

**HUBUNGAN RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
KELOMPOK *RESERVE* TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PASIEN
SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT* (ICU)
RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh :

AULIA SABRINA HAFIZOH

NPM 2258031014



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**HUBUNGAN RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
KELOMPOK *RESERVE* TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PASIEN
SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT* (ICU) RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

Oleh
AULIA SABRINA HAFIZOH

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Jurusan Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi : HUBUNGAN RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK *RESERVE* TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PASIEN SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT (ICU)* RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Nama Mahasiswa : *Aulia Sabrina Hafizoh*

No. Pokok Mahasiswa : 2258031014

Program Studi : FARMASI

Fakultas : KEDOKTERAN



Prof. Dr. dr. Asep Sukohar.,
S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP.
NIP. 196905152001121004

apt. Mirza Junando.,
M.Farm.Clin.
NIP. 19730323199032004

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

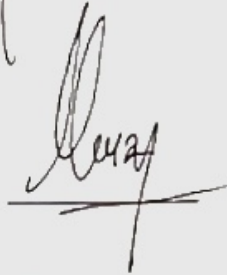
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

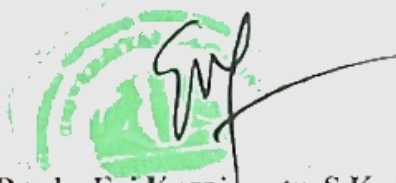
Ketua : Prof. Dr. dr. Asep Sukohar., S.Ked.,
M.Kes., Sp.KKLP.

Sekretaris : apt. Mirza Junando., M.Farm.Clin.

Penguji
Bukan Pembimbing : apt. Dwi Aulia Ramdini., S.Farm., M.Farm.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 02 Juni 2026

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aulia Sabrina Hafizoh

Nomor Pokok Mahasiswa : 2258031014

Tempat Tanggal Lahir : Bandar Lampung, 12 Januari 2005

Alamat : Jalan Jendral Sudirman No.308, Blambangan Umpu,
Way Kanan

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**HUBUNGAN RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK *RESERVE* TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PASIEN SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT (ICU)* RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 17 Juni 2026

Pembuat Pernyataan.



Aulia Sabrina Hafizoh
NPM. 2258031014

RIWAYAT HIDUP

Aulia Sabrina Hafizoh, lahir di Bandar Lampung pada tanggal 12 Januari 2005, merupakan putri dari pasangan Bapak H. Suyanto., SE., MM dan Ibu Hj. Srikandi., SKM., M.Kes. penulis adalah anak ketiga dari tiga bersaudara, memiliki dua orang kakak bernama dr. Mira Kurnia dan Halimatuzzahra., S.Pn.

Penulis menempuh Pendidikan di TK IKI PTPN VII Blambangan Umpu (2010), SD MIN 1 Way Kanan (2016), SMP IT Arraihan Bandar Lampung (2019), dan SMA Sekolah Darma Bangsa (2022). Pada tahun 2022 penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa penulis aktif dalam Lembaga Kemahasiswaan (LK), yaitu Himpunan Mahasiswa Farmasi (HIMAFARSI) Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. Melalui keterlibatan tersebut, penulis mendapatkan pengalaman berorganisasi, pengembangan diri, serta kerjama tim sehingga penulis mendapatkan kesempatan untuk menjadi Wakil Kepala Departemen Pengembangan Staff Organisasi (PSO) HIMAFARSI FK Unila. Pada penghujung masa studi, penulis Menyusun skripsi sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi.

SANWACANA

Alhamdulillahirabilalamin puji syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Kelompok *Reserve* Terhadap Perbaikan Klinis Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, arahan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT, atas ridho dan karunia-Nya yang telah memberikan kekuatan kepada penulis dalam menyelesaikan perkuliahan dan pengerjaan skripsi ini dengan baik;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked., selaku Wakil Dekan I Bidang Akademik dan Kerja Sama;
5. dr. Roro Rukmi, M.Kes., Sp.A(K)., selaku Wakil Dekan II Bidang Umum dan Keuangan;
6. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S.Ked., M.Farm., selaku Wakil Dekan III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni;
7. dr. Rani Himayani., Sp.M., selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

8. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar., S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP., selaku Pembimbing Pertama penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, serta pikiran untuk membimbing, memberikan kritik, dan saran yang membangun selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah berhenti diberikan selama proses penyusunan skripsi. Penulis sangat menghargai segala ilmu yang telah diberikan;
9. apt. Mirza Junando., M.Farm.Klin., selaku Pembimbing Kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, serta pikiran untuk membimbing, memberikan kritik, dan saran yang membangun selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah berhenti diberikan selama proses penyusunan skripsi. Penulis sangat menghargai segala ilmu yang telah diberikan;
10. apt. Dwi Aulia Ramdini., S.Farm., M.Farm., selaku Pembahas yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan ilmu, masukan, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi penulis. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah habis untuk membangun penulis menjadi lebih baik;
11. Atri Sri Ulandari., M. Farm., selaku Pembimbing Akademik, yang dengan penuh perhatian dan ketulusan telah meluangkan waktu, pikiran, serta tenaga untuk membimbing dan memberikan arahan selama penulis menempuh studi di Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung;
12. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan baik di dalam maupun di luar kelas. Terima kasih atas pengalaman dan pembelajaran terbaik yang telah diberikan kepada penulis;
13. Seluruh tenaga kependidikan dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas waktu, tenaga, dan bantuannya selama penulis menjalankan studi hingga proses penyelesaian penelitian;

14. Seluruh staf rekam medik serta SIMRS RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung atas bantuan dan kemudahan terhadap segala proses pengumpulan data yang penulis butuhkan selama penelitian berlangsung;
15. Mama dan Papa, terima kasih atas kasih sayang, doa dan dukungan yang selalu mengiringi penulis tanpa henti sejak awal hingga terselesaikannya penulisan skripsi ini;
16. Duli dan Ences, terima kasih telah menjadi kakak yang selalu memberikan semangat, perhatian, dan dukungan kepada penulis dalam setiap proses yang dijalani, khususnya selama penyusunan skripsi ini;
17. Yunda Rani, selaku sepupu dekat penulis terima kasih atas waktu yang telah diluangkan untuk mendengar segala keluh kesah dan membantu penulis sejak kecil, terkhusus selama penyusunan skripsi ini;
18. Adhen, terima kasih sebagai teman dekat penulis yang telah membantu segala proses dan segala kebutuhan penulis, menemani, serta menghibur penulis selama proses penyusunan skripsi hingga dapat terselesaikan;
19. “Slebew” : Meli, Kia, Adin, Pania, dan Rahma, teman-teman penulis yang layaknya keluarga selama penulis menjadi mahasiswa Farmasi FK Unila. Terima kasih atas kebersamaan, canda, tawa, dukungan, bantuan, dan segalanya yang selalu diberikan jika penulis butuh kapanpun dan dimanapun. Terima kasih atas semangat yang selalu disampaikan selama perkuliahan, serta kesediaan menjadi tempat berbagi segala cerita hingga keluh kesah selama awal perkuliahan sampai penyelesaian studi ini;
20. Teman-teman SMA penulis : Safira, Shella, dan Alifa, walaupun terpisah jarak cukup jauh terimakasih selalu mendukung penulis dan mendengarkan keluh kesah penulis sejak bangku SMA hingga sekarang dan selalu;
21. Teman-teman sejawat Angkatan 2022 (Troponin-Tropomyosin), Terima kasih atas kebersamaan, pengalaman, serta bantuan yang diberikan;
22. Terima kasih kepada teman teman HIMAFARSI kepengurusan Andromeda atas segala bantuan dan pengalamannya;
23. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini. Terima

kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses yang dilalui.

Penulis Menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap skripsi ini dapat memberi manfaat bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, Juni 2026

Penulis

Aulia Sabrina Hafizoh

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE RATIONAL USE OF “RESERVE” ANTIBIOTIC USE AND CLINICAL IMPROVEMENT OF SEPSIS PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU) RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

By

AULIA SABRINA HAFIZOH

Background: Antibiotic resistance is a significant global health problem that **contributes** to increased morbidity and mortality, including in sepsis patients in the ICU. The use of reserve group antibiotics as a last-line therapy needs to be rational to prevent further resistance. However, variations in antibiotic use practices and limitations in data regarding their relationship with patients' clinical improvement still exist. Therefore, this study aims to analyse the relationship between the rationality of reserve antibiotic use and clinical improvement in sepsis patients in the ICU.

Methods: This study used a descriptive observational design with a retrospective cross-sectional approach. Data were obtained from the medical records of sepsis patients in the ICU of RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung Province, in 2025 using a total sampling technique. The rationality of antibiotic use was assessed using the Gyssens method, while clinical improvement was measured based on changes in leukocyte values. Data analysis included univariate and bivariate analyses.

Results: A total of 12 patients met the inclusion criteria. The most commonly used antibiotic was meropenem (41.67%). The evaluation using the Gyssens method showed that 75% of antibiotic use was rational (category 0), while 25% could not be evaluated (category VI). However, the analysis of clinical improvement could only be performed on a small portion of the sample due to incomplete leukocyte data. Consequently, the analysis of the relationship between antibiotic rationality and clinical improvement could not be conducted statistically.

Conclusion: The use of reserve antibiotics in sepsis patients in the ICU was mostly rational. However, the relationship between the rationality of antibiotic use and clinical improvement could not be determined due to limitations in clinical data. Improvements in the quality of medical record documentation and prospective studies were needed to obtain more optimal results.

Keywords: Clinical improvement, Gyssens method, ICU, rationality, reserve antibiotics, sepsis

ABSTRAK

HUBUNGAN RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK KELOMPOK *RESERVE* TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PASIEN SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT (ICU)* RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

AULIA SABRINA HAFIZOH

Latar Belakang : Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan berdampak pada meningkatnya angka morbiditas serta mortalitas, termasuk pada pasien sepsis di ICU. Penggunaan antibiotik kelompok *reserve* sebagai terapi lini terakhir perlu dilakukan secara rasional untuk mencegah resistensi lebih lanjut. Namun, masih terdapat variasi dalam praktik penggunaan antibiotik serta keterbatasan data terkait hubungannya dengan perbaikan klinis pasien. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* terhadap perbaikan klinis pasien sepsis di ICU.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain observasional deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional* secara retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2025 dengan teknik *total sampling*. Rasionalitas penggunaan antibiotik dinilai menggunakan metode Gyssens, sedangkan perbaikan klinis diukur berdasarkan perubahan nilai leukosit. Analisis data meliputi univariat dan bivariat.

Hasil : Sebanyak 12 pasien memenuhi kriteria penelitian. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah meropenem (41,67%). Hasil evaluasi metode Gyssens menunjukkan 75% penggunaan antibiotik tergolong rasional (kategori 0) dan 25% tidak dapat dievaluasi (kategori VI). Namun, analisis perbaikan klinis hanya dapat dilakukan pada sebagian kecil sampel karena keterbatasan data leukosit. Akibatnya, analisis hubungan antara rasionalitas antibiotik dan perbaikan klinis tidak dapat dilakukan secara statistik.

Kesimpulan : Penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien sepsis di ICU sebagian besar sudah rasional. Namun, hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik dengan perbaikan klinis belum dapat dibuktikan karena keterbatasan data klinis. Perlu peningkatan kualitas dokumentasi rekam medis serta penelitian prospektif untuk memperoleh hasil yang lebih optimal.

Kata Kunci : Antibiotik *reserve*, ICU, metode Gyssens, perbaikan klinis, rasionalitas, sepsis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	5
1.3.Tujuan Penelitian	5
1.4.Manfaat Penelitian	6
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti.....	6
1.4.2. Manfaat Bagi Institusi Kesehatan	6
1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Pendidikan.....	6
1.4.4. Manfaat bagi Masyarakat.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Antibiotik	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimia	7
2.1.3 Antibiotik Berdasarkan Jenis Penggunaan.....	11
2.1.4 Antibiotik Berdasarkan Daya Kerja.....	11
2.1.5 Antibiotik Berdasarkan Kelompok Pengendalian.....	13
2.1.6 Antibiotik Berdasarkan Spektrumnya.....	17
2.1.7 Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja.....	18

2.1.8 Prinsip Pemberian Antibiotik.....	23
2.2 Infeksi.....	24
2.2.1 Definisi dan Ciri Umum.....	24
2.2.2 Infeksi Bakteri di Fasilitas Pelayanan Kesehatan dan ICU.....	25
2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Perkembangan Infeksi Bakteri	25
2.3 Sepsis	26
2.3.1 Manifestasi Klinis Sepsis	27
2.3.2 Tatalaksana Sepsis	27
2.3.4 Terapi Antibiotik.....	28
2.4 <i>Intensive Care Unit</i> (ICU).....	28
2.4.1 Definisi.....	28
2.4.2 <i>Patient Safety</i>	28
2.4.3 Peran Apoteker di Ruang ICU	29
2.5 Perbaikan Klinis	30
2.5.1 Definisi.....	30
2.5.2 Metrik Pengukuran Perbaikan Klinis	30
2.5.3 Pentatagunaan Antibiotik (<i>Antibiotic Stewardship</i>).....	32
2.6 Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif.....	33
2.7 Kerangka Teori.....	36
2.8 Kerangka Konsep	37
2.9 Hipotesis Penelitian.....	37
BAB III METODE PENELITIAN	38
3.1 Desain Penelitian.....	38
3.2.1 Tempat Penelitian.....	38
3.2.2. Waktu Penelitian	38
3.3 Subjek Penelitian.....	38
3.3.1 Populasi	38
3.3.2 Sampel.....	39
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	39
3.4.1 Kriteria Inklusi	39
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	39

3.5 Variabel Penelitian	40
3.5.1 Variabel Bebas	40
3.5.2 Variabel Terikat	40
3.6 Definisi Operasional.....	40
3.7 Jenis dan Teknik Pengambilan Data	41
3.8 Instrumen Penelitian.....	41
3.9 Alur Penelitian	43
3.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	44
3.10.1 Pengolahan Data.....	44
3.10.2 Analisis Data	44
3.11 Etika Penelitian	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	48
4.1 Hasil Penelitian	48
4.1.1 Analisis Data Distribusi Frekuensi Pasien dan Penggunaan Antibiotik di ICU	50
4.1.2 Analisis Rasionalitas Antibiotik dengan Metode Gyssens.....	51
4.1.3 Analisis Perbaikan Klinis.....	53
4.1.4 Analisis Bivariat Hubungan Antara Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Terhadap Perbaikan Klinis Pasien.....	54
4.2 Pembahasan.....	55
4.2.1 Karakteristik Pasien	55
4.2.2 Profil Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i>	57
4.2.3 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i>	60
4.2.4 Keterbatasan Data dalam Analisis Perbaikan Klinis Pasien	69
4.2.5 Analisis Bivariat Hubungan Antara Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i> terhadap Perbaikan Klinis Pasien Sepsis di ICU ..	71
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	76
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	78
5.1 Simpulan	78
5.2 Saran.....	78

5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya	78
5.2.2. Bagi Ilmu Pengetahuan	79
5.2.3 Bagi Masyarakat.....	79
DAFTAR PUSTAKA	80

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Pengelompokan Antibiotik AWaRe.....	16
Tabel 2. Kategorisasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Metode Gyssens	33
Tabel 3. Definisi Operasional	40
Tabel 4. Karakteristik Pasien ICU	50
Tabel 5. Jenis Penggunaan Antibiotik Kelompok <i>Reserve</i>	51
Tabel 6. Hasil Analisis Rasionalitas Antibiotik	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Diagram alir penilaian kategori metode Gyssens.....	34
Gambar 2. Kerangka Teori.....	36
Gambar 3. Kerangka Konsep	37
Gambar 4. Alur Penelitian.....	43

DAFTAR SINGKATAN

AMR	<i>Antimicrobial Resistance</i>
AMS	<i>Antimicrobial Stewardship</i>
AWaRe	<i>Access, Watch, Reserve</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
ESBL	<i>Extended-Spectrum Beta Lactamases</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
KPRA	Komite Pengendalian Resistensi Mikroba
MDRO	<i>Multi Drug Resistant Organism</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
PPAB	Pedoman Penggunaan Antibiotik
PPRA	Program Pengendalian Resistensi Antimikroba
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
UI	<i>Uncertainty Interval</i>
WHO	<i>World health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Resistensi antibiotik menjadi masalah kesehatan serius di penjuru dunia karena dapat membahayakan efektivitas pengobatan penyakit infeksi. *Antimicrobial resistance* (AMR) atau resistensi antimikroba merupakan salah satu risiko terbesar bagi kesehatan masyarakat global. Resistensi ini dikaitkan dengan lebih dari 4,9 juta kematian pada tahun 2019 dan, tanpa tindakan efektif, diasumsikan naik jadi 10 juta kematian setiap tahunnya tahun 2050. Menurunnya angka kesembuhan untuk sejumlah penyakit penting, termasuk tuberkulosis yang resisten terhadap obat, dan upaya kebijakan nasional untuk mengatasi AMR melalui rencana aksi dan aturan pengendalian antimikroba merupakan dua indikator peningkatan kasus resistensi di Indonesia (KEMENKO PMK RI, 2021).

