

## Hubungan Sensitivitas Antibiotik Terhadap Luaran Pasien Sepsis di Ruang *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2018-2021

Jaya Firmansyah<sup>1</sup>, Ari Wahyuni<sup>2</sup>, Maya Ganda Ratna<sup>3</sup>, Novita Carolia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Anestesi dan Perawatan Intensif RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung

<sup>3,4</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon *host* terhadap infeksi. Terapi antibiotik menjadi tata laksana utama yang diberikan pada pasien sepsis. Tingginya angka resistensi antibiotik di masyarakat menjadi permasalahan serius dalam terapi sepsis yang mempengaruhi luaran pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan sensitivitas antibiotik terhadap luaran pasien sepsis di ruang *intensive care unit* (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021. Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling*. Analisis data yang digunakan adalah uji *chi square*. Karakteristik pasien didapatkan hasil pasien laki-laki (51,1%), kelompok usia lansia (43,2%), sumber infeksi sistem pernafasan (28,4%), pasien dengan komorbid (51,1%), dan pasien sembuh (51,1%). Profil antibiotik didapatkan hasil antibiotik yang paling banyak digunakan seftriakson (36,4%), frekuensi pemberian  $\leq 2$  kali (65,9%), lama pemberian  $\leq 7$  hari (76,1%), dan antibiotik yang sensitif (59,1%). Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara sensitivitas antibiotik terhadap luaran pasien sepsis di ruang *intensive care unit* (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021 dengan nilai  $p=0,01$ .

**Kata Kunci:** Antibiotik, luaran pasien, sensitivitas, dan sepsis

## Correlation Between Antibiotic Sensitivity and It's Outcome of Sepsis Patients in Intensive Care Unit (ICU) at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Lampung Province 2018-2021

### Abstract

Sepsis is a life-threatening condition of organ dysfunction due to dysregulation of the host response to infection. Antibiotic therapy is the main treatment for sepsis patients. The high rate of antibiotic resistance in the community is a serious problem in sepsis therapy that affects patient outcomes. The objective was to determine the relationship between antibiotic sensitivity and the outcome of sepsis patients in intensive care unit (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province 2018-2021. The design of this research was observational analytic with cross sectional approach. Total sampling technique was used. Analysis of the data used was chi square test. The characteristics of sepsis patients were male patients (51.1%), elderly age group (43.2%), respiratory tract infection (28.4%), patients with comorbidities (51.1%), and the patient recovered (51.1%). The antibiotic profile showed that the most widely used antibiotic was ceftriaxone (36.4%), frequency of administration  $\leq 2$  times (65.9%), duration of administration  $\leq 7$  days (76.1%), and sensitive antibiotics (59.1%). Bivariate analysis showed that there was a significant correlation between antibiotic sensitivity and outcome of sepsis patients in the intensive care unit (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province in 2018-2021 with a p value of 0.01 ( $<0.05$ ).

**Keyword:** Antibiotic, patient outcome, sensitivity, and sepsis

Korespondensi: Jaya Firmansyah, Jalan Bumi Manti 2 Kampung Baru Bandar Lampung. HP 082180689628, e-mail jaya.firmansyah29@gmail.com

### Pendahuluan

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ yang mengancam nyawa disebabkan disregulasi respon *host* terhadap infeksi. laporan *World Health Organization* (WHO), terdapat 49 juta kasus sepsis dengan kematian mencapai 11 juta pada tahun 2017, yang

berkontribusi terhadap 20% kematian setiap tahunnya. Pada dewasa, satu dari tiga pasien sepsis mengalami kematian dengan tingkat mortalitas pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) berkisar 42% dari total kasus<sup>1</sup>. Profil kesehatan Indonesia tahun 2019 juga menunjukkan bahwa sepsis menjadi penyebab

kematian neonatal terbanyak keempat. Studi yang dilakukan oleh Nainggolan dkk. (2017) didapatkan hasil bahwa tingkat mortalitas pasien sepsis yang mendapat perawatan di ICU RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado 2016-2017 mencapai 77%<sup>2</sup>.

