Sulbactam + Ciprofloksasin			
<i>Providencia Stuari</i>		44. Cefotaxime + Vancomysin + Gentamisin	-		
		08. Ceftriakson + Metronidazole			
		Ceftriakson + Metronidazole + Levofloksasin	-		
		Cefipime + Levofloksasin + Metronidazole			
<i>Staphylococcus Aureus</i>		06. Ceftriakson + Vancomysin + Metronidazole	-		
		Ampisilin Sulbactam + Vancomysin + Metronidazole			
<i>Pseudomonas Aureginosa</i>		30. Ceftriakson + Metronidazole	-		
		Ceftriakson + Metronidazole + Gentamisin			
<i>Stenotrophomonas</i>		43. Ceftriakson + Metronidazole	-		
		Ceftriakson + Metronidazole + Levofloksasin			
<i>Malthapilia</i>					
<i>Citrobacter dan Proteus Mirabilis</i>		18. Meropenem + Amikasin + Metronidazole	-		
		Ceftriakson + Gentamisin + Metronidazole			
Jumlah Tepat Obat (Antibiotik Definitif)					6,5 %
Antibiotik Empirik	Pedoman	No Pasien dan Regimen Antibiotik	Tepat Obat	Jumlah	(100 %) N = 46
	Panduan	1. Ceftriakson + Vancomysin + Clindamisin	-	10	21,7 %
	Praktik	2. Ceftriakson + Metronidazole	√		
	Klinis				
	SMF Ilmu	3. Ceftriakson + Ciprofloksasin	-		
	Penyakit dalam	4. Ceftriakson + Clindamisin + Metronidazole	-		
	RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013	5. Ceftriakson	-		
		Ampisilin Sulbactam + Levofloksasin			
		9. Metronidazole	√		
		10. Ceftriakson	√		
		11. Gentamisin + Metronidazole	-		
		Cefazolin + Ciprofloksasin			
		13. Levofloksasin + Metronidazole			
		16. Ceftriakson + Metronidazole	√		
		17. Ceftriakson + Metronidazole	√		
		21. Ciprofloksasin + Metronidazole	-		
		22. Levofloksasin + Metronidazole	-		
		Ceftriakson + Metronidazole			
		24. Ceftriakson + Metronidazole	√		
		25. Ciprofloksasin + Metronidazole	-		
		26. Ciprofloksasin	-		
		27. Cefazolin + Levofloksasin + Metronidazole	-		
		28. Ceftriakson + Levofloksasin	-		
		Ceftriakson + Gentamisin + Ciprofloksasin			
		31. Ceftriakson + Metronidazole	√		
		Cefoperazone + Metronidazole			
		32. Ciprofloksasin	-		
		Cefotaxime + Metronidazole + Ciprofloksasin			

Tabel 8. Lanjutan

Antibiotik Empirik	Pedoman	No Pasien dan Regimen Antibiotik	Tepat Obat	Jumlah (100%) N = 46
		34. Meropenem + Ciprofloksasin + Metronidazole Ceftriakson + Ciprofloksasin + Metronidazole	-	
		35. Ceftriakson	√	
		36. Ceftriakson + Meropenem + Metronidazole	-	
		39. Ciprofloksasin + Metronidazole	-	
		40. Ceftriakson + Levofloksasin	-	
		41. Ceftriakson	√	
		42. Ciprofloksasin + Metronidazole	-	
		45. Ceftriakson + Ciprofloksasin + Metronidazole	-	
		46. Ceftriakson	√	
Jumlah Tepat Obat (Antibiotik Empirik)				21,7 %
Jumlah Total Tepat Obat				28,3 %

Berdasarkan Tabel 8, dapat diketahui dari 46 pasien terdapat 3 (6,5 %) kasus tepat obat diterapi dengan antibiotik definitif sesuai dengan kultur dengan mrnggunakan pedoman IDSA (*Infectious Diseases Society Of America*) *Septic and Septic Shock*, 2013, sedangkan 10 kasus tepat obat diterapi dengan antibiotik empirik dengan mrnggunakan pedoman Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013, dan jumlah total pasien tepat obat yaitu 13 kasus dengan persentase 28,3 %.