Laporan oleh *Institute of Health Metrics and Evaluation* (IHME) pada tahun 2021 memperkirakan terdapat 36.500 kasus kematian yang disebabkan oleh resistensi antimikroba dengan *uncertainty interval* / UI 30.000-43.000 kasus. Selain itu IHME melaporkan bahwa terdapat 147.000 kasus kematian yang terdapat dalam kondisi infeksi resistensi namun penyebab kematian multifaktorial dengan nilai UI 122.000-171.000 kasus di Indonesia (IHME, 2021).

Oleh karena masalah tersebut *World Health Organization* (WHO) mengembangkan sistem klasifikasi AWaRe sebagai kerangka kerja global untuk membantu mengarahkan praktik penggunaan antibiotik yang lebih

bijaksana dan teratur guna memenuhi persyaratan ini. Penggunaan antibiotik yang bijaksana untuk memperlambat laju evolusi bakteri resisten ditekankan oleh sejumlah usaha internasional dan domestik dalam *antimicrobial stewardship* (Mudenda et al., 2023)

Kategorisasi AWaRe (*Access, Watch, Reserve*) ditetapkan oleh WHO sebagai alat pemantauan dan pendekatan pengelolaan antibiotik. *Access* (garis depan umum), *Watch* (spektrum luas terbatas), dan *Reserve* (pilihan terakhir) Antibiotik yang hanya boleh diberikan sebagai pilihan terakhir untuk infeksi bakteri yang sangat resisten atau berpotensi fatal dikenal sebagai antibiotik *reserve*. Antibiotik ini merupakan hal langka yang hanya boleh digunakan dalam kasus penyakit yang resisten terhadap berbagai obat ketika pilihan lain telah habis. Dengan tujuan untuk menurunkan kemungkinan resistensi, AWaRe menyarankan agar antibiotik *Access* mencakup setidaknya 60% dari keseluruhan penggunaan antibiotik di suatu negara (WHO, 2022).

Implementasi klasifikasi AWaRe memiliki dampak yang sangat penting di ICU, hal tersebut dikarenakan merupakan lingkungan rumah sakit memiliki kemungkinan meluasnya pemakaian antibiotik serta risiko penyebaran bakteri resisten cukup besar. Infeksi dengan derajat tinggi dan sepsis sering terjadi di ICU, sekitar setengah dari pasien ini diobati dengan antibiotik spektrum luas. Menurut studi EPIC III, antara 43 dan 60 persen pasien unit perawatan intensif mengalami infeksi, termasuk infeksi yang resisten, dan infeksi dengan mikroorganisme dihubungkan pada risiko kematian lebih tinggi (Micek et al., 2025).

Sejumlah studi yang dilakukan sebelumnya telah mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di ICU dengan focus yang berbeda beda. Penelitian yang dilakukan oleh (Karizki et al., 2021), mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik yang diberikan secara empiris dan definitive pada pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan hasil proporsi penggunaan antibiotik secara rasional tergolong rendah dengan nilai 13,6%

untuk antibiotik empiris dan 21,6% untuk antibiotik definitif dengan tidak adanya hubungan yang signifikan antara rasionalitas antibiotik dengan luaran klinis pasien. Studi lain yang dilakukan oleh (Ahmad S et al., 2024) berfokus pada pola penggunaan antibiotik kelompok *reserve* di RSUP Fatmawati. Studi tersebut melaporkan bahwa penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dengan persentase terbesar terdapat pada ruang ICU (27,6%). Penelitian tersebut juga mencantumkan meropenem sebagai antibiotik yang paling banyak digunakan. Namun, hanya 9,3 % pasien yang menerima terapi antibiotik kelompok *reserve* dengan tepat.

Studi yang dilakukan oleh (Anugrahni et al., 2025) melakukan evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSUD Ulin Banjarmasin secara kuantitatif menggunakan metode ATC/DDD serta analisis kualitatif dengan kriteria Gyssens. Hasil pada penelitian tersebut menunjukkan nilai penggunaan antibiotik yang cukup tinggi, yaitu 80,678 DDD/100 pasien yang telah melebihi standar WHO dengan seftriakson sebagai antibiotik yang paling sering digunakan (52,2% dari total penggunaan). Terdapat studi yang dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek oleh (Purnamasari et al., 2025) yang mengevaluasi penggunaan antibiotik empiris pada pasien sepsis di ICU. Hasil studi tersebut menunjukkan ceftriaxon merupakan antibiotik empiris yang paling sering diresepkan. Analisis kualitas penggunaan antibiotik menggunakan metode Gyssens menunjukkan nilai 69,8% regimen antibiotik telah rasional. Berdasarkan uraian studi sebelumnya, pola pendekatan yang digunakan berfokus pada pola penggunaan antibiotik tanpa melihat hubungan langsung penggunaan antibiotik kelompok *reserve* terhadap perbaikan klinis pasien sepsis di ICU.

Pemerintah Indonesia sudah mempublikasikan serangkaian aturan perundang-undangan di tingkat kebijakan nasional. Pentingnya penanganan antibiotik sesuai pedoman klinis dan pengelompokan AWaRe ditegaskan dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 28 Tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik. Menurut peraturan tersebut, antibiotik *reserve* yakni

"pilihan terakhir untuk infeksi berat yang mengancam jiwa dan hanya digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang disebabkan oleh bakteri multiresisten". Penggunaan antibiotik kelompok *reserve* di rumah sakit harus mendapatkan persetujuan Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) Antibiotik ini hanya tersedia dan digunakan di fasilitas kesehatan tingkat lanjut, diresepkan oleh dokter spesialis, serta dievaluasi oleh apoteker dan Tim Pentatalaksanaan Antibiotik (PGA) untuk memastikan bahwa penggunaan antibiotik telah tepat (Kemenkes RI, 2021).

Upaya dalam mengurangi nilai resistensi, dapat dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik dengan metode yang disetujui oleh Kemenkes. Salah satunya, yaitu metode Gyssens. Sejumlah penelitian di Indonesia telah menerapkan metode Gyssens untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik di berbagai fasilitas rumah sakit. Sebuah penelitian di Rumah Sakit Nene Mallomo menunjukkan bahwa hanya 14% penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia yang dinilai rasional (kategori 0) berdasarkan kriteria Gyssens, sementara mayoritas (86%) termasuk penggunaan antibiotik yang kurang tepat, seperti alternatif yang lebih efektif tersedia (kategori IVa), durasi pemberian yang tidak tepat, dan lain-lain (Handayany and Yuliana, 2024).

Selain itu, evaluasi di rumah sakit lain seperti Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih melaporkan mayoritas penggunaan antibiotik sudah sesuai panduan klinis (95,9% kategori 0), meskipun terdapat kasus ketidaktepatan dosis dan interval pemberian (Saroh et al., 2025). Hasil-hasil tersebut menunjukkan variasi tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik antar rumah sakit dan menggambarkan bahwa metode Gyssens merupakan alat yang efektif untuk mengidentifikasi ketidaktepatan terapi antibiotik secara kualitatif di setting rumah sakit Indonesia. Dengan demikian, metode ini dapat digunakan sebagai dasar evaluasi dan perbaikan praktik persepsan antibiotik dalam upaya mengoptimalkan terapi

Oleh karena itu, analisis studi ini diharapkan dapat menggambarkan perbaikan klinis pasien dengan gejala infeksi di unit perawatan intensif Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek di Provinsi Lampung. Studi ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk meningkatkan program pengelolaan antimikroba rumah sakit dan membantu inisiatif nasional untuk mengurangi resistensi antibiotik.

1.2. Rumusan Masalah

Merujuk latar belakang telah tertera, rumusan masalah berupa:

- a. Bagaimana profil penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Tahun 2025?
- b. Bagaimana rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* menggunakan metode Gyssens pada pasien yang terinfeksi di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Tahun 2025?
- c. Apakah terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* periode Tahun 2025 terhadap perbaikan klinis pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

1.3. Tujuan Penelitian

Merujuk latar belakang yang sudah tertera, tujuannya berupa:

- a. Memperoleh data profil penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Tahun 2025
- b. Mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* menggunakan metode Gyssens pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Tahun 2025?
- c. Mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* periode Tahun 2025 terhadap perbaikan klinis pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Studi bermanfaat bagi penulis mendapatkan pemahaman tentang evaluasi antibiotik secara kualitatif, yakni metode Gyssens serta penulis memahami bagaimana pemakaian antibiotik golongan *reserve* memengaruhi perbaikan klinis pasien.

1.4.2. Manfaat Bagi Institusi Kesehatan

Studi menyediakan data meningkatkan regulasi penggunaan antibiotik, terutama antibiotik kelompok *reserve*.

1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

1. Memberi referensi akademik khususnya di bidang farmasi klinik dan manajemen penggunaan antibiotik
2. Mendorong pengembangan penelitian lanjutan mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik dan pengendalian resistensi antimikroba

1.4.4. Manfaat bagi Masyarakat

Studi mengingatkan dan memberi informasi bagaimana pentingnya penggunaan antibiotik dengan bijak menjauhi berlangsungnya resistensi antibiotik

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Antibiotik

2.1.1 Definisi

Antibiotik yakni obat sering dipakai mengatasi infeksi diakibatkan mikroorganisme bakteri. Antibiotik memiliki sifat bakteristatik (menghentikan pertumbuhan bakteri) atau bakterisida (menyebabkan kematian bakteri). Mereka dikelompokkan berdasarkan struktur kimia, mekanisme aksi, dan spektrum aktivitas biologisnya. Jika suatu antibiotik efektif melawan dua atau lebih spesies bakteri, maka antibiotik tersebut disebut memiliki spektrum luas (Kemenkes RI, 2021).

Antimikroba adalah obat yang memusnahkan atau menghentikan penyebaran mikroorganisme penyebab penyakit, termasuk bakteri, virus, parasit, dan jamur. Lebih tepatnya, antibiotik yakni antimikroba dipergunakan mengobati infeksi bakteri (Fidia et al., 2024).

2.1.2 Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimia

2.1.2.1 Beta-Laktam

Bakteri dalam fase pertumbuhan aktif yang dapat dibunuh oleh antibiotik β -laktam; bakteri persisten atau dorman tidak terpengaruh. Sehingga, tidak mungkin untuk menggabungkan sifat bakterisida penisilin dengan antibiotik bakteristatik seperti tetrasiklin, sulfonamida, atau turunan amfenikol karena aksinya dapat saling mengganggu. Karena sel mamalia tidak memiliki

dinding sel, antibiotik β -laktam dan obat lain yang mencegah produksi dinding sel aman untuk sel manusia tetapi selektif untuk bakteri (Muntansir et al., 2021).

β -laktam bekerja mencegah sintesis peptidoglikan, bagian penting pada dinding sel bakteri. Mengakibatkan sel bakteri jadi lebih lemah, berhenti tumbuh, dan akhirnya pecah (lisis). Enzim-enzim ini terdapat di daerah periplasma bakteri gram negatif, yang merupakan jalur utama bagi antibiotik. Sedangkan pada gram positif disekresikan di luar sel bakteri untuk memecah antibiotik terlebih dahulu. Inhibitor β -laktamase, yang menetralkan enzim dan memungkinkan antibiotik β -laktam berfungsi secara efisien, digunakan untuk mengatasi hal ini. Sulbaktam, pivsulbaktam, asam olivanat, dan asam klavulanat adalah beberapa contohnya (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.2 Turunan Amfenikol

Turunan amfenikol yakni antibiotik bakteriostatik berspektrum luas yang larut dalam lemak dan cepat memasuki sel bakteri, seperti kloramfenikol. Turunan amfenikol bekerja secara menghambat pembentukan ikatan peptida selama pemanjangan rantai asam amino, turunan ini menghambat produksi protein. Sintesis protein dihentikan oleh antibiotik ini karena mereka menempel pada subunit ribosom 50S dan menghambat enzim peptidiltransferase. Antibiotik ini juga dapat memiliki efek samping pada mitokondria manusia karena kesamaan antara ribosom bakteri (70S) dan ribosom mitokondria mamalia (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.3 Turunan Tetrasiklin

Tetrasiklin dikembangkan secara semi-sintetis dari isolasi *Streptomyces sp.* Pada dosis tinggi, antibiotik bakteriostatik berspektrum luas ini dapat memiliki efek bakterisidal. Ion logam (seperti Mg^{2+}) diperlukan untuk kelangsungan hidup bakteri, dan

tetrasiklin dapat membentuk kelat dengannya. Hal ini diyakini sebagai cara utama tetrasiklin mencegah pertumbuhan bakteri dan memfasilitasi penghantaran antibiotik ke tempat kerjanya. *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, amuba, dan beberapa bakteri gram-negatif dapat dilawan secara efektif dengan tetrasiklin (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.4 Turunan Aminoglikosida

Antibiotik bakterisida yang dikenal sebagai aminoglikosida terdiri dari berbagai gula dan basa amino, termasuk streptidin dan deoksistreptamin. Antibiotik efektif melawan *Mycobacterium* dan bakteri gram-positif ataupun gram-negatif. Contoh antibiotik turunan aminoglikosida, yakni kanamisin, streptomisin, neomisin, gentamisin, amikasin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, spektinomisin (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.5 Antibiotik Makrolida