Terapi antibiotik merupakan tata laksana utama yang diberikan pada pasien sepsis. Namun, permasalahan tingginya tingkat resistensi antibiotik di masyarakat menjadi kendala dalam penanganan pasien sepsis. Penelitian terkait pola bakteri dan resistensi antibiotik di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Juli 2016 juga menunjukkan data bahwa beberapa antibiotik telah mengalami resistensi, yaitu penisilin dengan persentase 100%, ampicilin 83%, amoksisilin 78,6%, sefotaksim 33%, tetrasiklin 28,6% serta seftriakson 22,7%<sup>3</sup>. Resistensi pada antibiotik akan mempengaruhi terhadap luaran pasien, terutama bakteri yang resisten terhadap beberapa antibiotik atau *multidrug resistant* yang meningkatkan tingkat risiko kematian pada pasien sepsis<sup>4</sup>. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan sensitivitas antibiotik terhadap luaran pasien sepsis di ruang intensive care unit (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021.

### Metode Penelitian

Desain penelitian yang ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Kriteria inklusi penelitian adalah seluruh pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2018, pasien yang mendapatkan monoterapi, rekam medis dan laporan pemeriksaan kultur yang lengkap. Kriteria eksklusi adalah diagnosa awal pasien masuk ICU bukan sepsis dan pasien yang dipulangkan atas kemauan sendiri atau permintaan keluarga sebelum sembuh. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling* dan analisis data menggunakan uji *chi square*.

### Hasil

Hasil pengumpulan data didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria ada 88 sampel. Distribusi karakteristik pasien sepsis

yang dirawat di ruang ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021, jumlah pasien sebanyak 45 (51,1%) laki-laki dan perempuan 43 (48,9%). Menurut usia, jumlah pasien balita yang didapatkan sebanyak 22 (25%), pasien anak-anak sebanyak 6 (6,8%), pasien remaja sebanyak 7 (8%), pasien dewasa sebanyak 15 (17%), dan pasien lansia sebanyak 38 (43,2%).

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien

Variabel	N	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	45	51,1
Perempuan	43	48,9
<b>Usia</b>		
Balita (0-5)	22	25
Anak-anak (5-11)	6	6,8
Remaja (12-25)	7	8
Dewasa (26-45)	15	17
Lansia (>46)	38	43,2
<b>Sumber Infeksi</b>		
Sistem pernafasan	25	28,4
Sistem kulit dan jaringan lunak	21	23,9
Sistem pencernaan	17	19,3
Tidak diketahui	15	17
Sistem urinaria	5	5,7
Sistem saraf	5	5,7
<b>Komorbid</b>		
Ada	45	51,1
Tidak ada	43	48,9
<b>Luaran Pasien</b>		
Sembuh	45	51,1
Meninggal	43	48,9

Karakteristik pasien berdasarkan sumber infeksi, didapatkan 21 (23,9%) pasien sepsis sumber infeksi berasal dari sistem kulit dan jaringan, 25 (28,4%) berasal dari sistem pernafasan, 17 (19,3%) berasal dari sistem pencernaan, 5 (5,7%) berasal dari sistem urinaria, 5 (5,7%) berasal sistem saraf, dan 15 (19,3%) lainnya sumber infeksi tidak diketahui. Menurut ada tidaknya komorbid, terdapat 43 (48,9%) pasien memiliki penyakit komorbid dan 53 (51,1%) pasien tidak memiliki komorbid. Pasien sepsis yang sembuh

berjumlah 45 (51,1%) pasien dan meninggal berjumlah 43 (48,9%) pasien.

Distribusi data profil antibiotik yang digunakan pada pasien sepsis di ICU RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek 2018-2021 menunjukkan data, antibiotik seftriakson merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan yaitu (36,4%), kemudian diikuti metronidazol (14,8%), sefotaksim (11,4%), sefoperazon (6,8%), meropenem (5,7%), gentamisin (4,5%), siprofloksasin, ampicilin, amikasin, dan seftazidim masing-masing sebanyak (3,4%), azitromisin (2,3%), serta sefiksim dan levofloksasin masing-masing sebanyak (1,1%).