3.7.4 Tepat Dosis

Pengobatan dikatakan memenuhi kriteria ketepatan dosis jika pemberian sudah seusai dengan parameter tepat besaran dosis, frekuensi pemberian, rute pemberian, serta durasi penggunaan obat. Jika pasien tidak memenuhi keempat kriteria tersebut maka tidak bisa dikatakan tepat dosis. Hasil analisis evaluasi ketepatan dosis pada pasien sepsis *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017 yang di tunjukkan pada tabel 9.

Tabel 9. Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Tepat Dosis pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016-2017

No Kasus	Nama Antibiotik	Dosis, Rute dan Frekuensi Resep	Standar (DIH, 2009) & (PPK, 2013)	Jumlah Tepat Dosis	Persentase N = 46 (100 %)
02. 16. 17. 24. 31.	Ceftriakson + Metronidazole	2 g/ IV/ 1x1 + 500 mg/ IV/ 3x1	Ceftriakson = 2 g/ IV/ 1x1 Metronidazole = 500 mg/ IV/ 3x1	5	10,9 %
07.	Ciprofloksasin + Meropenem	400 mg/ IV/ 3x1 + 1 g/ IV/ 3x1	Ciprofloksasin = 400 mg / IV/ 3 x1	1	2,2 %
	Cefoperazone Sulbactam + Ciprofloksasin	1 g/ IV/ 2x1 + 400 mg/ IV/ 3x1	Meropenem = 1 g/ IV/ 3x1	1	2,2 %
09.	Metronidazole	500 mg/ IV/ 3x1	Cefoperazone Sulbactam = 1 g/ IV/2x1	1	2,2 %
10. 35. 41. 46.	Ceftriakson	2 g/ IV/ 1x1		3	6,5 %
Levofloksasin = 750 mg/ IV/ 1x1					

Tabel 9. Lanjutan

No Kasus	Nama Antibiotik	Dosis, Rute dan Frekuensi Resep Standar (DIH, 2009) & (PPK, 2013)	Jumlah Tepat Dosis	Persentase N = 46 (100 %)
29. 38	Ceftriakson + Levofloksasin	2 g/ IV/ 1x1 + 750 mg/ IV	2	4,3 %
	Meropenem + Levofloksasin	1 g/ IV/ 3x1 + 750 mg/ IV	1	2,2 %
31.	Cefoperazone Sulbactam + Metronidazole	1 g/ IV/ 2x1 + 500 mg/ IV/ 3x1	1	2,2 %
Total Kasus Tepat Dosis			13	28,3 %
Total Kasus Tidak Tepat Dosis			33	71,7 %

Pada tabel 9, jumlah kasus yang tidak tepat dosis sebanyak 33 kasus dari 46 kasus dengan persentase 71,7 %. Ketidaktepatan dosis disebabkan karena adanya ketidaksesuaian dosis, rute, durasi dan kesesuaian frekuensi dengan satandar pedoman DIH (*Drug Information Handbook*), 2009 dan Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta (PPK), 2013 sehingga tidak bisa dikatakan tepat dosis.

3.7.5 Evaluasi Rasionalitas Antibiotik

Berdasarkan analisis rasionalitas, pengobatan dinyatakan rasional apabila memenuhi empat parameter, yaitu tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis. Hasil analisis rasionalitas terapi menunjukkan bahwa sejumlah 13 kasus (28,3 %) pengobatannya sudah rasional.

4. KELEMAHAN PENELITIAN

Penelitian ini memiliki banyak kelemahan dikarenakan adanya keterbatasan pada penulis. Kelemahan tersebut diantaranya adalah :

Data yang diambil penulis hanya data pasien sepsis dengan penyakit penyerta non-infeksi, sedangkan pasien sepsis dengan penyakit penyerta infeksi tidak dimasukkan dalam data. Hal tersebut dikarenakan penulis tidak mencatat kapan diagnosa sepsis ditegakkan yang tercantum pada catatan integrasi pasien.