Eritromisin adalah salah satu antibiotik makrolida yang dihasilkan oleh *Streptomyces sp.* Antibiotik ini bersifat bakteriostatik, artinya hanya memengaruhi bakteri yang sedang membelah. Untuk mencegah tRNA menempel dan mencegah translokasi rantai peptida selama sintesis protein, makrolida berikatan dengan subunit ribosom 50S (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.6 Antibiotik Polipeptida

Struktur kompleks berbentuk cincin (siklik) dari antibiotik polipeptida biasanya dihasilkan oleh spesies *Streptomyces* dan *Bacillus*. Gramisidazol memiliki jangkauan kerja yang terbatas karena bekerja melawan bakteri gram-positif. Bakteri gram-negatif rentan terhadap efek polimiksin. Bekerja secara merusak struktur membran sel bakteri, yang memungkinkan ion-ion esensial keluar dan mengakibatkan kematian sel (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.7 Turunan Linkosamida

Linkosamida adalah antibiotik basa yang mengandung sulfur dan memiliki kemampuan menghasilkan garam yang larut dalam air. Meskipun beberapa antibiotik bersifat bakteriostatik, mereka juga dapat bersifat bakterisida dalam jumlah tinggi. Linkosamida bekerja dengan baik melawan bakteri anaerob Gram-negatif dan kokus Gram-positif. Linkosamida bekerja menempel subunit ribosom 50S serta menghambat enzim peptidiltransferase, yang menghentikan pembentukan protein dan ikatan peptida bakteri (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.8 Antibiotik Polien

Streptomyces sp. menghasilkan antibiotik poliena, yaitu cincin raksasa dengan beberapa ikatan rangkap terkonjugasi. Antibiotik golongan ini efektif melawan khamir dan jamur, tetapi tidak efektif melawan bakteri atau riketsia. Contohnya meliputi nistatin, kandidin, dan amfoterisin B (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.9 Turunan Anamisin

Streptomyces sp. juga menghasilkan turunan ansamycin. Hanya satu jenis, yaitu rifampisin yang digunakan secara klinis sebagai obat antituberkulosis, dan biasanya cukup beracun (Muntansir et al., 2021).

2.1.2.10 Turunan Antrasiklin

Streptomyces sp. menghasilkan turunan antrasiklin, yaitu antibiotik yang dihasilkan dari antrasiklin yang umumnya berstruktur tetrasiklik. Antibiotik ini digunakan sebagai obat antikanker (Muntansir et al., 2021).

2.1.3 Antibiotik Berdasarkan Jenis Penggunaan

Penggunaan antibiotik dapat dipecah jadi beberapa jenis:

1. Antibiotik Profilaksis

Antibiotik terapi profilaksis merupakan pemberian antibiotik kepada pasien tidak menunjukkan gejala infeksi untuk mencegahnya (WARNING, 2023).

2. Antibiotik Empiris

Antibiotik terapi empiris direkomendasikan untuk mengobati infeksi yang diketahui atau dicurigai berdasarkan gejala pasien dan kemungkinan bakteri penyebab hingga hasil uji diagnostik konklusif, termasuk uji sensitivitas antibiotik, tersedia, terapi (WARNING, 2023).

3. Antibiotik Definitif

Antibiotik terapi definitif diberikan setelah diketahui jenis mikroorganisme penyebab infeksi dan hasil uji kepekaan antibiotik. Tujuannya adalah menggunakan antibiotik yang paling efektif dengan spektrum paling sempit agar pengobatan menjadi tepat sasaran dan risiko resistensi dapat diminimalkan (WARNING, 2023).

2.1.4 Antibiotik Berdasarkan Daya Kerja

Susunan kimia dan mekanisme kerja antibiotik bervariasi. Hanya sebagian kecil dari sekian banyak antibiotik telah didapati cukup aman digunakan secara terapeutik. Toksisitas selektif, atau kemampuan untuk merusak parasit tanpa membahayakan inang, merupakan ciri antibiotik yang sempurna. Toksisitas selektif seringkali sifatnya relatif, alih-alih absolut, bermakna obat mampu merusak parasit pada tingkat mampu ditoleransi inang (Muntansir et al., 2021).

2.1.4.1 Bakteriostatik

Antibiotik sifatnya bakteriostatik bekerja mencegah atau membatasi pertumbuhan bakteri. Populasi bakteri tidak ada pertumbuhan atau perkembangbiakan. Proses membunuh bakteri bergantung pada sistem kekebalan tubuh karena kelompok ini

hanya dapat menghentikan pertumbuhannya. Antibiotik yang bersifat bakteriostatik, yaitu sulfonamid, eritromisin, nitrofurantoin (pada konsentrasi tertentu atau dalam suasana basa), tetrasiklin, novobiosin (pada konsentrasi rendah), kloramfenikol, klindamisin, linkomisin, PAS (asam para-amino salisilat), lain-lain (Muntansir et al., 2021).

Antibiotik spektrum ini bekerja dengan mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Jika konsentrasi antimikroba dinaikkan melebihi Kadar Hambat Minimal (KHM), aktivitas beberapa antibiotik dapat berubah dari bakteriostatik menjadi bakterisida. Jumlah minimum antibiotik yang dibutuhkan untuk menghentikan pertumbuhan bakteri dikenal sebagai KHM (Kurniata et al., 2023).

2.1.4.2 Bakterisid

Antibiotik yang secara aktif menghancurkan kuman dikenal sebagai antibiotik bakterisida. Kondisi ini menghentikan perkembangan atau perkembangbiakan mikroba tambahan dengan mengurangi atau bahkan menghilangkan jumlah kuman secara drastis. Antibiotik bakteriosid contohnya, yakni penisilin, streptomisin, sefalosporin, kanamisin, neomisin, kotrimoksazol, gentamisin, kolistin, polimiksin, sejumlah antibiotik lain dalam konsentrasi tinggi, termasuk eritromisin serta novobiosin. Selain itu, isoniazid, basitrasin, vankomisin, nitrofurantoin bersifat bakterisida (dengan jumlah tinggi atau dalam lingkungan asam) (Muntansir et al., 2021).

Antibiotik bakterisida memiliki sifat antibakteri. KBM (Kadar Bakterisidal Minimum) adalah jumlah antibiotik terendah yang dibutuhkan untuk membasmi mikroorganisme (Kurniata et al., 2023).

2.1.5 Antibiotik Berdasarkan Kelompok Pengendalian

Pengelompokkan antibiotik dengan tujuan mempermudah implementasi pentatagunaan antibiotik (*antibiotic stewardship*) di tingkat lokal, nasional, ataupun global, membenahi hasil pengobatan, menghindari timbulnya bakteri resisten, serta menjaga kegunaan antibiotik secara lama (Kemenkes RI, 2021).

Berdasarkan WHO, kelompok antibiotik tersebut dikategorikan dalam AWaRe: *ACCESS*, *WATCH*, *RESERVE*. Kategori AWaRe juga tujuannya sebagai pendekatan yang merepresentasikan lampu lalu lintas: *Access* = hijau, *Watch* = oranye, dan *Reserve* = merah (WHO, 2022).

1. Antibiotik Kelompok *Access*

Antibiotik dalam kelompok ini umumnya lebih terjangkau, memiliki tingkat keamanan yang baik, dan bekerja pada spektrum bakteri yang terbatas. Karena risiko resistensinya relatif rendah, antibiotik ini sering digunakan untuk mengobati infeksi umum dan menjadi pilihan utama atau kedua dalam terapi empiris (WHO, 2022).

Berikut merupakan ketentuan dan pedoman penggunaan antibiotik kelompok *access* (Kemenkes RI, 2021):

- a. Tersedia di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan.
- b. Digunakan pengobatan infeksi bakteri umum terjadi.
- c. Diresepkan dokter, dokter spesialis, dokter gigi, dikaji apoteker.
- d. Penggunaan selaras pada panduan praktik klinis serta panduan penggunaan antibiotik berjalan.

2. Antibiotik Kelompok *Watch*

Antibiotik golongan *Watch* dipergunakan pasien kondisi klinis lebih berat atau pada infeksi dipicu bakteri berpotensi resisten atas antibiotik golongan *Access*. Jenis antibiotik terdapat spektrum kerja lebih luas serta umumnya memiliki harga yang lebih tinggi (WHO, 2022).

Berikut merupakan ketentuan dan pedoman penggunaan antibiotik kelompok *watch* (Kemenkes RI, 2021):

- a. Ada di fasilitas pelayanan Kesehatan tingkat lanjut.
 - b. Dipergunakan indikasi khusus atau saat antibiotik kelompok *ACCESS* tidak efektif
 - c. Kelompok terdapat potensi lebih tinggi serta berisiko memunculkan resistensi, maka dihargai menjadi sasaran utama pengawasan.
 - d. Diresepkan dokter spesialis, termasuk dokter gigi, diperiksa apoteker, disepakati konsultan infeksi; ketika konsultan infeksi tidak ada, persetujuan anggota Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) dari pimpinan rumah sakit.
 - e. Pemanfaatan mengikuti standar klinis dan pedoman antibakteri yang ada.
3. Antibiotik Kelompok *Reserve*

Antibiotik golongan *Reserve* digunakan sebagai pilihan terakhir dalam pengobatan infeksi dipicu bakteri yang sudah resisten atas berbagai jenis antibiotik lainnya (WHO, 2022).

Berikut merupakan ketentuan dan pedoman penggunaan antibiotik kelompok *reserve* (Kemenkes RI, 2021):

- a. Ada di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.
- b. Antibiotik diperuntukkan menangani infeksi bakteri MDRO dan yakni pilihan terakhir dalam menghadapi infeksi berat mengancam jiwa.
- c. Menjadi fokus utama program pengendalian resistensi antimikroba baik di tingkat nasional maupun internasional.
- d. Diresepkan dokter spesialis dan dokter gigi spesialis, diteliti apoteker, disepakati pemakainya tim Pentatagunaan Obat (PGA) yakni bagian Komite Pengendalian Antibiotik Rumah Sakit.
- e. Pemakaian selaras pada pedoman klinis, panduan pengobatan antibiotik terkini dan hasil analisa mikrobiologi.

World Health Organization (WHO) memberikan kategorisasi AWARe, yang membagi antibiotik menjadi tiga kelompok: *Access*, *Watch*, dan *Reserve*, memotivasi pemakai antibiotik bertanggung jawab serta mengelola resistensi antimikroba. Melalui Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 28 Tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik, pemerintah Indonesia menerima kategorisasi ini. Antibiotik lini pertama dengan spektrum terbatas dimasukkan ke dalam kategori *Access*; antibiotik yang perlu dipantau secara ketat karena risiko resistensi yang lebih tinggi dimasukkan ke dalam kategori *Watch*; dan antibiotik cadangan untuk penyakit yang resisten dimasukkan ke dalam kategori *Reserve*. Tabel 1 di bawah ini menunjukkan pengelompokan antibiotik berdasarkan kategori AWARe yang telah disusun menyesuaikan dengan kondisi rumah sakit yang telah tersusun dalam Pedoman Penggunaan Antibiotik (PPAB) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Tabel 1. Pengelompokan Antibiotik AWaRe

Kategori “Access”		Kategori “Watch”	Kategori “Reserve”
Amoksisilin (oral)	Metronidazol	Azitromisin	Aztreonam
Amoksiisilin-asam klavulanat (oral)*	Pirimetamin	Fosfomisin	Meropenem
Amoksisilin-asam klavulanat injeksi	Prokain penisilin	Klaritromisin	Ertapenem*
Ampisilin	Sefadroksil	Levofloksasin	Imipenem*
Ampisilin-sulbaktam	Sefaleksin	Ofloksasin	Doripenem*
Benzatin benzil Penisilin	Sefazolin**	Siprofloksasin (inj)	Pipeasilin-Tazobaktam*
Fenoksimetil penisilin	Sefpodoksim	Sefuroksim	Linezolid*
Doksisiklin	Spirasmisin	Sefiksim	Tigesiklin*
Oksitetrasiklin (inj)	Streptomisin	Seftriakson	Vankomisin
Tetrasiklin	Sulfadiazin	Sefotaksim	Sefepim
Gentamisin	Sulfalazin	Sefoperazon	Sefpirom
Eritromisin	Kotrimoksazol (oral)	Sefpodoksim	Seftazidim
Klaritromisin	Siprofloksasin (oral)	Netilmisin*	Sefoperazon-Sulbaktam
Isoniazid	Asam pipemidat		Moksifloksasin
Rifampisin	Klindamisin (oral)		Amikasin
Etambutol	Eritromisin		
Pirazinamid	Klaritromisin		
Kloramfenikol			
Thiamfenikol *			

(PPAB, 2022)

Keterangan simbol pada tabel 1:

*) Antibiotik di luar Formularium Nasional (FORNAS)

**) Khusus untuk profilaksis bedah

BPJS Kesehatan menyediakan pelayanan kesehatan individual, seperti inisiatif preventif, kuratif, rehabilitatif, promotif dilaksanakan pemerintah, pemerintah daerah, dan/atau masyarakat. Sistem pelayanan JKN berjenjang, Fasilitas kesehatan tingkat pertama mencakup puskesmas, dokter gigi, dokter praktik, klinik pratama atau setara, rumah sakit pratama kelas D atau setara berfungsi menjadi fasilitas medis menyediakan perawatan medis awal bagi peserta. Sehingga, pelayanan yang berpusat pada pasien memungkinkan pengeluaran kesehatan dioptimalkan secara otomatis, pencegahan akan diprioritaskan, dan kebahagiaan pasien akan meningkat. Sesuai dengan Peraturan BPJS Kesehatan No. 8 Tahun 2016 tentang Pelaksanaan Pengendalian Mutu dan Biaya dalam Penyelenggaraan Jaminan Kesehatan Nasional, Tim Kendali Mutu dan Kendali Biaya dibentuk untuk menjalankan peran audit dan verifikasi penyelenggaraan BPJS Kesehatan guna mencapai mutu pelayanan yang baik dan biaya pelayanan kesehatan yang sesuai (Sukohar et al., 2020).

2.1.6 Antibiotik Berdasarkan Spektrumnya

2.1.6.1 Antibiotik Spektrum Luas (*Broad Spectrum*)

Antibiotik spektrum luas yakni jenis antibiotik memiliki efektivitas menghalangi atau membunuh bakteri gram positif serta gram negatif. Contoh-contohnya termasuk turunan tetrasiklin, aminoglikosida, amfenikol, rifampisin, makrolida, serta banyak turunan penisilin serta sefalosporin (Muntansir et al., 2021).

2.1.6.2 Antibiotik Spektrum Sempit (*Narrow Spectrum*)

Kelompok antibiotik merupakan antibiotik sekadar mencegah jenis bakteri tertentu, yaitu basitrasin, eritromisin, kebanyakan turunan penisilin (seperti benzilpenisilin, prokain, penisilin G, penisilin V), turunan tautanamida, asam fusidat, beberapa turunan sefalosporin. Kegiatannya lebih kuat atas bakteri gram positif. Antibiotik yang lebih efektif melawan bakteri gram negatif,

seperti sulfomisin, kolistin, polimiksin B sulfat, adalah antibiotik memiliki efek lebih kuat atas *Mycobacteriae*. Streptomisin, sikloserin, kanamisin, rifampisin, vikomisin, kapreomisin (Muntansir et al., 2021).

2.1.7 Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja

2.1.7.1 Antibiotik yang Menghambat Sintesis Dinding Sel Bakteri

Antibiotik bertugas untuk mengaktifkan enzim merusak dinding sel bakteri atau mencegah sintesis dinding sel bakteri misalnya, yakni penisilin, basitrasin, sefalosporin, vankomisin, sikloserin. Polipeptidoglikan, polimer kompleks mukopeptida (glikopeptida), membentuk dinding sel bakteri. Penisilin serta sefalosporin menghambat reaksi terakhir (transpeptidase) rantai, sementara sikloprerin menghambat reaksi pertama dalam sintesis dinding sel, diikuti basitrasin serta vankomisin. Efek bakterisida utama pada bakteri yang rentan adalah lisis, yang disebabkan oleh kerusakan dinding sel bakteri karena tekanan osmotik di sel lebih tinggi dibanding tekanan di luar sel. Setiap obat pada kelas ini memiliki cincin β -laktam dalam struktur; bakteri tertentu menggunakan enzim yang membuka cincin β -laktam untuk membuat antibiotik β -laktam tidak aktif (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.1.1 Penisilin

Penisilin merupakan golongan antibiotik β -laktam yang pertama kali digunakan secara terapeutik. Semua obat penisilin merupakan asam monobasa yang terbuat dari garam dan ester, dan semuanya memiliki struktur cincin kimia yang sama. Antibiotik merisilin, ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tenosilin, dan mesilinam adalah contoh penisilin (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.1.2 Sefalosporin

Cephalosporium acremonium adalah antibakteri alami yang merupakan sumber dari antibakteri semi-sintetik

yang dikenal sebagai sefalosporin. Sama seperti penisilin, golongan sifatnya bakterisida serta mencegah sintesis dinding sel. Terdapat empat generasi sefalosporin. Sefalotin merupakan generasi pertama, diikuti oleh sefamandol, sefonicia, seforamida, dan seoftiam; sefotaksim, sefiksim, seftazidim, sefopezon, dan sefpiramid; serta sefepim, sefpirom, dan seftobiprol, yang merupakan generasi keempat. Sefamisin merupakan anggota kelas sefalosporin semi-sintetik (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.1.3 Karbapenem

Karbapenem yakni antibiotik lini ketiga terdapat rentang kegiatan antibiotik lebih luas dibanding kebanyakan β -laktam lain. Contoh dari antibiotik golongan ini, yaitu doripenem, meropenem, imipenem. Kebanyakan bakteri gram positif, gram negatif, anaerob dihambat oleh spektrum antibiotiknya. Ketiganya terdapat tingkat resistensi tinggi atas β -laktamase (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.1.4 Basitrasin

Anggota utama golongan antibiotik polipeptida basitrasin adalah basitrasin A. Obat ini efektif melawan sejumlah kokus serta basil gram positif, seperti *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum*. Basitrasin dijual berbentuk bubuk topikal dan salep mata serta kulit (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.1.5 Vankomisin

Vankomisin yakni antibiotik lini ketiga target utamanya adalah bakteri gram-positif. Vankomisin sekadar direkomendasikan infeksi dipicu bakteri *S. aureus* resisten atas metisilin. Vankomisin tidak efektif

melawan basil gram negatif atau mikobakteri apa pun (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.2 Antibiotik yang Menghambat Metabolisme Sel Mikroba

Antibiotik ini menghambat metabolit mikroorganisme tertentu, seperti trimetoprim, asam para-aminosalisilat (PAS), sulfon, dan sulfonamida. Efek bakteriostatik dicapai melalui mekanisme kerja ini. Asam folat diperlukan agar mikroba dapat bertahan hidup. Tidak seperti mamalia memperoleh asam folat dari luar, mikroorganisme patogen perlu mensintesis asam folat PABA agar dapat bertahan hidup. Analog asam folat non-fungsional dihasilkan ketika sulfonamida atau sulfon berkompetisi bersama PABA sintesis asam folat, yang pada akhirnya membahayakan kelangsungan hidup mikroba. Dengan menggunakan prinsip kompetitif ini, peningkatan kadar PABA dapat menangkal efek sulfonamida. Asam tetrahidrofolat, bentuk aktif dihidrofolat, harus diubah agar dapat berfungsi. Trimetoprim mencegah asam dihidrofolat direduksi menjadi asam tetrahidrofolat fungsional dengan menghambat enzim dihidrofolat reduktase, yang terlibat dalam proses ini (Muntansir et al., 2021).

Analog PABA yang disebut PAS berfungsi dengan mencegah *M. tuberculosis* mensintesis asam folat. PAS tidak efektif melawan bakteri rentan atas sulfonamida, dan sulfonamida tidak efektif melawan *M. tuberculosis*. Obat antimetabolit menghambat enzim kunci yang terlibat metabolisme folat meliputi trimetoprim sulfonamida serta sulfonamida. Kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria sp.*, trimetoprim dan sulfametoksazol dapat menghambat kebanyakan patogen saluran kemih. *Staphylococcus koagulase-negatif*, *H. influenzae*, *Streptococcus hemolyticus*, bakteri gram negatif aerobik (*E. coli* dan *Klebsiella sp.*), *Neisseria sp.*, *Salmonella Shigella*, *Enterobacter carinii*, *Yersinia*, *P. S. aureus* semuanya dihambat oleh kombinasi ini (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.3 Antibiotik yang Mengganggu Keutuhan Fungsi Membran Sel Mikroba

Antibiotik secara langsung dapat memengaruhi membran sel dengan mengganti permeabilitas serta menyebabkan pelepasan senyawa mikroba intraseluler. Antibiotik mampu merusak membran sel bakteri gram negatif seperti polimiksin serta kolistin, serta berhubungan pada sterol dalam membran sel jamur seperti amfoterisin B dan nistatin. Polimiksin termasuk dalam golongan senyawa amonium kuartener yang dapat merusak sel dengan berinteraksi bersama fosfat fosfolipid pada membran mikroba. Senyawa ini kurang efektif atas bakteri gram positif sebab fosfor yang ada sangat sedikit. Bakteri gram negatif resisten menampilkan penurunan fosfor (Muntansir et al., 2021).

2.1.7.4 Antibiotik yang Menghambat Sintesis Protein Sel Mikroba

Antibiotik dapat mencegah kemampuan ribosom bakteri untuk mensintesis protein. Sel bakteri harus mensintesis berbagai macam protein untuk tetap bertahan hidup. Proses tersebut melibatkan bantuan mRNA dan tRNA, sintesis protein terjadi di ribosom. Ribosom 30S dan 50S adalah dua subunit yang membentuk ribosom bakteri, yang terlibat dalam sintesis protein. Ribosom 70S terdiri dari kedua elemen ini yang bekerja sama di dasar rantai mRNA. Antibiotik memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan ribosom 30S, yang dapat menyebabkan pembentukan protein abnormal serta nonfungsional bagi sel mikroba akibat kesalahan interpretasi kode mRNA, tRNA selama sintesis protein. Misalnya, berbeda dengan tetrasiklin dan spektinomisin, aminoglikosida lain seperti kanamisin, gentamisin, neomisin terdapat mekanisme kerja serupa tetapi potensi bervariasi. Kesalahan interpretasi sinyal mRNA dan menghasilkan polipeptida abnormal, aminoglikosida menyebabkan penumpukan kompleks sintesis protein awal (Muntansir et al., 2021).

Tetrasiklin bekerja dengan mencegah aminoasil-tRNA menempel pada kompleks mRNA ribosom. Antibiotik tertentu, seperti eritromisin, klindamisin, linkomisin, kloramfenikol, berinteraksi ribosom 50S. Dengan menempel pada ribosom 50S, eritromisin mencegah kompleks tRNA-peptida berpindah situs asam amino ke situs peptida. Karena situs asam amino tidak mampu menerima kompleks tRNA asam amino baru, rantai polipeptida tidak dapat memanjang. Dengan menempel pada ribosom 50S, kloramfenikol mencegah enzim peptidiltransferase menempel pada asam amino baru rantai polipeptida. Tetrasiklin menempel pada ribosom 50S serta mencegah kompleks tRNA-asam amino memasuki situs asam amino. Selain mengikat 50S, linkomisin juga mencegah sintesis protein baru (Muntansir et al., 2021).

Obat antibiotik yang menghambat sintesis protein, yaitu (Muntansir et al., 2021):

- a. Aminoglikosida, rentang aksi: obat-obatan golongan mencegah pertumbuhan bakteri gram negatif aerobik.
- b. Tetrasiklin, contoh golongan ini ialah minosiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, doksisisiklin, dan tetrasiklin adalah contoh tetrasiklin. Beragam macam bakteri gram positif serta gram negatif aerobik anaerobik, juga mikroorganisme lainnya berupa *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, beberapa spesies mikobakteri, dapat dihambat oleh golongan antibiotik ini.
- c. Kloramfenikol, mencegah bakteri gram positif serta gram negatif aerobik juga anaerobik, serta *Mycoplasma*, *Rickettsia*, dan *Chlamydia*.
- d. Makrolida, antibiotik ini dapat menghambat *Enterococci* dan basil gram negatif tertentu selain efektif melawan bakteri gram positif. *Salmonella* dapat dihambat oleh azitromisin, tetapi sebagian besar bakteri aerobik gram negatif resisten terhadap

makrolida. Meskipun azitromisin dan klaritromisin memiliki kemampuan untuk menghambat *H. influenzae*, azitromisin adalah yang paling efektif. Keduanya memiliki sifat anti-*H. pylori*. Eritromisin, azitromisin, klaritromisin, dan roksitromisin adalah contoh antibiotik makrolida.

2.1.7.5 Antibiotik yang Menghambat Sintesis Asam Nukleat Sel Mikroba

Antibiotik memengaruhi metabolisme asam nukleat meliputi metronidazol, mencegah sintesis DNA, kuinolon, mencegah DNA girase, dan rifampisin, yang mengikat dan menghambat RNA polimerase bergantung DNA bakteri (Muntansir et al., 2021).

2.1.8 Prinsip Pemberian Antibiotik

Penanganan penyakit infeksi, pemberian antibiotik harus mengikuti prinsip, yaitu (Kemenkes RI, 2021):

1. Tepat Diagnosis

Verifikasi diagnosis infeksi bakteri menggunakan tes laboratorium, klinis, tes penunjang lainnya. Analisis mikrobiologi diperlukan untuk mengidentifikasi jenis bakteri secara tepat guna memilih tindakan terbaik (terapi definitif).

2. Tepat Pasien

Periksa kondisi dan faktor risiko pasien, termasuk kondisi yang mendasari atau komorbiditas, sebelum memberikan antibiotik. Selain itu, pertimbangkan populasi tertentu termasuk ibu hamil, ibu menyusui, lansia, anak-anak, bayi baru lahir, dan bayi. Selain itu, evaluasi ginjal dan organ lainnya, terutama pada pasien yang mengalami gagal ginjal akut. Ingatlah untuk menanyakan riwayat alergi sebelumnya, terutama yang berkaitan dengan obat-obatan.

3. Tepat Jenis Antibiotik

Pilih antibiotik yang sesuai dengan lokasi infeksi, keamanan obat, dan risiko resistensi. Lihat petunjuk penggunaan antibiotik rumah

sakit dan hasil uji mikrobiologi. Selain itu, pastikan antibiotik yang Anda pilih telah terbukti ekonomis dan efektif, serta tercantum dalam formularium rumah sakit.

4. Tepat Regimen Dosis

Dosis antibiotik perlu disesuaikan berdasarkan lama terapi, waktu, dan cara pemberiannya. Karena sensitivitas bakteri, Konsentrasi Hambat Minimal (KHM), serta karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik obat, semuanya secara signifikan memengaruhi efektivitas antibiotik, dosis sangatlah penting.

5. Waspada Efek Samping dan Interaksi Obat

Efek samping antibiotik meliputi reaksi alergi serta kegagalan organ (contoh, hambatan pendengaran atau ginjal, terutama saat menggunakan aminoglikosida). Selain itu, penting untuk memperhatikan interaksi obat dengan antibiotik. Kombinasi aminoglikosida dan $MgSO_4$ dapat meningkatkan efek blokade neuromuskular, tetapi seftriakson dapat bereaksi dengan ion kalsium dan menyebabkan deposit di pembuluh darah.

2.2 Infeksi

2.2.1 Definisi dan Ciri Umum

Infeksi yakni penyakit ditimbulkan mikroorganisme dan yakni reaksi tubuh atas stimulasi sistem imun. Bakteri yakni pemicu infeksi yang paling sering. Bagian tubuh yang terinfeksi menentukan tanda dan gejalanya, dan tes penunjang diperlukan karena sulit membedakan antara penyakit dipicu bakteri serta penyakit lain dipicu mikroorganisme. Demam merupakan ciri umum gangguan infeksi. Tergantung pada fasilitas yang tersedia, diagnosis infeksi bakteri dibuat merujuk anamnesis, gejala serta tanda klinis, juga hasil tes penunjang, termasuk hitung darah lengkap, serologi, radiografi, biomarker infeksi, tes mikrobiologi (Kemenkes RI, 2021).

Secara global, penyakit bakteri menimbulkan ancaman serius untuk kesehatan, terutama di negara berkembang berupa Indonesia. *Salmonella*

typhi dan infeksi bakteri lainnya seringkali menyebabkan sejumlah penyakit parah yang berdampak luas pada kesehatan masyarakat. Demam tifoid adalah penyakit sistemik yang umum terjadi di banyak negara berkembang dan sebagian besar dipicu *Salmonella typhi*. Demam tifoid tetap cukup umum di Indonesia, 500 kasus per 100.000 orang per tahun. Antibiotik biasanya digunakan untuk mengobati infeksi *Salmonella typhi*, pemilihan antibiotik didasarkan pada hasil uji sensitivitas dan pola resistensi lokal. Namun, efek samping terkadang mungkin terjadi saat menggunakan antibiotik ini. Salah satu ancaman terbesar bagi kesehatan global adalah meningkatnya resistensi antibiotik di antara bakteri berbahaya (Akbar et al., 2024).

2.2.2 Infeksi Bakteri di Fasilitas Pelayanan Kesehatan dan ICU

Pada fasilitas pelayanan kesehatan, infeksi bakteri terus jadi pemicu morbiditas serta mortalitas signifikan, terutama pasien dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Namun dibanding bangsal umum infeksi nosokomial serta infeksi dipicu mikroorganisme sangat resisten lebih umum berlangsung di ICU sebab aspek risiko pasien (intubasi, kateter intravaskular, gangguan kekebalan tubuh, trauma, operasi besar). Lama rawat inap, kebutuhan akan alat pendukung organ, biaya perawatan, dan mortalitas pasien kritis semuanya dipengaruhi oleh kondisi ini. Tingginya prevalensi infeksi nosokomial dan banyaknya kasus resistensi bakteri yang mengkhawatirkan di sejumlah fasilitas di Indonesia (Hariyanto et al., 2025).

2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Perkembangan Infeksi Bakteri

Virulensi patogen dan kondisi inang memfasilitasi perkembangan infeksi bakteri dari kolonisasi menjadi invasi jaringan. Faktor predisposisi (misalnya, intubasi, kateterisasi, luka operasi), gangguan imun (sepsis, steroid, gizi buruk), dan disfungsi fisiologis (syok, hipoksia) semuanya berkontribusi terhadap perkembangan kolonisasi menjadi infeksi klinis berat pada pasien unit perawatan intensif. Selain itu, lingkungan ICU dapat menjadi reservoir bagi bakteri yang resisten (misalnya, permukaan

dan peralatan ventilator dapat terkolonisasi), sehingga meningkatkan kemungkinan penularan silang. Terdapat reservoir bakteri pada peralatan ICU ketika prosedur pembersihan tidak konsisten, menurut studi nasional yang menilai kolonisasi ventilator dan permukaan (Hariyanto et al., 2025).

2.3 Sepsis

Sepsis adalah kondisi ketika adanya gangguan fungsi organ karena respon tubuh terhadap infeksi menjadi tidak terkendali (Kemenkes RI, 2021). Menurut WHO, sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa di mana respon imun ekstrem terhadap infeksi menyebabkan disfungsi organ dan kerusakan jaringan tubuh (WHO, 2024a). Sepsis memiliki tingkat keparahan yang berbeda-beda, mulai dari infeksi berat hingga kondisi yang paling parah, yaitu syok septik. (Singer et al., 2016).

Menurut (Prescott et al., 2026) pada *Surviving Sepsis Campaign* sepsis didefinisikan sebagai kondisi disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi (*life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection*). Pasien dikatakan mengalami sepsis apabila terdapat dugaan atau bukti infeksi disertai peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 poin dari kondisi awal pasien. Definisi ini menekankan bahwa sepsis bukan hanya infeksi biasa, tetapi sudah menyebabkan gangguan fungsi organ yang dapat meningkatkan risiko kematian. Kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) digunakan untuk mengidentifikasi adanya respons inflamasi sistemik pada tubuh. Pasien dikatakan mengalami SIRS apabila memenuhi minimal dua dari empat kriteria, yaitu suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$, frekuensi denyut jantung >90 kali per menit, frekuensi napas >20 kali per menit atau tekanan parsial karbon dioksida (PaCO_2) <32 mmHg, serta jumlah leukosit $>12.000/\text{mm}^3$ atau $<4.000/\text{mm}^3$. Kondisi ini dapat disebabkan oleh infeksi maupun noninfeksi dan sering digunakan sebagai penanda awal adanya gangguan sistemik pada pasien.

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi. Pasien dikatakan mengalami sepsis apabila terdapat dugaan atau bukti infeksi disertai peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 poin dari kondisi awal. Peningkatan skor tersebut menunjukkan adanya gangguan fungsi organ yang berkaitan dengan meningkatnya risiko mortalitas pasien. Septic shock atau syok sepsis merupakan bentuk paling berat dari sepsis yang ditandai dengan gangguan sirkulasi dan metabolik yang signifikan. Pasien dikatakan mengalami septic shock apabila setelah mendapatkan resusitasi cairan yang adekuat masih memerlukan vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan memiliki kadar laktat serum > 2 mmol/L. Kondisi ini menunjukkan adanya hipoperfusi jaringan yang berat dan memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan sepsis tanpa syok (Prescott et al., 2026).

2.3.1 Manifestasi Klinis Sepsis

Secara klinis, sepsis ditandai oleh gejala-gejala nonspesifik yang menggambarkan disfungsi organ akibat infeksi. Manifestasi utama meliputi demam tinggi, takikardia, dan peningkatan laju napas disertai perubahan kesadaran (WHO, 2024a). Pasien sepsis akan merasakan nyeri otot/tubuh, malaise, serta dapat menunjukkan hipotensi persisten dengan oliguria akibat disfungsi hemodinamik dan ginjal (Singer et al., 2016).

2.3.2 Tatalaksana Sepsis

Hal pertama yang dapat dilakukan pada pasien sepsis adalah resusitasi cairan kristaloid agresif dan dukungan oksigen untuk memperbaiki perfusi jaringan disertai dengan pemantauan ketat pada tanda-tanda vital dan output urin. Pentatalaksanaan tepat waktu, pemberian antibiotik yang optimal, serta resusitasi cairan segera sangat krusial untuk meningkatkan kondisi pasien sepsis dan juga pengendalian sumber infeksi utama juga penting untuk (WHO, 2024a). Selain antibiotik, terapi suportif lain termasuk vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah pada syok

septik, serta penggunaan kortikosteroid dosis rendah pada kasus sepsis yang tidak terkontrol (WHO, 2024b).

2.3.4 Terapi Antibiotik

Hal mendasar yang menyebabkan diberikannya terapi bakteri untuk pasien di unit perawatan intensif adalah memberikan antibiotik sesegera mungkin (secara empiris) jika dicurigai adanya infeksi serius atau sepsis dalam satu jam pertama. Hal ini diikuti dengan penilaian mikrobiologis untuk menurunkan eskalasi ke pengobatan akhir. WHO AWaRe sangat menekankan pembatasan antibiotik *Watch* dan *Reserve*, penggunaan AMS untuk menurunkan resistensi, dan penggunaan antibiotik dari kategori *Access* bila memungkinkan. Protokol empiris yang disesuaikan dengan pola lokal (antibiogram rumah sakit) dan tinjauan berkala untuk mengevaluasi kesesuaian terapi direkomendasikan oleh studi sistematis dan artikel nasional (WHO, 2022).

2.4 Intensive Care Unit (ICU)

2.4.1 Definisi

Area rumah sakit khusus yang dikenal sebagai unit perawatan intensif (*Intensive Care Unit / ICU*) merawat pasien yang berada dalam kondisi kritis, baik dari segi fungsi organ, kebutuhan akan observasi yang lebih tinggi, dan perawatan yang ketat. Penggunaan ventilator atau alat invasif, beragam prosedur dan intervensi, serta keterlibatan berbagai profesi merupakan karakteristik umum di antara pasien dirawat di unit perawatan intensif (Adiyanto and Suwarman, 2020).

2.4.2 Patient Safety

Kompleksitas pasien, kuantitas intervensi, dan tim multidisiplin, terdapat risiko kesalahan medis (*medical error*) yang cukup besar di ICU. Meningkatnya risiko kesalahan, budaya keselamatan (*safety culture*) sangat penting di unit perawatan intensif. Prosedur standar, komunikasi antar tim, pelaporan kejadian, dan peningkatan kualitas merupakan aspek

penting keselamatan pasien di unit perawatan intensif (Adiyanto and Suwarman, 2020).

2.4.3 Peran Apoteker di Ruang ICU

Pasien dengan kondisi kritis memiliki kemungkinan lebih besar dalam penggunaan antibiotik secara ekstensif dan mengembangkan resistensi bakteri, apoteker klinis memainkan peran penting dalam program penatapelayanan antimikroba (*Antimicrobial Stewardship / AMS*) di unit perawatan intensif (ICU). Menurut sebuah studi di Thailand, mortalitas ICU diturunkan dari 29,37% menjadi 18,62% dengan menggunakan edukasi apoteker klinis, audit prospektif, dan umpan balik tentang resep antibiotik di ICU (Gatechan et al., 2025). Program AMS yang dipimpin apoteker dengan audit prospektif dan umpan balik secara efektif menurunkan penggunaan antibiotik spektrum luas, menurut studi lain yang dilakukan di unit perawatan intensif bedah saraf. Oleh karena itu, sebagai bagian dari *pharmaceutical care* di ICU, apoteker klinis perlu menyadari pemilihan agen antimikroba, dosis optimal (termasuk modifikasi untuk fungsi ginjal/hati), durasi pengobatan, dan de-eskalasi terapi (Yu et al., 2023).

Transisi terapi obat, seperti rekonsiliasi obat, evaluasi ulang regimen obat, penghentian resep obat yang tidak perlu, dan penyesuaian obat kronis, memerlukan perhatian khusus bagi pasien yang dirawat di ICU dan kemudian dipindahkan ke bangsal non-ICU atau ke ruang pemulihan. Prosedur ini penting untuk menjaga kontinuitas resep jangka panjang, mencegah pemberian obat yang tidak lagi diperlukan, dan mencegah penghentian obat yang seharusnya dilanjutkan. Rekonsiliasi obat, pengelolaan antibiotik, dan edukasi pasien dan penyedia pelayanan kesehatan" merupakan beberapa tanggung jawab apoteker di unit perawatan intensif, menurut sebuah makalah yang mengevaluasi peran tersebut (Arredondo et al., 2021).

2.5 Perbaikan Klinis

2.5.1 Definisi

Perbaikan klinis pada pasien di ICU merupakan tolak ukur krusial untuk menilai efikasi perawatan kritis dan keberhasilan terapi. Perubahan positif pada kondisi fisiologis pasien, yang dapat ditunjukkan oleh tanda-tanda vital yang stabil, peningkatan kesadaran, pemulihan fungsi organ, dan berkurangnya ketergantungan pada alat bantu seperti ventilator mekanik, vasopresor, atau terapi penggantian ginjal, umumnya disebut sebagai perbaikan klinis (Matsumoto et al., 2025).

Salah satu contoh pada tahun 2019 virus COVID-19, suatu kondisi menular yang disebabkan oleh virus keluarga coronavirus, telah menyebar seperti api. Virus COVID-19 75–80% mirip dengan SARS-CoV, 50% mirip dengan MERS-CoV, dan lebih terkait dengan coronavirus lainnya, termasuk yang ditemukan pada kelelawar, menurut hasil pengurutan genom virus. Pemerintah di seluruh dunia, termasuk Indonesia, telah menerapkan program vaksinasi dalam upaya mengembalikan dunia ke keadaan pra-pandemi. Para peneliti dari berbagai disiplin ilmu sedang menemukan cara untuk menangani masalah kesehatan global COVID-19. Demam, batuk, sakit tenggorokan, produksi dahak, dan malaise adalah beberapa gejala sedang yang dialami pasien dengan COVID-19 yang mirip dengan flu. Namun, tanda klinis umum lainnya dari infeksi COVID-19 adalah peradangan parenkim paru-paru dipicu infeksi patogen, atau pneumonia seperti dikenal kedokteran. Kondisi ini mampu sekitar pada tingkat keparahan ringan sampai berat (Putri and Sukohar, 2021)

2.5.2 Metrik Pengukuran Perbaikan Klinis

Leukosit atau sel darah putih merupakan komponen utama sistem imun yang berperan dalam mempertahankan tubuh terhadap infeksi, baik bakteri, virus, jamur, maupun parasit. Leukosit sering digunakan sebagai

parameter dasar untuk menilai adanya proses inflamasi atau infeksi dalam tubuh. Secara fisiologis, leukosit bekerja melalui mekanisme fagositosis, aktivasi respon imun, serta produksi mediator inflamasi. Oleh karena itu, perubahan jumlah leukosit, baik peningkatan (*leukositosis*) maupun penurunan (*leukopenia*), dapat menjadi indikator adanya gangguan klinis pada pasien (Minuzzo et al., 2024).

Pada pasien sepsis yang dirawat di ICU, perubahan nilai leukosit memiliki nilai dengan hubungan yang signifikan. Penelitian menunjukkan bahwa dinamika leukosit, baik peningkatan maupun penurunan, berkaitan erat dengan *outcome* klinis pasien. Pasien dengan leukosit yang tetap tinggi atau tidak mengalami perbaikan selama perawatan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien yang menunjukkan normalisasi nilai leukosit. Hal ini menunjukkan bahwa leukosit tidak hanya berfungsi sebagai indikator diagnostik, tetapi juga sebagai penanda perbaikan klinis (Miao et al., 2025). Penggunaan leukosit sebagai parameter perbaikan klinis juga berkaitan erat dengan efektivitas terapi antibiotik. Manajemen pasien ICU dengan infeksi, pemberian antibiotik yang tepat dan cepat merupakan faktor utama yang menentukan keberhasilan terapi. Respons terhadap antibiotik dapat dinilai melalui perbaikan kondisi klinis pasien, salah satunya melalui perubahan nilai leukosit menuju rentang normal. Dengan demikian, leukosit dapat digunakan sebagai indikator objektif untuk mengevaluasi apakah terapi antibiotik yang diberikan telah efektif atau tidak (De Bus et al., 2024).

Meskipun demikian, penggunaan leukosit sebagai parameter perbaikan klinis memiliki keterbatasan. Leukosit dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor selain infeksi, seperti stres, penggunaan obat tertentu (misalnya kortikosteroid), serta kondisi komorbid seperti penyakit ginjal kronik atau gangguan hematologi. Oleh karena itu, interpretasi nilai leukosit harus dilakukan secara komprehensif dengan mempertimbangkan kondisi klinis pasien secara keseluruhan. Pendekatan multimodal yang

menggabungkan leukosit dengan biomarker lain dan parameter klinis lebih dianjurkan untuk meningkatkan akurasi evaluasi (He et al., 2024).

2.5.3 Pentatagunaan Antibiotik (*Antibiotic Stewardship*)

Infeksi rumah sakit yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* semakin umum, terutama pada kasus ulkus diabetikum. Frekuensi strain patogen *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap obat-obatan seperti vankomisin telah meningkat secara mengkhawatirkan selama beberapa dekade terakhir. Sebanyak 32 pasien dengan masalah ulkus dari Pusat Luka Diabetes, Penyakit Dalam, Klinik Luka Diabetes Rumah, dan Instalasi Bedah Bandar Lampung telah diambil usap ulkusnya. Terdapat dua belas sampel *S. aureus* dari seluruh usap ulkus diidentifikasi, dan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap vankomisin diidentifikasi menggunakan uji Konsentrasi Hambat Minimum. Gen vanA kemudian dinilai menggunakan Reaksi Berantai Polimerase. Terdapat satu sampel yang teruji positif untuk gen vanA pada *Polymerase Chain Reaction*, meskipun uji *Minimum Inhibitory Concentration* menghasilkan dua sampel *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus* dan satu sampel *Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus* (Soleha et al., 2024).

Penatagunaan antibiotik (*antibiotic stewardship*) sangat penting untuk meningkatkan kondisi klinis pasien ICU di samping intervensi fisik. Bertujuan untuk mencegah resistensi bakteri, pentatagunaan antibiotik mencakup pemilihan antibiotik empiris yang tepat, penilaian pengobatan berdasarkan hasil kultur, dan justifikasi durasi pengobatan (Purnamasari et al., 2025).

Penilaian penggunaan antibiotik secara teratur dapat menurunkan tingkat kegagalan terapi dan mempercepat penyelesaian gejala infeksi sistemik seperti demam, leukositosis, dan peningkatan CRP, menurut penelitian. Intervensi ini membantu menurunkan angka kematian dan lamanya penggunaan ventilator pada pasien sepsis (Williams et al., 2024).

2.6 Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif

Evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik yang dapat digunakan dan telah disetujui oleh Kementerian Kesehatan RI adalah metode Gyssens. Metode ini merupakan standar untuk evaluasi kualitatif dalam penggunaan antibiotik. Kelebihan metode Gyssens yaitu lebih teliti dan terperinci, serta dapat mengevaluasi penggunaan antibiotik secara lebih spesifik untuk mengevaluasi masing-masing parameter penting yang termasuk dalam penggunaan antibiotik, seperti indikasi, efektivitas, keamanan, harga dan spektrum, lama pengobatan, dosis, interval dan rute pemberian, serta waktu pemberian (Efrilia et al., 2023). Metode ini salah satu upaya untuk mencegah perkembangan antibiotika resisten. Selain itu, penggunaan metode ini dalam evaluasi penggunaan antibiotik, yaitu dapat menilai penggunaan antibiotik yang rasional (kategori 0) dan penggunaan antibiotik yang tidak rasional (kategori I-VI) (Cahyani et al., 2025)

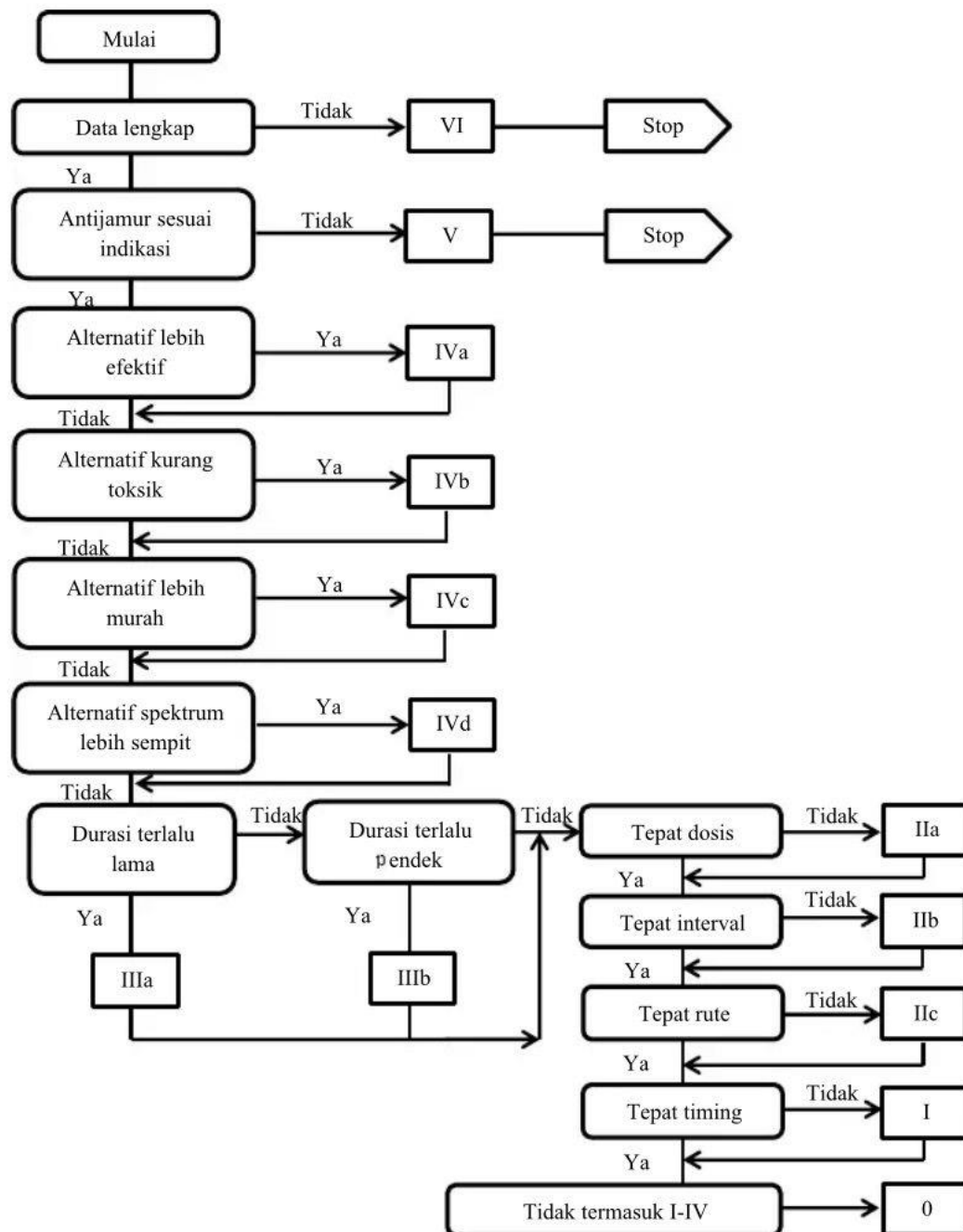
Berdasarkan teori tersebut, berikut merupakan pembagian kategorisasi evaluasi penggunaan antibiotik menggunakan metode Gyssens.

Tabel 2. Kategorisasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Metode Gyssens

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

(Kemenkes RI, 2015)

Berdasarkan kategorisasi diatas, terdapat pula pedoman/alur penilaian rasionalitas penggunaan antibiotik dengan metode Gyssens.

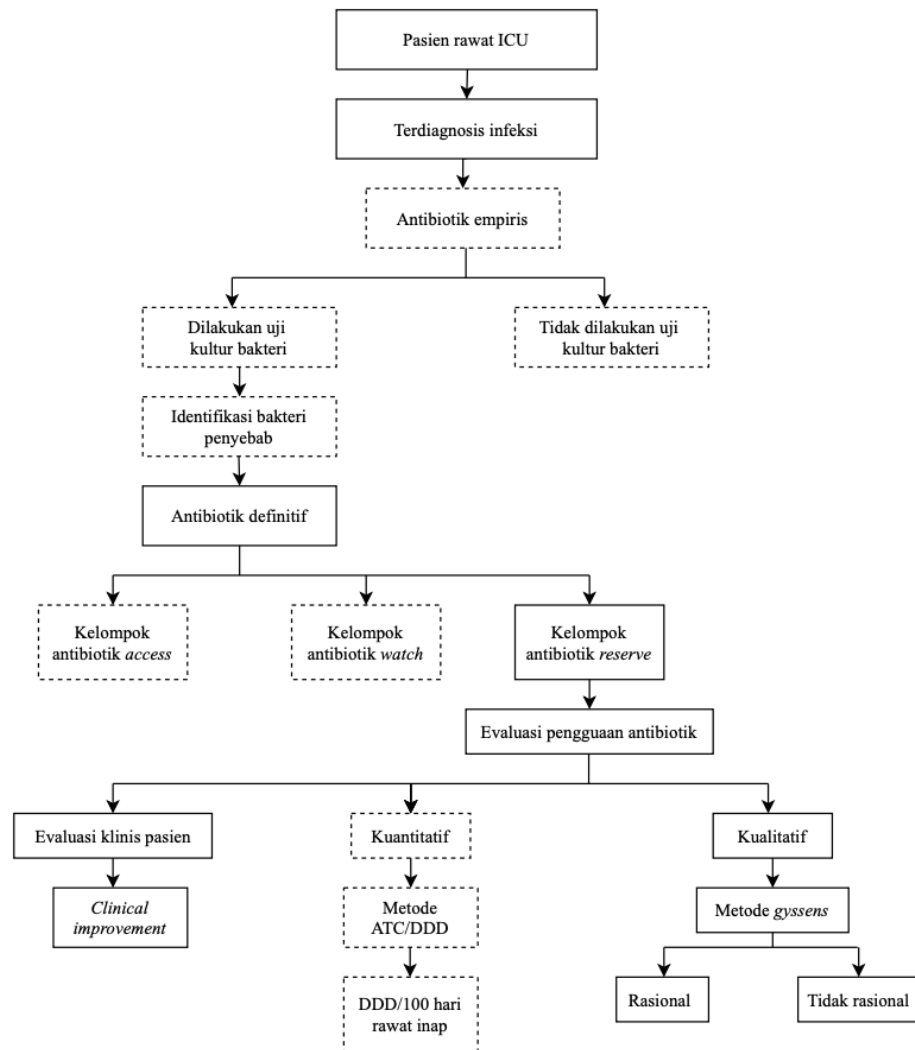


Gambar 1. Diagram alir penilaian kategori metode Gyssens (Kemenkes RI, 2015)

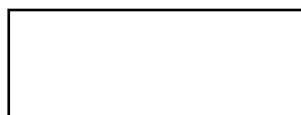
Analisis rasionalitas dilakukan secara bertahap mengikuti alur pada diagram alir Gyssens yang telah tertera hingga diperoleh kategori akhir penggunaan antibiotik. Berdasarkan diagram alir tersebut hal pertama yang dianalisis adalah kelengkapan rekam medis pasien, apabila data pasien tidak lengkap sehingga evaluasi tidak dapat dilakukan, maka antibiotik masuk kategori VI. Jika tidak terdapat indikasi penggunaan antibiotik, maka termasuk kategori V. Selanjutnya dilakukan penilaian terhadap pemilihan antibiotik. Jika terdapat antibiotik lain yang lebih efektif, maka termasuk kategori IVa; apabila terdapat alternatif yang kurang toksik termasuk kategori IVb; jika tersedia alternatif yang lebih murah termasuk kategori IVc; dan apabila terdapat antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit maka masuk kategori IVd. Tahap ini bertujuan memastikan antibiotik yang digunakan merupakan pilihan paling tepat dan rasional bagi pasien.

Evaluasi berikutnya dilakukan terhadap lama pemberian antibiotik. Penggunaan antibiotik dengan durasi terlalu lama dikategorikan sebagai IIIa, sedangkan durasi yang terlalu singkat dikategorikan sebagai IIIb. Setelah itu dinilai ketepatan regimen terapi meliputi dosis, interval, dan rute pemberian. Dosis yang tidak sesuai termasuk kategori IIa, interval pemberian yang tidak tepat termasuk kategori IIb, dan rute pemberian yang tidak sesuai termasuk kategori IIc. Selain itu, waktu pemberian antibiotik juga dievaluasi, di mana ketidaktepatan waktu pemberian termasuk kategori I. Jika seluruh aspek tersebut telah sesuai, mulai dari indikasi, pemilihan antibiotik, dosis, interval, rute, waktu pemberian, hingga durasi terapi, maka penggunaan antibiotik dinyatakan rasional dan termasuk kategori 0. Dengan demikian, metode Gyssens dapat digunakan sebagai alat untuk menilai kualitas penggunaan antibiotik dan mendukung program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit (Bellatasie et al., 2023).

2.7 Kerangka Teori



Keterangan :



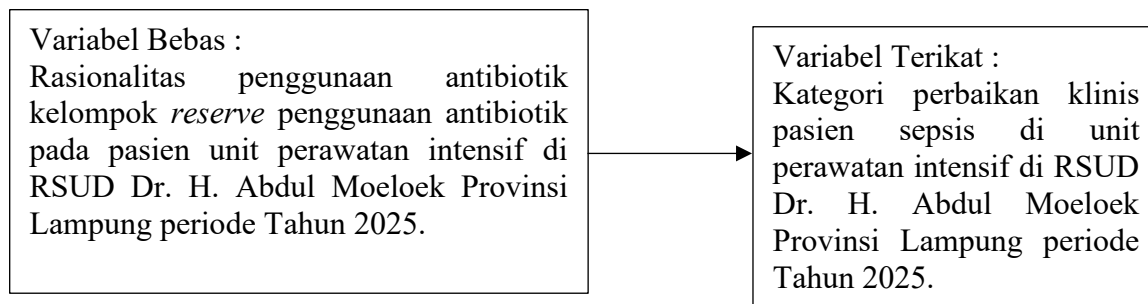
: Variabel yang akan diteliti



: Variabel yang tidak diteliti

Gambar 2. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis Penelitian

H_0 : Tidak adanya hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dengan perbaikan klinis pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Tahun 2025.

H_1 : Ada hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *Reserve* dengan perbaikan klinis pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Tahun 2025.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian memanfaatkan pendekatan deskriptif dan retrospektif observasional. Desain penelitian *cross-sectional* digunakan melihat hubungan faktor penyebab (variabel independen) serta akibatnya (variabel dependen) waktu serupa. Karenanya, seluruh data mengenai faktor risiko serta dampaknya dikumpulkan bersamaan pada satu periode pengamatan (Syapitri et al., 2021).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Studi ini dilaksanakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung instalasi Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS) dan Instalasi Rekam Medik.

3.2.2. Waktu Penelitian

Waktu penelitian bermula bulan Oktober 2025 sampai April 2026. Terkait pengambilan data pasien, akan diambil untuk periode pasien di Tahun 2025.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

Dalam konteks studi, populasi yakni kumpulan orang atau benda memiliki ciri dan atribut tertentu yang dipilih untuk diteliti oleh peneliti (Syapitri et al., 2021). Populasi mencakup pasien dirawat di ICU,

mendapatkan terapi antibiotik golongan *reserve*, serta pasien memiliki komorbid penyakit CKD di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama periode Tahun 2025.

3.3.2 Sampel

Sampel yakni bagian populasi ditentukan lewat teknik *sampling* penelitian. Sampel menentukan keandalan kesimpulan ditarik tentang populasi (Syapitri et al., 2021). Digunakan *total sampling* selama periode Tahun 2025, strategi pengambilan sampel menggunakan setiap anggota populasi mencapai kriteria inklusi sebagai sampel sedangkan sampel mencapai kriteria eksklusi tidak akan dimasukkan dalam sampel pada periode Tahun 2025.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi mencakup:

1. Pasien rawat inap ICU di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung selama periode Tahun 2025.
2. Pasien terdiagnosis sepsis dengan komorbiditas *Chronic Kidney Disease* (CKD).
3. Pasien dengan golongan usia lansia.
4. Pasien menerima terapi antibiotik kelompok *reserve*.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi meliputi :

1. Pasien dengan kondisi terminal atau tidak mengalami infeksi bakteri
2. Pasien meninggal sebelum 48 jam setelah masuk ICU
3. Pasien dirujuk ke rumah sakit lain sebelum ada progress klinis

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Kualitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* yang dinyatakan dalam rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien unit perawatan intensif di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Tahun 2025.

3.5.2 Variabel Terikat

Tingkat perbaikan klinis pasien sepsis di unit perawatan intensif di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Tahun 2025.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Rasionalitas penggunaan antibiotik	Penilaian kesesuaian penggunaan antibiotik <i>reserve</i> pada pasien sepsis berdasarkan kriteria metode Gyssens, yaitu ketepatan pemilihan obat (efektivitas, toksisitas, spektrum), dosis, interval, durasi, rute, dan waktu pemberian	Analisis data rekam medis dan resep obat setiap pasien sepsis. Terapkan alur evaluasi Gyssens untuk setiap pemberian antibiotik <i>reserv e</i> .	Formulir/catan evaluasi Gyssens	Kategori Gyssens (0=rasional, I-V=tidak rasional)	Ordinal
Perbaikan klinis pasien sepsis di ICU	Perubahan kondisi klinis pasien sepsis di ICU selama perawatan, diukur menggunakan nilai leukosit untuk menilai kondisi pasien. Pasien dinyatakan mengalami perbaikan klinis apabila terjadi penurunan atau peningkatan nilai leukosit menuju rentang normal, yaitu (4.000 – 12.000/mm ³) pada hari ketujuh dibandingkan hari pertama perawatan. Sebaliknya, pasien	Melihat nilai leukosit pasien pada hari masuk ICU dan pada hari ketujuh pasien.	Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi (<i>complete blood count</i>)	Membaik atau memburuk	Ordinal

dinyatakan mengalami perburukan klinis apabila nilai leukosit semakin menjauh dari rentang normal.

3.7 Jenis dan Teknik Pengambilan Data

Data yang digunakan yakni data sekunder didapat pada formulir permintaan antimikroba pengendalian *reserve*, rekam medis pasien pada Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS), serta catatan dokter atau perawat jaga ICU dan laboratorium. Data kemudian diseleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Sesudah data diseleksi, data dikumpulkan kemudian dianalisis.

3.8 Instrumen Penelitian

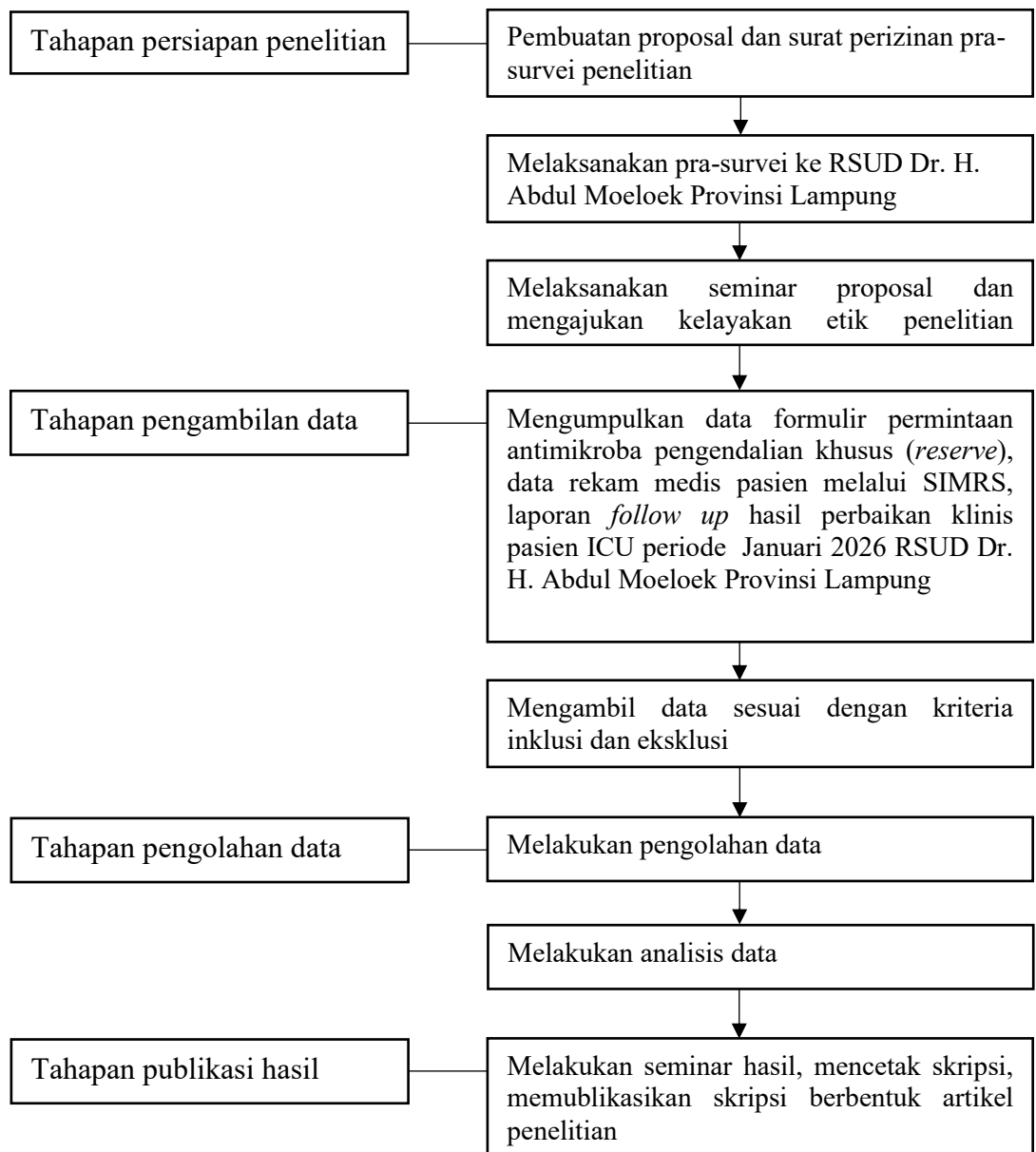
Instrumen dipergunakan yakni menggunakan rekam medis pasien yang memuat informasi identitas pasien, jenis dan dosis antibiotik kelompok *reserve* yang diberikan, hasil pemeriksaan laboratorium, dan catatan kondisi klinis pasien selama dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Formulir permintaan antimikroba pengendalian khusus (*reserve*) serta Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS) dipergunakan untuk menjangkau data pasien. Penentuan kualitas penggunaan antibiotik dilaksanakan metode Gyssens sesuai pedoman Kemenkes dengan menggunakan lembar rekapitulasi data penggunaan antibiotik. Karakteristik pasien kemudian akan dianalisis bivariat memanfaatkan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Data diperoleh juga akan dianalisis hubungan antar variabel bebas dan terikat memanfaatkan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Nilai leukosit dilihat pada hari pertama dan hari ketujuh didasarkan pada prinsip evaluasi klinis pasien infeksi, khususnya pada pasien ICU yang mendapatkan terapi antibiotik. Pemeriksaan leukosit merupakan bagian dari pemeriksaan darah rutin (*complete blood count*) yang secara standar dilakukan saat pasien pertama kali masuk rumah sakit. Leukosit menjadi parameter awal untuk menilai adanya infeksi atau respon inflamasi sistemik. Dalam konsep

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), nilai leukosit yang abnormal ($>12.000/\text{mm}^3$ atau $<4.000/\text{mm}^3$) merupakan salah satu kriteria diagnostik awal infeksi berat seperti sepsis. Leukosit memiliki nilai dalam pemantauan respons terapi. Pada pasien sepsis, perubahan jumlah leukosit mencerminkan respon imun terhadap infeksi dan terapi yang diberikan. Leukosit biasanya sudah diperiksa sejak awal masuk karena pemeriksaan ini bersifat rutin dan cepat tersedia, sehingga dapat digunakan sebagai dasar untuk evaluasi selanjutnya. Dengan demikian, hari pertama digunakan sebagai titik awal untuk menilai perubahan klinis setelah intervensi, termasuk pemberian antibiotik (Farkas, 2020)

Pemilihan hari ketujuh sebagai titik evaluasi didasarkan pada prinsip evaluasi terapi antibiotik dan perjalanan klinis infeksi. Dalam praktik klinis, terapi antibiotik umumnya dievaluasi dalam rentang 48–72 jam untuk melihat respon awal, dan selanjutnya dalam beberapa hari berikutnya untuk menilai keberhasilan terapi secara lebih komprehensif. Pedoman penatalaksanaan sepsis menekankan pentingnya pemantauan berkelanjutan terhadap respon pasien terhadap terapi, termasuk evaluasi efektivitas antibiotik dan perbaikan kondisi klinis secara progresif (Prescott et al, 2026).

3.9 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan setelah data dikumpulkan. Proses pengolahan data dilakukan dengan tahapan (Syapitri et al., 2021) :

1. *Editing*

Editing merupakan proses menjamin informasi dikumpulkan telah lengkap. Proses pengumpulan data perlu diulang jika ditemukan data yang tidak lengkap selama tahap *editing*.

2. *Coding*

Coding yakni proses mengganti data dari huruf jadi angka. Kode adalah simbol tertentu yang digunakan untuk mengidentifikasi data, seperti huruf atau angka. Data kuantitatif digunakan kode yang diberikan mungkin mempunyai arti (sebagai skor).

3. *Data Entry*

Data entry berarti memasukkan kode selaras pada jawaban setiap pertanyaan di kolom.

4. *Processing*

Setelah semua kuesioner diisi secara akurat dan lengkap serta tanggapan responden dikodekan ke dalam program pengolahan data computer maka dilakukanlah tahap *processing*.

5. *Cleaning Data*

Cleaning data yakni proses pengecekan data sudah dikumpulkan sebelumnya melihat apakah data tersebut akurat atau ada masalah pada saat pemasukan data.

3.10.2 Analisis Data

Tahapan menganalisis data didapatkan, yakni:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan teknik analisis data hanya menganalisis satu variabel tanpa menghubungkan variabel

lainnya dengan tujuan mendeskripsikan karakteristik variabel tersebut. Analisis univariat dilakukan memanfaatkan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Analisis univariat dilaksanakan melihat karakteristik pasien, seperti usia dan jenis kelamin pasien.

2. Analisis evaluasi penggunaan antibiotik kelompok *reserve* metode Gyssens

Analisis evaluasi penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dilakukan secara kualitatif menggunakan metode Gyssens. Setiap penggunaan antibiotik *reserve* pada pasien sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) dievaluasi berdasarkan kesesuaian indikasi, pemilihan antibiotik, dosis, interval pemberian, rute pemberian, serta durasi terapi sesuai dengan pedoman klinis yang berlaku. Hasil evaluasi diklasifikasikan ke dalam kategori Gyssens, yaitu kategori 0 (penggunaan antibiotik rasional) dan kategori I–V (penggunaan antibiotik tidak rasional), sedangkan kategori VI digunakan apabila data tidak lengkap sehingga tidak dapat dievaluasi. Analisis ini bertujuan untuk menggambarkan tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3. Analisis perbaikan klinis pasien dengan parameter leukosit

Analisis perbaikan klinis pasien dilakukan dengan menggunakan parameter nilai leukosit. Parameter ini digunakan sebagai salah satu indikator respons tubuh terhadap infeksi dimana perubahan jumlah leukosit dapat mencerminkan kondisi peradangan dan respons terhadap terapi antibiotik. Penilaian perbaikan klinis dilakukan dengan membandingkan nilai leukosit saat hari pertama pasien di rawat di ruang ICU dan di hari ke tujuh pasien setelah diberikan terapi antibiotik. Perbaikan klinis ditandai dengan adanya penurunan atau kenaikan nilai leukosit menuju nilai normal, sedangkan kondisi yang tidak membaik jika nilai leukosit menjauhi nilai normal. Data

yang diperoleh kemudian diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu pasien dengan kategori membaik atau pasien dengan kategori memburuk berdasarkan perubahan nilai leukosit.

4. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dengan perbaikan klinis pasien sepsis di ICU. Rasionalitas penggunaan antibiotik dinilai secara kualitatif menggunakan metode Gyssens, yang menghasilkan data berskala ordinal berupa kategori Gyssens (kategori 0 hingga V). Perbaikan klinis pasien diukur menggunakan perubahan nilai leukosit, yang merupakan data berskala rasio.

Sebelum dilakukan analisis bivariat, dilakukan uji normalitas data terhadap variabel perbaikan klinis (perubahan nilai leukosit). Apabila hasil uji normalitas menunjukkan data tidak berdistribusi normal, maka analisis bivariat dilakukan menggunakan uji korelasi Spearman, karena uji ini sesuai untuk menganalisis hubungan antara variabel berskala ordinal dan rasio yang tidak berdistribusi normal. Uji korelasi Spearman digunakan untuk menilai kekuatan dan arah hubungan antara kategori Gyssens dengan perubahan nilai leukosit, di mana nilai koefisien korelasi (r) menunjukkan kekuatan hubungan, sedangkan nilai p menunjukkan signifikansi statistik hubungan tersebut.

Apabila variabel perbaikan klinis dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu membaik dan *tidak* membaik berdasarkan penurunan nilai leukosit pasien, maka analisis bivariat dilakukan menggunakan uji Chi-Square. Namun, apabila terdapat sel dengan nilai harapan kurang dari lima, maka digunakan uji Fisher's Exact sebagai alternatif. Selain itu, apabila peneliti ingin membandingkan median perubahan nilai leukosit pasien antar beberapa kategori Gyssens, maka dapat digunakan uji Kruskal–

Wallis, karena uji ini sesuai untuk membandingkan data berskala rasio yang tidak berdistribusi normal pada lebih dari dua kelompok data ordinal.

Nilai $p < 0,05$ dianggap menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* dengan perbaikan klinis pasien sepsis di ICU.

3.11 Etika Penelitian

Komite Etik Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung telah menyetujui penelitian ini, yang dibuktikan dengan surat etik dengan nomor : 012/KEPK-RSUDAM/I/2026

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan hasil analisis yang telah dilakukan mengenai hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* terhadap perbaikan klinis pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, maka penulis dapat menarik simpulan sebagai berikut:

1. Penggunaan antibiotik kelompok *reserve* pada pasien sepsis di ICU paling banyak menggunakan meropenem (41,67%), diikuti amikasin dan Sefepim (masing-masing 16,67%). Selain itu, terdapat penggunaan kombinasi antibiotik sebagai terapi infeksi berat pada pasien ICU.
2. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik berdasarkan metode Gyssens menunjukkan sebagian besar penggunaan antibiotik sudah rasional (kategori 0) sebesar 75%, sedangkan 25% tidak dapat dievaluasi (kategori VI) karena data rekam medis tidak lengkap.
3. Hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik dengan perbaikan klinis pasien belum dapat dianalisis secara statistik karena keterbatasan data, terutama ketidaklengkapan data nilai leukosit sebagai parameter perbaikan klinis.

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya

Peneliti selanjutnya disarankan untuk menggunakan desain penelitian prospektif agar data klinis, khususnya parameter perbaikan klinis dapat diperoleh secara lengkap dan terkontrol. Selain itu peneliti selanjutnya

dapat memperluas jumlah sampel dan periode penelitian agar hasil lebih representatif.

5.2.2. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar awal dalam pengembangan kajian lebih lanjut terkait hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik dengan perbaikan klinis pasien, khususnya pada pasien sepsis di ICU. Penelitian ini juga diharapkan dapat mendorong penelitian lanjutan yang lebih mendalam mengenai efektivitas penggunaan antibiotik kelompok *reserve* serta kontribusinya terhadap perbaikan klinis dan penurunan resistensi antibiotik.

5.2.3 Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat, khususnya masyarakat awam diharapkan lebih meningkatkan kesadaran terkait penggunaan antibiotik dengan bijak guna mengurangi kemungkinan terjadinya resistensi antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyanto, B., Suwarman, 2020. Tinjauan Pustaka : Mengenali Medical Error dan Optimalisasi Patient Safety di Intensive Care Unit (ICU). *Jurnal Komplikasi Anestesi* 7.
- Ahmad S, Ariesa, O., Alifia, F.H., Tita K.W, 2024. Pola Penggunaan Antibiotik Reserve di Unit Intensif dan Non Intensif rawat Inap RSUP Fatmawati. *Jurnal Farmasi Klinik Best Practice* 3.
- Akbar, M.Z.P., Musyabiq Wijaya, S., Carolia, N., 2024. Pengaruh Ekstrak Buah Adas(*Foeniculum vulgare*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella typhi* Secara In Vitro. *Medula* 14.
- Anugrahni, C.M., Aryzki, S., Salwati, S., Mustaqimah, M., 2025. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis di RSUD Ulin dengan Metode Gyssens dan ATC/DDD. *SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah* 4, 1742–1753. <https://doi.org/10.55681/sentri.v4i9.4547>
- Arie, D.A.L., Novana, F.E., Listiawan, N., Safara, D., Sutha, D.W., 2024. Analisis Kelengkapan dan Keakuratan Data Rekam Medis Elektronik di Puskesmas X Surabaya. *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia* 12.
- Arredondo, E., Udeani, G., Horseman, M., Hintze, T.D., Surani, S., 2021. Role of Clinical Pharmacists in Intensive Care Units. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17929>
- Bellatasie, R., Oktavia, S., Mawarni, K.E., Adriani, S., Wiliantari, S., 2023. Evaluation of Antibiotic Prescription in Community-Acquired Pneumonia Patients with Gyssens Method. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications* 8, 2057. <https://doi.org/10.35629/7781-080420572062>
- Cahyani, U., Hanafi, L.O.A., Hasanuddin, S., 2025. Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Community – Acquired Pneumonia dengan Metode Gyssens di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit XX. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya* 4, 292–302. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v4i4.255>
- Cao, M., Wang, G., Xie, J., 2023. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov.* <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01766-7>
- Chanderraj, R., Admon, A.J., He, Y., Nuppnau, M., Albin, O.R., Prescott, H.C., Dickson, R.P., Sjoding, M.W., 2024. Mortality of Patients With Sepsis Administered Piperacillin-Tazobactam vs Cefepime. *JAMA Intern. Med.* 184, 769. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.0581>
- De Bus, L., Arvaniti, K., Sjövall, F., 2024. Empirical antimicrobials in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07453-0>
- Efrilia, D., Carolia, N., Mustofa, S., Oktarlina, R.Z., 2023. Metode Gyssens Sebagai Pilihan Utama Dalam Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik di Indonesia. *Medula* 13, 14–22.

- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C.M., French, C., Machado, F.R., McIntyre, L., et al., 2021. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit. Care Med.* 49.
- Farkas, J.D., 2020. The complete blood count to diagnose septic shock. *J. Thorac. Dis.* <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.63>
- Fidia, F., Aisyah, S., Halim, M., Uswatun Hasanah, D., Studi Farmasi, P., Tinggi Ilmu Kesehatan IKIFA, S., 2024. Analisa Pengetahuan Pengunjung Tentang Antibiotik Oral Tanpa Resep Dokter di Apotek X Jakarta Timur. *Jurnal Farmasi IKIFA* 3.
- Gatechan, T., Nakaranurack, C., Plongla, R., Chuenjit, T., Gross, A.E., 2025. The impact of Pharmacist-led Education and Prospective Audit and Feedback on Antibiotic Dose Optimization within Medical Intensive Care Units in Thailand: a Retrospective Study. *J. Pharm. Policy Pract.* 18. <https://doi.org/10.1080/20523211.2025>
- Handayany, G.N., Yuliana, D., 2024. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pasien Pneumonia dengan Metody Gyssens. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia* 6, 29–39. <https://doi.org/10.36387/jifi.v6i3.1866>
- Hariyanto, I.H., Putri, I.M., Liana, D.F., 2025. Bacterial Colonozation on ventilator Surfaces in The ICU of Goverment Hospital in Pontianak. *Jurnal Kesehatan Lingkungan* 17, 120–126. <https://doi.org/10.20473/jkl.v17i2.2025.120-126>
- He, R.R., Yue, G.L., Dong, M.L., Wang, J.Q., Cheng, C., 2024. Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications—A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms25169010>
- IHME, 2021. The burden of antimicrobial resistance (AMR) in Indonesia Executive summary.
- Karizki, M.R., Puspitasari, I., Asdie, R.H., 2021. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik dan Definitif pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit RSUP. Dr. Sardjito. *Majalah Farmaseutik* 17. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v1i1.62045>
- Kemenkes RI, 2021. Pedoman Penggunaan Antibiotik.
- Kemenkes RI, 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit.
- KEMENKO PMK RI, 2021. Rencana Aksi Nasional Pengendalian Resistensi Antimikroba Tahun 2020-2024.
- Kollef, M.H., Shorr, A.F., Bassetti, M., Timsit, J.F., Micek, S.T., Michelson, A.P., Garnacho-Montero, J., 2021. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit. Care* 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03787-z>
- Kurniata, D.M., Sari, S.W., Yanti, S.I., Alfianna, W., Solihah, R., Dari, N.P.D.R.W., Okzelia, S.D., et al., 2023. PENGANTAR FARMAKOLOGI : Teori dan Konsep. PT. Sonpedia Publishing Indonesia, Jambi.
- Kuwana, T., Kinoshita, K., Kanai, Y., Yamaya, Y., Takahashi, K., Ishizuka, S., Imai, T., 2026. Impact of High-Dose Cefepime During the Initial 48 h on Intensive Care Unit Survival in Sepsis: A Retrospective Observational Study. *Antibiotics* 15, 88. <https://doi.org/10.3390/antibiotics15010088>
- Liyanarachi, K.V., Mohus, R.M., Rogne, T., Gustad, L.T., Åsvold, B.O., et al., 2024. Chronic kidney disease and risk of bloodstream infections and sepsis: a

- 17-year follow-up of the population-based Trøndelag Health Study in Norway. *Infection* 52, 1983–1993. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02265-2>
- Masyrifah, M., Andrajati, R., Yudhorini, L.T., 2022. Qualitative Evaluation of Antibiotics Use with Gyssens Method in Sepsis Patients at Fatmawati Central General Hospital Jakarta. *Pharmaceutical Sciences and Research* 9, 67–80.
- Matsumoto, K., Fazzini, B., Malcolm, H., Eldridge, J., Puthuchery, Z., Osman, M., Stephens, T.J., 2025. Factors influencing multidisciplinary clinical decision-making in the critical care unit: a systematic review and mixed-methods meta-synthesis. *BJA Open*. <https://doi.org/10.1016/j.bjao.2025.100488>
- Miao, S.H., Liu, Y.J., Li, M., Yan, J., 2025. Clinical subtypes identification and feature recognition of sepsis leukocyte trajectories based on machine learning. *Sci. Rep.* 15. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96718-9>
- Micek, S.T., Vazquez Guillaumet, M.C., Reynolds, D., Matuszak, S., Kolodziej, L., Kollef, M.H., 2025. Optimal antibiotic use in the intensive care unit. *Crit. Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05653-8>
- Minuzzo, E.A. de S., Fiorin, P.B.G., Oliveira, V.A. de, Ludwig, M.S., Frizzo, M.N., 2024. Clinical and Laboratory Parameters as Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sepsis in Patients Admitted to Intensive Care Units, in: *Septic Shock - From Pathophysiology to Patient Care*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005777>
- Mitra, 2024. Analisis Data Penelitian Kesehatan. Widina Media Utama, Bandung.
- Molly, P., Susanto, H., Prawira Nugraha, D., 2023. EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN ICU (*Intensive Care Unit*) DI RUMAH SAKIT MITRA SEHAT DENGAN METODE DDD (Defined Daily Dose) DAN GYSENS. *Sainsbertek Jurnal Ilmiah Sains & Teknologi* 4.
- Mudenda, S., Daka, V., Matafwali, S.K., 2023. World Health Organization AWaRe framework for antibiotic stewardship: Where are we now and where do we need to go? An expert viewpoint. *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology*. <https://doi.org/10.1017/ash.2023.164>
- Muntansir, Abdulkadir, W.S., Harun, A.I., Tenda, P.E., Makkasau, Saksono, R.Y., Fernandez, S., Wonga, T.M., 2021. Antibiotik dan Resistensi Antibiotik. Rizmedia Pustaka Indonesia.
- Niederman, M.S., Baron, R.M., Bouadma, L., Calandra, T., Daneman, N., DeWaele, J., Kollef, M.H., Lipman, J., Nair, G.B., 2021. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit. Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03736-w>
- Path Links Antimicrobial Formulary and Prescribing Advice, 2018. Management of Sepsis of Unknown Source in Adult Patients.
- PPAB, 2022. Panduan Penggunaan Antibiotik. Tim Pelaksana Program Pengendalian Resistensi Antimikroba RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- Prescott, H.C., Antonelli, M., Alhazzani, W., Møller, M.H., Alshamsi, F., Azevedo, L.C.P., Belley-Cote, E., et al., 2026. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1>

- Purnamasari, D., Yasin, N.M., Andayani, T.M., 2025. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Surya Medika* 11, 103–109. <https://doi.org/10.33084/jsm.v11i2.8683>
- Putri, F.D.C., Sukohar, A., 2021. Perkembangan Pentatalaksanaan Covid-19. *Medula* 11.2, 200.
- Rachmawati, H., Muktamiroh, M., Hasmono, D., Kusumaningtyas, A.P., Yunita, S.L., Yusetyani, L., 2023. Antibiotic Use Evaluation in ICU/HCU of Muhammadiyah University General Hospital Malang using DDD and Gyssens Methods. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 177–181. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2023.032.03.7>
- Ristanti, S., Adiwinoto, R.P., Wijaya, R.A., Putro, S., 2025. Antibiotic Therapy Evaluation of Patients Diagnosed with Sepsis in ICU of dr. Mohamad Soewandhie General Hospital based on the Gyssens Method. *Jurnal Kedokteran Meditek* 31. <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v31i3.3536>
- Robinson, R., 2024. Antimicrobial dosing in adults with renal impairment.
- Rohman, A.F., Radji, M., Rianti, A., Rachman, A., 2023. Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital, Jakarta. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 7, 262–274. <https://doi.org/10.26655/JMCHEMSCI.2024.1.25>
- Saroh, S.R., Latief, M.S., Hardiyati, I., 2025. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Psien Pneumonia di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih dengan Metode Gyssens. *Indonesian Journal of Health Science* 5, 6–15.
- Savitri, G.S., Kusbaryanto, K., 2023. Incidence of Sepsis Risk Factors in Hopsital Research using Vosviewer: A Bibliometrics Study. *Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan* 8, 99–108. <https://doi.org/10.30604/jika.v8is1.1584>
- Sciarra, F., Campolo, F., Franceschini, E., Carlomagno, F., Venneri, M.A., 2023. Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24076302>
- Seo, H., Kim, Y.K., Park, S., Kim, H. II, Lee, D.H., 2023. Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Simulation of Cefepime in Critically Ill Patients with Hospital-Acquired/Ventilator- Associated Pneumonia. *Infect. Chemother.* 55. <https://doi.org/10.3947/ic.2022.0087>
- Seok, H., Jeon, J.H., Park, D.W., 2020. Antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship in sepsis. *Infect. Chemother.* 52, 19–30. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.1.19>
- Setyawan, D.A., 2022. BUKU AJAR STATISTIKA KESEHATAN ANALISIS BIVARIAT PADA HIPOTESIS PENELITIAN. Tahta Media Group, Jawa Tengah.
- Shields, C.A., Wang, X., Cornelius, D.C., 2023. Sex differences in cardiovascular response to sepsis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 324, C458–C466. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00134.2022>
- Sieswerda, E., Bax, H.I., Hoogerwerf, J.J., de Boer, M.G.J., Boermeester, M., Bonten, M.J.M., Dekker, D., et al., 2022. The 2021 Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. *BMC Infect. Dis.* 22. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07653-3>

- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., et al., 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Soleha, T.U., Sutyarso, Sukohar, A., Sumardi, Hadi, S., 2024. Identification of vanA gene on Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Diabetic Ulcer Isolate at Lampung Province. *Biomedical and Pharmacology Journal* 17, 409–416. <https://doi.org/10.13005/bpj/2868>
- Strich, J.R., Heil, E.L., Masur, H., 2021. Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance. *Journal of Infectious Diseases* 222, S119–S131. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA221>
- Suara, E., Retnaningsih, D., 2024. Karakteristik Faktor Risiko Pasien Chronic Kidney Disease (CKD) Yang Menjalani Hemodialisa. *Jurnal Manajemen Asuhan Keperawatan* 8, 59–63. <https://doi.org/10.33655/mak.v8i1.194>
- Sukohar, A., Suryawinata, A., Mediansyah, A., 2020. Quality of Health Services in the First Level Health Facilities and the Role of Quality and Cost Control Team in Lampung Province. *Rev. Prim Care and Educ* 3, 8–14.
- Suri, N., Junando, M., Afriyana, R., 2024. A Comprehensive Evaluation of Antibiotic Usage: Establishing a Foundation for Effective Antimicrobial Stewardship. *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA* 11, 298–311. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v11i32024.298-311>
- Syapitri, H., Amilia, Aritonang, J., 2021. *Buku Ajar Metodologi Penelitian Kesehatan*. Ahlimedia Press, Malang.
- Tamma, P.D., Heil, E.L., Justo, J.A., Mathers, A.J., Satlin, M.J., Bonomo, R.A., 2024. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
- Terbtothakun, P., Nwabor, O.F., Siriyong, T., Voravuthikunchai, S.P., Chusri, S., 2021. Synergistic antibacterial effects of meropenem in combination with aminoglycosides against carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring bla_{NDM-1} and bla_{NDM-5}. *Antibiotics* 10. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10081023>
- WARNING, 2023. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group, *World Journal of Emergency Surgery*. <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>
- WHO, 2024a. Sepsis [WWW Document]. World Health Organization. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis> (accessed 12.27.25).
- WHO, 2024b. Guidelines on the Clinical Management of Sepsis [WWW Document]. World Health Organization. URL <https://www.who.int/news/item/30-01-2024-guidelines-on-the-clinical-management-of-sepsis> (accessed 12.27.25).
- WHO, 2022. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book.
- Wijaya, A., Jufan, A.Y., Prasamy, E., 2025. Manajemen Pasien dengan Syok Sepsis, Congestive Heart Failure, Coronary Arterial Disease, Chronic Kidney Disease POst Fistulektomi di ICU. *Jurnal Kesehatan Tambusai* 6.

- Williams, J.T.W., Moraga Masson, F., McGain, F., Stancliffe, R., Pilowsky, J.K., Nguyen, N., Bell, K.J.L., 2024. Interventions to reduce low-value care in intensive care settings: a scoping review of impacts on health, resource use, costs, and the environment. *Intensive Care Med.*
<https://doi.org/10.1007/s00134-024-07670-7>
- Yu, J., Liu, Y., Qu, R., Wang, Z., Zhao, Yan, Zhao, Yuanyuan, Zhou, C., 2023. Evaluation of a clinical pharmacist-led antimicrobial stewardship program in a neurosurgical intensive care unit: a pre-and post-intervention cohort study. *Front. Pharmacol.* 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1263618>