**Tabel 2.** Profil Antibiotik

Variabel	N	%
<b>Nama Obat</b>		
Seftriakson	32	36,4
Metronidazol	13	14,8
Sefotaksim	10	11,4
Sefoperazon	6	6,8
Meropenem	5	5,7
Gentamisin	4	4,5
Siprofloksasin	3	3,4
Amikasin	3	3,4
Seftazidim	3	3,4
Ampisilin	3	3,4
Eritromisin	2	2,3
Azitromisin	2	2,3
Sefiksim	1	1,1
Levofloksasin	1	1,1
<b>Frekuensi</b>		
≤2 kali	58	65,9
>2 kali	30	34,1
<b>Lama Penggunaan</b>		
≤7 hari	67	76,1
>7 hari	21	23,9
<b>Sensitivitas</b>		
Sensitif	52	59,1
Resisten	36	40,9

Antibiotik yang diberikan dengan frekuensi pemberian antibiotik ≤2 sebanyak (65,9%) dan >2 sebanyak (34,1%). Sedangkan berdasarkan lama pemakaian antibiotik yang diberikan ≤7 hari sebanyak (76,1%) dan >7 hari (23,9%). Berdasarkan sensitivitas jumlah antibiotik yang sensitif sebanyak (59,1%) dan resisten sebanyak (40,9%).

Hasil analisis bivariat hubungan sensitivitas antibiotik dengan luaran pasien didapatkan data bahwa jumlah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik resisten yang berakhir meninggal sebanyak 24 (55,8%), sedangkan yang berakhir sembuh sebanyak 12 (26,7%).

**Tabel 3.** Hubungan Sensitivitas Antibiotik terhadap Luaran

Sensitivitas	Luaran Pasien				P	PR
	Meninggal		Sembuh			
	N	%	N	%		
<b>Sensitif</b>	24	55,8	12	26,7	0,0	1,8
<b>Resisten</b>	19	44,2	33	73,3	1	
<b>Total</b>	43	100	45	100		

Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sensitif yang berakhir meninggal sebanyak 19 (44,2%), sedangkan yang sembuh sebanyak 33 (73,3%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang sembuh adalah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik yang sensitif dan sebaliknya sebagian besar pasien yang meninggal adalah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik yang resisten.

Nilai p menunjukan 0,01 (<0,05) yang berarti  $H_0$  diterima, terdapat hubungan antara sensitivitas dengan luaran pasien sepsis. Hasil perhitungan nilai *prevalence risk* (PR)=1,8 menunjukkan bahwa antibiotik yang telah mengalami resistensi merupakan faktor risiko yang menyebabkan kematian, yakni pasien sepsis yang mendapatkan terapi antibiotik yang resisten berisiko meninggal 1,8 lebih besar dibandingkan pasien yang mendapatkan terapi antibiotik yang sensitif.

### Pembahasan

Karakteristik pasien sepsis berdasarkan jenis kelamin didapatkan data bahwa jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan jumlah pasien perempuan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Adani dkk., 2017; Ginting dkk., 2021; Nugraheni dkk., 2021 yang menunjukkan data bahwa jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan jumlah pasien perempuan<sup>3,6,7</sup>. Hal tersebut berkaitan dengan respon imun yang berbeda pada laki-

laki dan perempuan, perempuan memiliki jumlah TNF dan hormon estrogen yang lebih banyak yang berperan sebagai pertahanan adaptif<sup>8</sup>. Namun, pada beberapa penelitian lain menunjukkan hasil yang sebaliknya bahwa jumlah perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki<sup>2,9,10</sup>.

Menurut usia, pasien lansia, balita dan dewasa merupakan kelompok usia yang paling banyak ditemukan. Kejadian sepsis meningkat pada kelompok usia-tua, hal tersebut berkaitan dengan penurunan proses penuaan dan menurunnya sistem kekebalan tubuh manusia sehingga kejadian infeksi lebih mudah terjadi<sup>11</sup>. Penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek menunjukkan terdapat 123 kejadian sepsis neonatorum pada tahun 2015 dan di RSUD Sukadana Lampung Timur dilaporkan ada 55 kasus<sup>12,13</sup>. Perbedaan insidensi sepsis neonatorum dapat dipengaruhi oleh geografis, budaya, sosial-ekonomi, teknologi, serta perbedaan definisi dalam menegakkan diagnosis sepsis. Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian sepsis pada bayi, antara lain sistem imun yang belum matang, masalah kesehatan ibu dan janin selama masa kehamilan, kelahiran prematur, BBLR, skor APGAR yang rendah, serta faktor lingkungan<sup>14</sup>.

Infeksi pada sistem pernafasan merupakan sumber infeksi yang paling banyak menyebabkan sepsis. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain bahwa sumber infeksi sepsis yang paling ditemukan adalah infeksi pada sistem pernafasan dengan diagnosa pneumonia<sup>6,9,11,15</sup>. Hal tersebut terjadi akibat tindakan invasif seperti intubasi, trakeostomi, dan penggunaan ventilator<sup>2</sup>.

Penelitian ini menunjukkan data bahwa sebagian besar pasien memiliki penyakit penyerta, yaitu 45 pasien (51,1%). Pasien yang memiliki penyakit penyerta >2 memiliki angka kematian yang lebih tinggi<sup>16</sup>. Diabetes melitus merupakan penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini. Kondisi hiperglikemia dan hiperinsulinemia pada diabetes dapat memperparah kondisi pasien sepsis. Hal tersebut disebabkan terjadinya koagulopati akibat diabetes yang dapat berujung pada disfungsi organ<sup>17</sup>.

Distribusi luaran pasien sepsis pada penelitian didapatkan data, sebagian besar pasien berakhir dengan sembuh yaitu, sebanyak 45 (51,1%) pasien sedangkan pasien yang berakhir meninggal 43 pasien (48,9%). Angka mortalitas pada pasien sepsis lebih banyak terjadi pada kelompok usia lansia, karena berkaitan dengan melemahnya sistem imun akibat penurunan jumlah sel B dan sel T sehingga berkurangnya respon terhadap patogen penyebab infeksi<sup>11</sup>.

Antibiotik seftriakson merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan. Antibiotik seftriakson banyak digunakan karena keuntungannya, yaitu memiliki waktu paruh yang panjang dan tidak menstimulasi pelepasan LPS yang berperan dalam produksi mediator inflamasi, sehingga tidak memperparah kondisi penyakit<sup>18,19</sup>. Selain itu, karena seftriakson memiliki spektrum yang luas, seftriakson menjadi pilihan antibiotik yang digunakan sebagai terapi empiris setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Pemilihan jenis antibiotik juga didasarkan sumber infeksi yang menyebabkan sepsis.

Frekuensi pemberian antibiotik paling banyak diberikan  $\leq 2$  kali (65,9%). Frekuensi pemberian antibiotik didasarkan pada waktu paruh antibiotik, sehingga semakin lama waktu paruh suatu antibiotik maka semakin sedikit pemberiannya dalam satu hari. Selain itu, *concentration dependent*. dan *time dependent* kadar hambat minimal antibiotik juga menentukan terhadap frekuensi pemberian obat<sup>20</sup>.

Distribusi berdasarkan lama pemberian antibiotik paling banyak dengan durasi  $\leq 7$  hari (76,1%). Jenis terapi yang diberikan menentukan lamanya pemberian, terapi empiris sebaiknya hanya diberikan selama 48-72 jam kemudian dilanjutkan terapi definitif 7-10 hari. De-eskalasi antibiotik memberikan dampak terhadap singkatnya lama rawat inap, pengurangan risiko resistensi antibiotik, efek toksik, dan efek samping obat<sup>21</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan data bahwa 40,9% antibiotik telah mengalami resistensi. Penelitian yang dilakukan di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2016 menunjukkan hasil bahwa beberapa bakteri

telah resisten terhadap antibiotik yang dipakai<sup>22</sup>. Lama rawat yang berkepanjangan, pemberian antibiotik yang tidak tepat, terapi empiris yang lama, dan penggunaan yang tidak didahului uji sensitivitas menjadi penyebab meningkatnya resistensi antibiotik<sup>5</sup>.

Hasil analisis bivariat didapatkan nilai  $p=0,01$  ( $<0,05$ ) berarti  $H_0$  diterima, bahwa terdapat hubungan antara sensitivitas antibiotik dengan luaran pasien. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di Amerika Serikat menunjukkan hasil bahwa tingginya angka resistensi antibiotik golongan penisilin memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien sepsis lansia<sup>23</sup>. Selain itu, hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain pada tahun 2018-2019 di Amerika Serikat bahwa sepsis yang disebabkan oleh bakteri yang telah resisten terhadap terapi inisial pada hari pertama dan ke dua memiliki hubungan yang bermakna terhadap mortalitas pasien<sup>24</sup>. Pasien sepsis yang terinfeksi oleh bakteri gram negatif yang resisten terhadap regimen terapi inisial memiliki hubungan dengan mortalitas di rumah sakit<sup>25</sup>.

Kultur bakteri merupakan standar emas penegakan diagnosis sepsis serta sebagai acuan terapi definitif. Beberapa kendala selama proses kultur seperti kultur membutuhkan waktu yang lama, hasil yang didapatkan tidak sesuai, serta pengulangan kultur menjadi penyebab pemakaian antibiotik empiris lebih lama<sup>26</sup>. Waktu dan keakuratan selama kultur menentukan terhadap pemilihan obat dan keberhasilan terapi definitif. Namun, sebagian dari uji kultur didapatkan hasil negatif. Penelitian di Cina menyebutkan bahwa ada sekitar 30-60% sampel yang dikultur didapatkan hasil negatif dan sekitar 42% hasil negatif tersebut dikaitkan dengan infeksi oleh virus, sehingga beberapa terapi antibiotik tidak sesuai dengan hasil uji kultur<sup>27</sup>.

Penelitian di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda menilai terhadap kesesuaian terapi antibiotik pasien sepsis dengan hasil uji sensitivitas didapatkan hasil bahwa kesesuaian terapi antibiotik pada pasien sepsis sangat rendah yaitu 8,69%<sup>8</sup>. Terapi

antibiotik dengan nilai sensitivitas rendah memberikan beberapa dampak negatif, yaitu meningkatkan risiko kematian, perpanjangan durasi penyakit, dan lama rawat inap<sup>28</sup>. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik empiris yang tidak tepat mempengaruhi terhadap angka mortalitas<sup>29</sup>. Ketepatan pemilihan antibiotik dapat memperlambat progres penyakit dan tingkat keparahannya sehingga dapat memberikan target terapi yang maksimal<sup>19</sup>.

Meskipun terdapat hubungan bermakna sensitivitas antibiotik dengan luaran pasien, beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi terhadap luaran pasien seperti terapi empiris satu antibiotik, administrasi antibiotik pertama lebih dari 6 jam setelah diagnosis, dosis obat, skor SOFA  $>8$ , skor *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) II, infeksi yang disebabkan patogen MDR, riwayat kanker, jumlah gagal organ, usia, penggunaan ventilasi mekanik, dan vasopresor<sup>4,16,30</sup>.

## Simpulan

Terdapat hubungan sensitivitas antibiotik terhadap luaran pasien sepsis di ruang *intensive care unit* (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021 dengan nilai  $p=0,01$ .

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions; 2020.
2. Nainggolan JJ, Kumaat LT, Laihad ML. Gambaran sumber terjadinya infeksi pada penderita sepsis dan syok septik di ICU RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado periode Agustus 2016 sampai dengan September 2017. *Jurnal e-Clinic*. 2017;5(2):300-304.
3. Adani SD, Zulfariansyah A, Santoso PTR. Quality assessment of antibiotic prescription for sepsis treatment in intensive care unit at top referral hospital in West Java, Indonesia. *Althea Medical Journal*. 2017;4(2):286-92.

4. Busani S, Serafini G, Mantovani E, Venturelli C, Giannella M, Viale P dkk. Mortality in patients with septic shock by multidrug resistant bacteria: risk factors and impact of sepsis treatments. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019;34(10):48-54.
5. Ladyani F, Zahra M. Analisis pola kuman dan pola resistensi pada hasil pemeriksaan kultur resistensi di laboratorium patologi klinik rumah sakit Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Juli 2016. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 2018;5(2):77-88.
6. Ginting F, Sugianli AK, Barimbing M, Ginting N, Mardianto M, Kusumawati R, dkk. Appropriateness of diagnosis and antibiotic use in sepsis patients admitted to a tertiary hospital in Indonesia. *Postgraduate Medicine*. 2021;133(6):674-79.
7. Nugraheni AY, Utami MSP, Saputro AY. Evaluasi ketepatan antibiotik pada pasien sepsis. *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*. 2021;18(2): 194-207.
8. Astutik AW, Annisa N, Rusli R, Ibrahim A. Kajian kesesuaian pemilihan antibiotik empiris pada pasien sepsis di instalasi rawat inap RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences; 23-24 April 2017; Samarinda: Universitas Mulawarman;2017*.
9. Suwondo V, Jatmiko H, Hendrianingtyas M. Karakteristik dasar pasien sepsis yang meninggal di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 1 Januari-31 Desember 2014. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2015;4(4):1586-96.
10. Jannah SN, Arfijanto MV, Rusli M, Widodo AD. Sepsis: Antibiotic resistances of gram-positive and gram-negative bacterial in a tertiary care hospital. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*. 2021;12(1):29-37.
11. Tambajong RN, Lalenoh DC, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof . Dr . R . D .Kandou Bagian Anestesi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran pada tahun 1991. *Jurnal e-Clinic*. 2016;4(1): 452-57.
12. Azzahroh P, Utami WE. Hubungan BBLR dengan kejadian sepsis neonatorum di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015. *Jurnal Ilmu dan Budaya, Edisi Khusus Fakultas Ilmu Kesehatan*. 2015;40(57):6609-16.
13. Sulanto A, Mandala Z, Doriska S. Faktor-faktor yang mempengaruhi kematian bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR) di bagian perinatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 2017;4(3):198-206.
14. Kardana IM. Incidence and factors associated with mortality of neonatal sepsis. *Paediatrica Indonesian*. 2011;51(3):144-8.
15. Vivianni A, Farhanah N. Faktor-faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2016;5(4):504-17.
16. Katu S, Suwarto S, Pohan HT, Abdullah M. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi antibiotik empirik pada pasien sepsis berat dan syok sepsis di bangsal rawat inap penyakit dalam rumah sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2015;2(2):96-106.
17. Gunawan B, Pangalila F, Ludong M. Hubungan tingkat keparahan sepsis dengan diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol menggunakan parameter Hba1cdi Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Barat periode 2015-2017. *Tarumanagara Medical Journal*. 2019;1(2):277-290.
18. Lestari DA, Wijaya V, Kuncoro H. Karakteristik dan penggunaan antibiotik pasien sepsis di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie periode 2017. *Proceeding of the 7th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences;12–13 Mei 2018; Samarinda: Universitas Mulawarman; 2018*.
19. Ramita GR, Gama SI, Ramadhan AM. Hubungan ketepatan pemilihan antibiotik empiris dengan outcome terapi pada pasien sepsis di instalasi rawat inap

- beberapa rumah sakit. Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences 8th; 20-21 November 2018. Samarinda: Universitas Mulawarman; 2018.
20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Modul Penggunaan Obat Rasional; 2011.
  21. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C dkk. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine.* 2021;47(11):1181-1247.
  22. Hidayat H. Analisis pola kuman dan pola resistensi antibiotik di ruang ICU dan ruang perinatologi rumah sakit umum daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2013. *Jurnal Medika Malahayati.* 2016;3(1):1-14.
  23. Goldstein E, Lipsitch M. The relation between prescribing of different antibiotics and rates of mortality with sepsis in US adults. *BMC Infectious Diseases.* 2020; 20(1):1-8.
  24. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D dkk. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Network Open.* 2020;3(4):1-15.
  25. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM dkk. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *Journal of Hospital Medicine.* 2011;6(7):405-10.
  26. Kereh T, Wilar R, Tatura SN. Analisis penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum di neonatal intensive care unit RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic.* 2020;8(1):21-6.
  27. Qu X, Wang S, Qu Y, Wang H, Ye X, Tang L, dkk. 2022. Antimicrobial susceptibility characteristics and risk factors associated with adult sepsis in Wenzhou, China. *Infection and Drug Resistance.* 2022;15. 915-24.
  28. Gatera VA, Muhtadi A, Halimah E, Prasetyo. Hubungan pola sensitivitas bakteri pada penggunaan antibiotik empirik terhadap pencapaian clinical outcome pasien pneumonia anak. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia.* 2014;3(4):127-34.
  29. Pradipta IV, Sodik DC, Lestari K, Parwati I, Halimah E, Diantini A, dkk. Antibiotic resistance in sepsis patients: evaluation and recommendation of antibiotic use. *North American Journal of Medical Sciences.* 2013;5(6):344-52.
  30. Palomba H, Correa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein Journal.* 2015;13(3):357-63.