5. PENUTUP

Hasil penelitian analisis rasionalitas penggunaan antibiotik sebanyak 46 pasien sepsis, yaitu 46 kasus (100%) tepat indikasi, 46 kasus (100 %) tepat pasien, 13 kasus (28,3 %) tepat obat, 28 kasus (28,3 %) tepat dosis dan 13 kasus (28,3 %) sudah rasional sesuai dengan parameter.

DAFTAR PUSTAKA

- Angus D., C., Van der Poll T., 2013, *Severe sepsis and septic shock*. NEJM 2013;369:840-51.
- Delinger, M., Levi, A., Rhodes, 2013, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Infectious Diseases Society Of America*, IDSA, Vol 41.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009, *Profil Kesehatan Indonesia*, Jakarta.
- Dipiro, J. T., Marie A., Terry L., Patrick M., Jill M., Jonh C., 2008, *Pharmacoterapy A Pathophysiologic Approach*, 7th Edition, The Mc Graw Hill, New York.
- Ferrer R., Martin i., Gary P., Tifanny M., Sean T., Phillip D., Antonio A., Crhisrta S., Mitchell M., 2014, Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program, *Society Of Critical Care Medicine*, Volume 42, p. 1749-1755.
- Gushka, H., 2015, Evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien sepsis di ruang ICU Rumah Sakit Umum Daerah Serang, *Thesis*, Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Panduan Praktik Klinik, 2013, *Panduan Praktik Klinis SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi*, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta.
- Pedoman Penyelenggaraan Pelayanan ICU, 2014. *Indonesian Society of Intensive Care Unit*. www.perdici.org/pedoman-ICU/
- Kang-Birken, S. Lena., 2014. Sepsis and Septic Shock. In: Dipiro, J.T., Talbert R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M., *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach Ninth Edition*. United States of America: The McGraw-Hill Companies Inc., p 1897-1910.
- Keegan J., Wira C., R., 2014. Early identification and management of patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics Of North America*. P. 32(4):759-76.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 26/MENKES/PER/XII/2011*, Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017, *Pedoman Nasional Pelaanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis*, Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumar, V., Cotran, R S., Robbin S. L.,. 2010. *Pathologic Basic of Disease*. 8th Edition. Philadelphia : Elsevier. p. 1131-1146.
- Lacy *et.al.*, 2008, *Drug Information Handbook*, 17th edition, Lexi Comp's American Pharmacists Association.
- Leksana, E., 2013. Systemic Inflammatory Response Syndrome di RSUP dr. Kariadi Semarang, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Madsen T., 2013. *Sex differences in sepsis*, Available from <http://sgwhc.org/resources/professional-education/case-studies/sex-differences-sepsis/>
- Nurul Ahmad, I., 2014, Kolerasi Antara Skor Sofa Dengan Lama Rawat Inap Pasien Sepsis Di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Rezkiyana, 2014, Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Etanol Daun Kecombrang (*Etlingera etilator*) Dalam Bentuk Sediaan Gel Terhadap Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*), *Skripsi*, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas UIN Alaudin Makasar.
- Rheza, N.T., Diana, C.L., Lucky, K., 2016, Profil penderita sepsis di RSUP. Dr. R. D. Kandou Manado, *Journal of e-Clinic*, Volume 4, nomor 1.
- Soong, J.and Soni, N., 2012, Sepsis: recognition and treatment. *Clin Med*, 12(3), 276-280.
- Victoria N., 2014, Karakteristik Dasar Pasien Sepsis Yang Meninggal Di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 1 Januari – 30 Desember 2014, *Sripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

- Yao Y., M., Luan Y., Y., Zhang QH, Zhi-Yong S. 2014. *Pathophysiological aspects of sepsis: an overview. Methods in Molecular Biology*. P. 1237:5-15.
- Yessica, P.H., 2014, Faktor Risiko Sepsis Pada Pasien Dewasa Di RSUP Dr. Kariadi Semarang, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro