

**SKRIPSI**

**DISTRIBUSI JENIS BAKTERI DAN HASIL SENSITIVITAS  
ANTIBIOTIK BERDASARKAN HASIL KULTUR DARAH  
PADA PASIEN SEPSIS DI ICU RSMH  
TAHUN 2022 – 2023**



**PUTRI MEILISA SARAGIH  
04011282126098**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

# **SKRIPSI**

## **DISTRIBUSI JENIS BAKTERI DAN HASIL SENSITIVITAS ANTIBIOTIK BERDASARKAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI ICU RSMH TAHUN 2022 – 2023**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran (S.Ked)**



**PUTRI MEILISA SARAGIH  
04011282126098**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

## HALAMAN PENGESAHAN

### DISTRIBUSI JENIS BAKTERI DAN HASIL SENSITIVITAS ANTIBIOTIK BERDASARKAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI ICU RSMH TAHUN 2022 – 2023

#### LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran Universitas Sriwijaya

Oleh:

**Putri Meilisa Saragih**  
04011282126098

Palembang, 6 Desember 2024  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Maveng Indah Lestari, Sp.An-TL, Subsp. TI(K)  
NIP. 198509252010122005



Pembimbing II

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed  
NIP. 199312262022032012



Penguji I

dr. H. Zulkipli, Sp.An-TL, Subsp. TI(K), M.Kes. MARS  
NIP. 196503301995031001



Penguji II

dr. Rizka Zenarta, M.Biomed  
NIP. 199009042015104201



Mengetahui,

Koordinator Program Studi Wakil Dekan I



Dr. dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KG, M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Distribusi Jenis Bakteri dan Hasil Sensitivitas Antibiotik berdasarkan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis di ICU RSMH Tahun 2022 – 2023” telah dipertahankan di hadapan Tim penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Desember 2024.

Palembang, 6 Desember 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

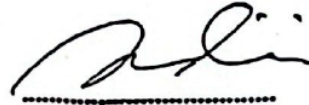
Pembimbing I

dr. Mayang Indah Lestari, Sp.An-TL, Subsp. TIKO  
NIP. 198509252010122005



Pembimbing II

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed  
NIP. 199312262022032012



Penguji I

dr. H. Zulkifli, Sp.An-TL, Subsp. TIKO, M.Kes, MARS  
NIP. 196503301995031001



Penguji II

dr. Riina Zanaria, M.Biomed  
NIP. 199009042015104201



Mengetahui,  
Koordinator Program Studi

Wakil Dekan I



Dr. dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putri Meilisa Saragih

NIM : 04011282126098

Judul : Distribusi Jenis Bakteri dan Hasil Sensitivitas Antibiotik berdasarkan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis di ICU RSMH Tahun 2022 – 2023

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi oleh pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 6 Desember 2024



(Putri Meilisa Saragih)

## ABSTRAK

### DISTRIBUSI JENIS BAKTERI DAN HASIL SENSITIVITAS ANTIBIOTIK BERDASARKAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI ICU RSMH TAHUN 2022 – 2023

Sepsis adalah kondisi mengancam jiwa ketika terjadi disfungsi organ yang diakibatkan oleh kegagalan respon imun tubuh saat adanya infeksi dan menjadi ancaman kesehatan global, terutama pada negara menengah ke bawah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola distribusi jenis bakteri dan sensitivitas terhadap antibiotik pada kultur darah pasien sepsis.

Penelitian ini menggunakan desain studi deskriptif retrospektif untuk mengetahui distribusi jenis bakteri dan hasil sensitivitas antibiotik berdasarkan hasil kultur darah pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang dengan sampel sebanyak 14 sampel.

Sebagian besar pasien sepsis di ICU RSMH berada pada kelompok usia dewasa dan pre-lansia dan persebaran jenis kelamin yang sama antara pria dan wanita. Komorbiditas yang paling sering ditemui adalah diabetes (42,9%) dengan median lama perawatan pasien selama 5,5 hari. Bakteri gram-positif yang banyak ditemui adalah kelompok bakteri *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) sedangkan bakteri gram-negatif yang ditemukan adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae*, dan *Acinetobacter baumannii*. Antibiotik linezolid, nitrofurantoin, dan vankomisin menunjukkan sensitivitas paling tinggi terhadap bakteri gram-positif sedangkan antibiotik amikasin, ertapenem, gentamisin, meropenem, nitrofurantoin, piperasilin-tazobaktam, dan sulfametoksazol-trimethoprim adalah beberapa antibiotik yang sensitif terhadap bakteri gram-negatif. Selain itu, antibiotik tigesiklin ditemukan sensitif untuk kedua jenis bakteri. Antibiotik golongan penisilin memiliki resistansi paling tinggi terhadap gram-positif. ESBL dan MRSA merupakan kelompok MDRO yang ditemukan pada penelitian ini.

Bakteri penyebab sepsis terbanyak adalah *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) dan *Escherichia coli*, dengan antibiotik linezolid, nitrofurantoin, vankomisin paling sensitif untuk bakteri gram-positif.

**Kata Kunci:** Kultur Darah, Distribusi Bakteri, Sensitivitas Antibiotik, Sepsis

## ABSTRACT

### BACTERIAL DISTRIBUTION AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY ON BLOOD CULTURE IN SEPSIS PATIENTS AT RSMH ICU IN 2022 – 2023

Sepsis is a life-threatening condition that occurs when the body's immune system fails to respond properly to an infection, leading to organ dysfunction. It remains a significant global health issue, particularly in low- and middle-income countries. This study aimed to examine the distribution of bacterial types and their antibiotic sensitivity patterns in blood cultures from sepsis patients.

Using a retrospective descriptive design, we analyzed blood culture data from sepsis patients treated in the ICU at RSMH Palembang. A total of 14 samples were included in this study.

The majority of sepsis patients were adults or pre-elderly, with an equal distribution of men and women. Diabetes was the most common comorbidity, seen in 42.9% of cases, and the median length of stay in the hospital was 5.5 days. Among the Gram-positive bacteria, *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) were the most frequently identified, while *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii* were the dominant Gram-negative bacteria.

Linezolid, nitrofurantoin, and vancomycin were the most effective antibiotics against gram-positive bacteria, while amikacin, ertapenem, gentamicin, meropenem, nitrofurantoin, piperacillin-tazobactam, and sulfamethoxazole-trimethoprim showed good sensitivity against gram-negative bacteria. Interestingly, tigecycline was found to be effective against both gram-positive and gram-negative bacteria. Penicillin-class antibiotics displayed the highest resistance against Gram-positive bacteria. Additionally, this study identified Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL) producing bacteria and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as multidrug-resistant organisms (MDROs).

In conclusion, *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) and *Escherichia coli* were the most common bacteria causing sepsis in this sample. Linezolid, nitrofurantoin, and vancomycin were the most effective antibiotics for Gram-positive infections.

**Keywords:** Antibiotic Sensitivity, Bacterial Distribution, Blood Culture, Sepsis

## RINGKASAN

DISTRIBUSI JENIS BAKTERI DAN HASIL SENSITIVITAS ANTIBIOTIK BERDASARKAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DI ICU RSMH TAHUN 2022 – 2023

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 6 Desember 2024

Putri Meilisa Saragih; dibimbing oleh dr. Mayang Indah Lestari, Sp.An-TI, Subsp. TI(K) dan dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxi + 107 halaman, 14 tabel, 14 gambar, 7 lampiran

Sepsis adalah kondisi yang mengancam jiwa akibat disfungsi organ karena respon imun tubuh yang tidak memadai terhadap infeksi. Kondisi ini menjadi tantangan kesehatan global, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah, karena keterbatasan sumber daya dan tingginya angka kematian. Penelitian ini bertujuan untuk memahami distribusi jenis bakteri serta pola sensitivitas antibiotik berdasarkan hasil kultur darah pasien sepsis di ICU Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang selama tahun 2022 – 2023. Temuan ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk pengelolaan sepsis dan penggunaan antibiotik yang lebih efektif.

Penelitian dilakukan menggunakan desain deskriptif retrospektif dengan data yang diambil dari rekam medis. Sebanyak 14 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dianalisis melalui metode *total sampling*. Fokus penelitian adalah mengidentifikasi jenis bakteri yang ditemukan dan pola sensitivitasnya terhadap berbagai jenis antibiotik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien sepsis berusia < 60 tahun ke atas dengan persebaran jenis kelamin antara pria dan wanita berjumlah sama. Diabetes merupakan komorbiditas paling umum yang ditemukan pada 42,9% pasien. Median lama perawatan pasien dirawat di ICU selama 5,5 hari, yang menggambarkan kebutuhan perawatan intensif untuk kondisi ini.

Dari analisis, kelompok bakteri *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) menjadi bakteri gram-positif yang paling dominan menyebabkan sepsis sedangkan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri gram-negatif yang ditemukan pada penelitian. Temuan ini menegaskan beragamnya jenis bakteri penyebab sepsis, sehingga penting untuk memberikan pengobatan yang sesuai dengan jenis bakteri spesifik. Berdasarkan uji sensitivitas antibiotik, linezolid, nitrofurantoin, dan vankomisin sangat efektif melawan bakteri gram-positif, sedangkan antibiotik amikasin, ertapenem, gentamisin, meropenem, nitrofurantoin, piperasilin-tazobaktam, dan sulfametoksazol/trimethoprim adalah beberapa antibiotik yang sensitif terhadap bakteri gram-negatif. Selain itu, antibiotik tigesiklin ditemukan sensitif untuk kedua



jenis bakteri. Antibiotik golongan  $\beta$ -laktam kelas penisilin menunjukkan tingkat resistansi tertinggi terhadap bakteri gram-positif.

Penelitian ini juga menemukan prevalensi organisme resisten terhadap mutli obat (MDRO). *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) dan *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah MDRO yang terdeteksi.

Kesimpulannya, bakteri utama penyebab sepsis adalah *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) dan *Escherichia coli*. Antibiotik yang paling efektif untuk kedua jenis bakteri gram-positif dan bakteri gram-negatif adalah tigesiklin. Namun, tingginya resistansi terhadap antibiotik tertentu menekankan pentingnya program pengelolaan antibiotik, pemantauan resistansi secara rutin, dan peningkatan upaya pencegahan infeksi.

Penelitian ini menyoroti pentingnya terapi yang spesifik untuk meningkatkan hasil perawatan pasien sepsis. Diagnosis yang cepat, penggunaan antibiotik yang tepat, dan langkah pencegahan infeksi adalah hal mendesak untuk mengurangi dampak sepsis, khususnya di wilayah dengan sumber daya terbatas yang lebih rentan terhadap beban penyakit ini.

**Kata Kunci:** Kultur Darah, Distribusi Bakteri, Sensitivitas Antibiotik, Sepsis

## SUMMARY

### BACTERIAL DISTRIBUTION AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY ON BLOOD CULTURE IN SEPSIS PATIENTS AT RSMH ICU IN 2022 – 2023

Scientific paper in the form of a thesis, December 6, 2024

Putri Meilisa Saragih; supervised by dr. Mayang Indah Lestari, Sp.An-TI, Subsp. TI(K) dan dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed

Medical education study program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxi + 107 pages, 14 tables, 14 figures, 7 attachments

Sepsis is a life-threatening condition that occurs when the body's immune system fails to respond adequately to an infection, leading to organ dysfunction. It remains a major global health challenge, particularly in low- and middle-income countries, where limited resources and high mortality rates make it even more difficult to manage. This study aimed to explore the distribution of bacteria and patterns of antibiotic sensitivity based on blood culture results from sepsis patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Dr. Mohammad Hoesin Hospital (RSMH) Palembang between 2022 and 2023. The findings are expected to provide a basis for improving sepsis management and ensuring more effective antibiotic use.

Using a retrospective descriptive design, this study collected data from patient medical records. A total of 14 sepsis patients meeting specific criteria were included through total sampling. The focus was on identifying the bacterial species present and their sensitivity to various antibiotics.

The results revealed that most sepsis patients were under 60 years old, with an equal number of men and women. Diabetes was the most common comorbidity, affecting 42.9% of patients. The median ICU stay was 5.5 days, reflecting the critical need for intensive care in managing sepsis.

The analysis showed that *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) were the most frequently identified Gram-positive bacteria, while *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii* were the predominant Gram-negative bacteria. These findings emphasize the diverse range of bacteria responsible for sepsis, highlighting the importance of tailoring treatment to the specific bacteria involved.

Antibiotic sensitivity testing revealed that linezolid, nitrofurantoin, and vancomycin were highly effective against gram-positive bacteria. For gram-negative bacteria, amikacin, ertapenem, gentamicin, meropenem, nitrofurantoin, piperacillin-tazobactam, and sulfamethoxazole/trimethoprim showed good effectiveness. Interestingly, tigecycline was found to work well against both gram-positive and gram-negative bacteria. Penicillin-class antibiotics showed the highest resistance rates against Gram-positive bacteria.

The study also identified multidrug-resistant organisms (MDROs), including Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producing bacteria and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

In summary, the leading bacteria causing sepsis were *Coagulase-negative Staphylococci* (CoNS) and *Escherichia coli*. Tigecycline proved to be the most effective antibiotic for both Gram-positive and Gram-negative bacteria. However, the high levels of antibiotic resistance observed underscore the urgent need for better antibiotic management programs, regular monitoring of resistance patterns, and stronger infection prevention measures.

This study highlights the critical importance of personalized treatment strategies for sepsis patients. Rapid diagnosis, appropriate antibiotic therapy, and effective infection prevention efforts are essential to improving patient outcomes, especially in resource-limited settings where the burden of sepsis remains high.

**Keywords:** Antibiotic Sensitivity, Bacterial Distribution, Blood Culture, Sepsis

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan usulan penelitian skripsi dengan judul “Distribusi Jenis Bakteri dan Hasil Sensitivitas Antibiotik Berdasarkan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis di ICU RSMH Tahun 2022 – 2023” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Saya menyadari bahwa penyusunan proposal ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menghaturkan terima kasih kepada:

1. Yang terhormat dr. Mayang Indah Lestari, Sp.An-TI, Subsp. TI(K) dan dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, ilmu, kritik, dan saran selama penyusunan proposal ini.
2. Yang terhormat dr. H. Zulkifli, Sp.An-TI. Subsp. TI(K), M.Kes, MARS dan dr. Rima Zanaria, M. Biomed selaku penguji telah memberi masukan dan arahan agar proposal ini menjadi semakin baik.
3. Kedua orang tua serta saudara-saudari penulis: Bapak, Mama, Kakak Hanna, Kakak Elsa, Kakak Enjel, Tesa, dan Given yang selalu memberikan doa dan dukungan untuk kemudahan dalam segala urusan saya.
4. Sahabat penulis: Rosalie, Rizqi, Mutiara, Sandrina, Farhan, Tasiwani, Tiara, Zara, Ibnoe, Richard, Yohana, Pena, Nirma, Tesalonika, Michelle, Madeline, Kartika, dan Elona yang selalu mendukung dan menemani penulis sampai penyusunan skripsi ini.

Saya menyadari adanya kekurangan dari penelitian ini karena keterbatasan dan kekurangan yang saya miliki. Oleh karena itu, saya terbuka akan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan di masa yang akan datang.

Palembang, 6 Desember 2024



Putri Meilisa Saragih

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putri Meilisa Saragih

NIM : 04011282126098

Judul : Distribusi Jenis Bakteri dan Hasil Sensitivitas Antibiotik berdasarkan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis di ICU RSMH Tahun 2022 – 2023

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.

Palembang, 6 Desember 2024



Putri Meilisa Saragih

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
SKRIPSI .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT .....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY .....	x
KATA PENGANTAR .....	xii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR GAMBAR .....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
DAFTAR ISTILAH .....	xxi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Kebijakan.....	4
1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Antibiotik .....	5
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Antibiotik .....	5
2.1.2 Prinsip Penggunaan terapi Antibiotik Empirik dan Definitif.....	6

2.1.3 Golongan Antibiotik berdasarkan Mekanisme Kerja.....	6
2.2 Resistansi Antibiotik.....	14
2.2.1 Definisi .....	14
2.2.2 Epidemiologi.....	15
2.2.3 Klasifikasi .....	16
2.2.4 <i>Multidrug-Resistant Organisms</i> (MDRO) .....	16
2.2.5 Mekanisme Resistansi Antibiotik .....	17
2.2.6 Uji Sensitivitas Antibiotik.....	19
2.3 Sepsis .....	23
2.3.1 Definisi .....	23
2.3.2 Epidemiologi.....	24
2.3.3 Etiologi .....	26
2.3.4 Faktor Risiko .....	27
2.3.5 Patogenesis dan Patofisiologi .....	27
2.3.6 Manifestasi Klinis .....	28
2.3.7 Diagnosis .....	28
2.3.8 Tatalaksana.....	30
2.3.9 Komplikasi.....	32
2.4 <i>Intensive Care Unit</i> (ICU) .....	33
2.4.1 Definisi .....	33
2.4.2 Klasifikasi .....	33
2.4.3 Penggunaan antibiotik di ICU .....	34
2.5 Kerangka Teori.....	36
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>37</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	37
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	37
3.3 Populasi dan Sampel.....	37
3.3.1 Populasi.....	37
3.3.2 Sampel .....	37
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	39
3.4 Variabel Penelitian .....	39
3.5 Definisi Operasional .....	40
3.6 Cara Pengumpulan Data .....	44
3.7 Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	44
3.7.1 Rencana Pengolahan.....	44
3.7.2 Analisis Data .....	44
3.8 Alur Kerja Penelitian .....	45
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>46</b>
4.1 Hasil.....	46

4.1.1 Karakteristik pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	47
4.1.2 Distribusi jenis bakteri penyebab sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	49
4.1.3 Pola sensitivitas bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	50
4.1.4 Pola resistansi bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	54
4.1.5 Profil resistansi antibiotik pada pasien sepsis ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	58
4.1.6 Distribusi MDRO pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	59
4.2 Pembahasan .....	59
4.2.1 Karakteristik pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	59
4.2.2 Distribusi bakteri penyebab sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	62
4.2.3 Pola sensitivitas bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	64
4.2.4 Pola resistansi bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	65
4.2.5 Profil resistansi antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	66
4.2.6 Distribusi MDRO pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	67
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	68
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.1 Kesimpulan .....	69
5.2 Saran .....	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN .....	78
BIODATA .....	107



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
2.1. Klasifikasi antibiotik.....	5
2.2. Golongan dan jenis antibiotik berdasarkan lokasi sasaran mekanisme kerja antibiotik.....	14
2.3. Distribusi bakteri penyebab sepsis di RSMH tahun 2017 – 2018 .....	26
2.4. Faktor risiko sepsis .....	27
2.5. Skor <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA) .....	29
2.6. Pilihan regimen antibiotik untuk terapi empirik.....	31
2.7. Jenis dan dosis antibiotik yang digunakan di ICU pada umumnya.....	34
3.1. Definisi Operasional .....	40
4.1. Karakteristik pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 ....	48
4.2. Distribusi jenis bakteri penyebab sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	49
4.3. Pola sensitivitas bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023.....	51
4.4. Pola resistansi bakteri terhadap antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023.....	55
4.5. Profil resistansi antibiotik pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	59
4.6. Distribusi MDRO pada pasien sepsis di ICU RSMH Palembang tahun 2022 – 2023 .....	59

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
2.1. Mekanisme kerja $\beta$ -laktam (1) dan glikopeptida (2) .....	7
2.2. Mekanisme kerja lipopeptida (daptomisin) .....	8
2.3. Mekanisme kerja polimiksin .....	9
2.4. Mekanisme kerja kuinolon pada bakteri gram-negatif dan bakteri gram-positif .....	10
2.5. Mekanisme kerja rifamisin .....	11
2.6. Mekanisme kerja tetrasiklin dan aminoglikosida .....	12
2.7. Mekanisme kerja makrolida dan linkosamida .....	13
2.8. Mekanisme kerja sulfonamida dan trimetoprim .....	13
2.9. Metode difusi dengan <i>Kirby-Bauer disc diffusion</i> .....	21
2.10. Metode dilusi untuk menentukan MIC .....	22
2.11. Alat VITEK-2 .....	23
2.12. Kerangka teori .....	36
3.1. Alur kerja penelitian .....	45
4.1. Rincian jumlah sampel penelitian .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Lampiran formulir data penelitian .....	78
2. Hasil Analisis Data Menggunakan SPSS.....	82
3. Sertifikat Kelayakan Etik.....	102
4. Surat Izin Penelitian.....	103
5. Surat Selesai Penelitian.....	103
6. Lembar Konsultasi Skripsi .....	105
7. Hasil Turnitin .....	106

## DAFTAR SINGKATAN

ABC	: ATP-binding cassette superfamily
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AST	: Antimicrobial Susceptibility Testing
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CAMs	: Cell adhesion molecules
CCI	: Charlson Comorbidity Index
CR	: Carbapenem resistance
CRAB	: Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRBSI	: Catheter-related Bloodstream Infection
CRE	: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
CRPA	: Carbapenem resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DHFR	: Dihydrofolate-reductase
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Melitus
ESBL	: Extended-spectrum $\beta$ -lactamase
ESCR	: Extended-spectrum cephalosporin resistance
FQR	: Fluoroquinolone resistance
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ICU	: Intensive Care Unit
IV	: Intravena
MATE	: The multidrug and toxic compound extrusion family
MDR	: Multidrug-resistant
MDRO	: Multidrug-resistant organisms
MFS	: Major facilitator superfamily
MIC	: Minimum inhibitory concentration
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRCoNS	: Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci
MRSA	: Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
PACE	: Proteobacterial antimicrobial compound efflux
PBP	: Penicillin-binding proteins
PDR	: Pandrug-resistant
RNAP	: RNA polimerase
RND	: The resistance nodulation division family
RSMH	: RS Mohammad Hoesin
SMR	: Small multidrug resistance family
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
VRE	: Vancomycin-resistant Enterococcus
VRSA	: Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
XDR	: Extensively drug-resistant
ZOI	: Zona inhibisi

## DAFTAR ISTILAH

- Aminoacyl-tRNA : Molekul dalam proses translasi protein
- Kolorimetri : Metode perbandingan menggunakan perbedaan warna
- Sistem *efflux* : Pemompaan zat terlarut keluar dari sel
- Timidin : Prekursor nukleotida jalur alternatif
- Turbidimetri : Pengukuran kekeruhan larutan akibat adanya partikel padat yang disinari cahaya
- VITEK-2 Compact : Sistem identifikasi mikroba otomatis oleh bioMerieux

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Sepsis menjadi ancaman kesehatan global, terutama pada negara menengah ke bawah, akibat tingginya insiden sepsis dan mortalitas akibat sepsis.<sup>1</sup> Sepsis atau Sepsis-3, sebagaimana dijelaskan pada definisi sepsis terbaru yang dikeluarkan pada tahun 2016, adalah kondisi mengancam jiwa ketika terjadi disfungsi organ yang diakibatkan oleh kegagalan respon imun tubuh saat adanya infeksi.<sup>2</sup> Suatu studi pada tahun 2020 yang menganalisis beban sepsis secara global dalam periode tahun 1990 – 2017 menunjukkan insidens sepsis sebanyak 48,9 juta kasus dan 11 juta kasus diantaranya berkaitan dengan kematian.<sup>3</sup> Kasus sepsis di ICU mengalami peningkatan dalam satu dekade ke belakang yaitu sebanyak 276 kasus per 100.000 pasien yang berisiko mengalami kematian dalam setahun dan linear dengan persentase mortalitas pasien sepsis yang dirawat di RS yaitu sebanyak 46%.<sup>1</sup>

Infeksi adalah penyebab paling utama berkembangnya kondisi sepsis.<sup>1</sup> Pedoman Internasional untuk Penatalaksanaan Sepsis dan Syok Septik, *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2021, merekomendasikan pemberian antibiotik empirik harus diberikan dalam waktu 1 jam setelah didapatkan risiko tinggi terjadinya syok sepsis atau sepsis pada pasien kritis di ICU.<sup>4</sup> Penggunaan antibiotik spektrum luas sebagai terapi antibiotik empirik pada pasien sepsis berkontribusi dalam menyebabkan resistansi antibiotik.<sup>1</sup> Kegagalan dalam terapi antibiotik berhubungan erat dengan tingginya insidensi resistansi antibiotik sehingga terapi antibiotik yang diberikan tidak lagi adekuat untuk menangani suatu infeksi bakteri. Resistansi antibiotik terjadi ketika bakteri bermutasi dan beradaptasi sehingga antibiotik yang digunakan sebagai terapi menjadi inefektif. Pada abad ke-21, resistansi antibiotik menjadi penyebab 100.000 kematian setiap tahun dan menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat.<sup>5-7</sup> Menurut data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2019, terdapat lebih dari 2 juta kasus resistansi

antibiotik di Amerika Serikat dan setiap tahunnya sebanyak lebih dari 35.000 kasus menyebabkan kematian.<sup>8</sup> Data tingkat resistansi antibiotik di Indonesia dalam *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) 2019* menunjukkan adanya peningkatan pada beberapa bakteri gram-negatif seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, serta pada antibiotik karbapenem, fluorokuinolon, dan sefalosporin generasi III. Peningkatan ini menunjukkan bahwa Indonesia masih memiliki tingkat resistansi antibiotik yang tinggi bersama dengan negara Asia Tenggara lainnya seperti India dan Bangladesh.<sup>9</sup>

Identifikasi bakteri penyebab infeksi yang cepat dan akurat serta uji sensitivitas yang tepat menjadi kunci dalam pemberian terapi antibiotik yang efektif.<sup>10</sup> Pemilihan regimen terapi antibiotik bergantung pada banyak faktor seperti distribusi bakteri di suatu wilayah, pola sensitivitas bakteri terhadap antibiotik, dan manifestasi klinis serta faktor risiko pada masing-masing pasien. Oleh sebab itu, terapi antibiotik empiris harus didasarkan dengan data epidemiologi bakteri di suatu wilayah dan pola sensitivitasnya terhadap antibiotik untuk memaksimalkan efektivitas antibiotik.<sup>11</sup> Rendahnya pemanfaatan kultur darah dapat menjadi penyebab ketidakjelasan data sensitivitas antibiotik sehingga pemanfaatan kultur darah penting untuk dilakukan seiring meningkatnya kasus resistansi antibiotik di Indonesia. Kultur darah dapat digunakan untuk mengidentifikasi organisme patogen penyebab infeksi dan data hasil kultur darah serta uji sensitivitas antibiotik yang dikumpulkan dapat digunakan sebagai panduan dalam memilih regimen terapi antibiotik.<sup>12</sup>

Penelitian yang dilakukan sebelumnya pada Januari 2019 – April 2022 di ICU RS Dr. Soetomo Surabaya dengan tujuan untuk mengidentifikasi profil bakteri dan pola sensitivitas terhadap antimikroba pada spesimen darah mendapatkan data jenis bakteri gram-positif yang paling banyak adalah *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS), *Enterococcus spp.*, dan *Staphylococcus aureus* dengan antimikroba yang sensitif terhadap bakteri gram-positif adalah linezolid dan vankomisin sedangkan jenis bakteri gram-negatif yang paling banyak adalah *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa* dengan imipenem, meropenem, dan amikasin sebagai antimikroba yang sensitif terhadap bakteri gram-

negatif.<sup>13</sup> Penelitian serupa yang dilakukan pada tahun 2020 tentang gambaran pola kuman dan kepekaan antibiotik dari hasil kultur darah pasien sepsis di RSMH dalam periode 2017 – 2018 menunjukkan distribusi bakteri gram-positif seperti *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus haemolyticus* lebih banyak dibandingkan bakteri gram-negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* dengan antibiotik amikacin sebagai antibiotik paling sensitif terhadap kedua jenis bakteri.<sup>14</sup>

Persebaran jenis bakteri dan pola sensitivitas terhadap antibiotik dapat berbeda-beda antara satu rumah sakit dengan rumah sakit lainnya serta dapat berbeda pula antara satu periode dengan periode lainnya pada ICU di dalam rumah sakit yang sama.<sup>13</sup> Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui distribusi bakteri dan sensitivitasnya terhadap antibiotik berdasarkan hasil kultur darah di ICU sehingga diharapkan dapat memberikan pilihan regimen terapi antibiotik yang efektif dan adekuat dalam menangani kasus sepsis pada pasien yang dirawat di ICU RSMH Palembang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pola distribusi jenis bakteri dan sensitivitas terhadap antibiotik pada sampel kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pola distribusi jenis bakteri dan sensitivitas terhadap antibiotik pada kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien sepsis di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.
2. Mengetahui distribusi jenis bakteri pada kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH pada tahun 2022 – 2023.



3. Mengetahui sensitivitas bakteri terhadap antibiotik berdasarkan kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.
4. Mengetahui angka kejadian resistansi bakteri terhadap antibiotik berdasarkan kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Diharapkan hasil penelitian ini akan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai distribusi jenis bakteri dan sensitivitas antibiotik pada kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.

##### **1.4.2 Manfaat Kebijakan**

Diharapkan hasil penelitian ini akan dapat menjadi bahan evaluasi terhadap pelayanan dalam memilih regimen terapi antibiotik yang tepat sehingga dapat menurunkan angka kejadian sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.

##### **1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai distribusi jenis bakteri dan sensitivitas antibiotik pada kultur darah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSMH Palembang pada tahun 2022 – 2023.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps and Future Directions. Geneva; 2020.
2. Srzić I, Adam VN, Pejak DT. Sepsis Definition: What's New In The Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat.* 2022;61(1):67–72.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200–11.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;47(11):1181–247.
5. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–55.
6. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit JF, Micek ST, Michelson AP, et al. Timing of Antibiotic Therapy in the ICU. *Crit Care Med.* 2021;25(1):360.
7. Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wieczorek K, Dec M, Nowaczek A, et al. Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. *J Antibiot.* 2022;11(8):1079–119.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Facts and Stats [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/facts-stats/>
9. Siahaan S, Herman MJ, Fitri N. Antimicrobial Resistance Situation in Indonesia: A Challenge of Multisector and Global Coordination. *J Trop Med.* 2022;2022(2783300):1–10.
10. Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA. Bloodstream Infections – Standard and Progress in Pathogen Diagnostics. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):142–50.
11. Ibrahim BA, Damiri B, Allabadi H, Qadi M. Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Septicemia in Neonatal Intensive Care Units in Palestine: A Retrospective Study. *Int J Infect Dis.* 2024;10:87–93.
12. Sinto R, Lie KC, Setiati S, Suwanto S, Nelwan EJ, Djumaryo DH, et al. Blood Culture Utilization and Epidemiology of Antimicrobial-Resistant Bloodstream Infections Before and During the COVID-19 Pandemic in the Indonesian National Referral Hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):73–85.
13. Ayu Permatasari Tribuana Tungga Dewi, Mertaniasih NM, Bambang Pujo Semedi, Manik Retno Wahyunitisari, Eko Budi Koendhori. Bacterial Profile and Antimicrobial Sensitivity Pattern of Blood Specimen Isolates in Patients

- with Bacteremia in the Intensive Care Unit at Dr. Soetomo Hospital. *Bali Med J*. 2023;13(1):148–53.
14. Sidabutar J, Sari NP, Liana P. Characteristic of Bacterias and Antibiotic Sensitivity of Blood Culture in Sepsis. *BioSci Med J Biomed Transl Res*. 2020;5(1):99–106.
  15. Pancu DF, Scurtu A, Macasoï IG, Marti D, Mioc M, Soica C, et al. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity—A Pharmacotoxicological Screening. *J Antibiotics*. 2021;10(4):401.
  16. Kuswandi. *Resistensi Antibiotik*. 1st ed. D.I Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2019. 148 p.
  17. Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5777.
  18. Anggita D, Nuraisyah S, Wiriansya EP. Mekanisme Kerja Antibiotik. *UMJ*. 2022;7(1):46–58.
  19. Patel S, Saw S. Daptomycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470407/#>
  20. Shatri G, Tadi P. Polymyxin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557540/>
  21. Shutter MC, Akhondi H. Tetracycline. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/>
  22. Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>
  23. Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PØ, et al. Antibiotic Therapy as Personalized Medicine - General Considerations and Complicating Factors. *APMIS*. 2019;127(5):361–71.
  24. Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavoşchi L, et al. Systematic Review of the Impact of Appropriate Versus Inappropriate Initial Antibiotic Therapy on Outcomes of Patients with Severe Bacterial Infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106184.
  25. Denny KJ, De Wale J, Laupland KB, Harris PNA, Lipman J. When Not to Start Antibiotics: Avoiding Antibiotic Overuse in the Intensive Care Unit. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(1):35–40.
  26. MS K, Karuniawati A, Gunardi WD, Anggraini D, Santosaningsih D, Saptawati L, et al. Surveilans Resistansi Antibiotik Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2021. Jakarta: PAMKI; 2022. 24–97 p.
  27. Septian Wijaksana D, Anggraeni N, Endriani R, untuk korespondensi P. Pola Bakteri dan Resistensi Antibiotik pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit (ICU) RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari - 31 Desember 2017. *JIK*. 2019;13(2):117–25.

28. Novelni R, Sari TM, Andila F. Pola Bakteri Dan Kepekaannya terhadap Antibiotik pada Hasil Kultur Pasien di Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2018. *Indones J Pharm.* 2023;12(1):53–9.
29. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. Geneva; 2022.
30. Cosentino F, Viale P, Giannella M. MDR/XDR/PDR or DTR? Which Definition Best Fits the Resistance Profile of *Pseudomonas aeruginosa*? *Curr Opin Infect Dis.* 2023;36(6):564–71.
31. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–81.
32. Khadijah S, Handayani I, Sennang N. Prevalence and Characteristic Multidrug Resistant Organisms in Intensive Care Unit of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. *IJCPML.* 2019;25(3):323–7.
33. Jaswal D, Ferrada MA. Microbiologic Considerations in the Intensive Care Patient. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. 3rd ed. Elsevier; 2019. p. 473-476.e1.
34. Ntambi S, Sutiningsih D, Hussein MA, Laksono B. Distribution and Prevalence of Multidrug-Resistant Organisms (MDROs) Among MDRO-Positive Individuals at Dr. Kariadi Hospital. *JEKK.* 2023;8(2):103–9.
35. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, Sikder MH, Islam MR, Rahman MT, et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines.* 2023;11(11):2937–59.
36. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):943–50.
37. Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic Resistance Breakers: Current Approaches and Future Directions. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43(5):490–516.
38. Salam MA, Al-Amin MY, Pawar JS, Akhter N, Lucy IB. Conventional Methods and Future Trends in Antimicrobial Susceptibility Testing. *Saudi J Biol Sci.* 2023;30(3):103582.
39. Prihatini, Aryati, Hetty. Identifikasi Cepat Mikroorganisme Menggunakan Alat VITEK-2. *IJCPML.* 2018;13(3):129–32.
40. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1644–55.
41. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of Sepsis and Septic Shock. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(2):71–6.
42. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858–73.

43. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
44. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and Mortality of Hospital- and ICU-Treated Sepsis: Results from An Updated and Expanded Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1552–62.
45. Stephen AH, Montoya RL, Aluisio AR. Sepsis and Septic Shock in Low-and Middle-Income Countries. *Surg Infect.* 2020;21(7):571–8.
46. Li A, Ling L, Qin H, Arabi YM, Myatra SN, Egi M, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Sepsis in ICUs among Countries of Differing National Wealth across Asia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(9):1107–16.
47. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, Wijaya SH, Wulandari RR, Hadi U, et al. The Burden and Costs of Sepsis and Reimbursement of Its Treatment in A Developing Country: An Observational Study on Focal Infections in Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2020;96:211–8.
48. He Y, Xu J, Shang X, Fang X, Gao C, Sun D, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors Associated with ICU-Acquired Infections in Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *Front cell infect microbiol.* 2022;12:962470.
49. Singh N, Puri S, . A, Kumar S, Pahuja H, Kalia R, et al. Risk Factors and Outcome Analysis of Gram-Positive Bacteremia in Critically Ill Patients. *Cureus.* 2023;15(3):e36585.
50. Arwyn-Jones J, Brent AJ. Sepsis. *Surgery (Oxf).* 2019;37(1):1–8.
51. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: the Evolution in Definition, Pathophysiology and Management. *SAGE Open Med.* 2019;7:1–13.
52. World Health Organization. Sepsis [Internet]. 2024 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
53. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
54. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017;45(3):129–38.
55. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA Score - Development, Utility and Challenges of Accurate Assessment in Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2019;23(1):374.
56. Harahap HM, Nasution DSM, Munandar F, Siregar NF, Nainggolan RRS. Sepsis: Kriteria Diagnosa Dan Tatalaksana. *JIH.* 2021;2(3):305–20.
57. Reddy P. Clinical Approach to Nosocomial Bacterial Sepsis. *Cureus.* 2022 Aug 30;
58. Munford RS. Severe Sepsis and Septic Shock. In: Kasper DL, Fauci AS, editors. *Harrison's Infectious Diseases.* 2nd ed. McGraw-Hill Education; 2013. p. 179–90.
59. Vera S, Martinez R, Gormaz JG, Gajardo A, Galleguillos F, Rodrigo R. Novel Relationships between Oxidative Stress and Angiogenesis-Related

- Factors in Sepsis: New Biomarkers and Therapies. *Ann Med.* 2015;47(4):289–300.
60. Rehatta NM, Hanindito E, Tantri AR, Redjeki IS, Soenarto RF, Bisri DY, et al. *Anestesiologi dan Terapi Intensif*. 1st ed. Anestesiologi dan Terapi Intensif. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2019. 882–1037 p.
  61. Irfannuddin. *Cara Sistematis Berlatih Meneliti*. 1st ed. Shahab S, Setiawan D, editors. Jakarta Timur: Rayyana Komunikasindo; 2019. 196 p.
  62. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2016 tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019. [Internet]. Peraturan Menteri Kesehatan, 25 Jakarta, Indonesia; 2016 p. 1–97. Available from: <https://peraturan.bpk.go.id/Details/113057/permenkes-no-25-tahun-2016>
  63. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8–35.
  64. Weinstein MP, Lewis II JS, Bobenchik AM, Campeu S, Cullen SK, Galas MF, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. Vol. 40. Wayne: CLSI; 2020. 284–288 p.
  65. Anggraeni R, Arozal W, Sumiyati Y, Rejeki MS. Evaluation Of Antibiotic Use In Sepsis Patients In The ICU Treatment Room, Gatot Soebroto. SEAN Institute [Internet]. 2024;13(2):874–84. Available from: <https://ejournal.seaninstitute.or.id/index.php/Ekonomi>
  66. Taroreh RC, Tambajong HF, Lalenoh DCh. Pola Pemberian Antimikroba pada Pasien Sepsis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari - Juni 2019. *EClinicalMedicine.* 2019;7(2):137–41.
  67. Abu-Humaidan AHA, Ahmad FM, Al-Binni MA, Bani Hani A, Abu Abeeleh M. Characteristics of Adult Sepsis Patients in the Intensive Care Units in a Tertiary Hospital in Jordan: An Observational Study. *Crit care res pract.* 2021;2021(1):1–8.
  68. Min SY, Yong HJ, Kim D. Sex or Gender Differences in Treatment Outcomes of Sepsis and Septic Shock. *Acute Crit Care.* 2024;39(2):207–13.
  69. Torvik MA, Nymo SH, Nymo SH, Bjørnsen LP, Kvarenes HW, Ofstad EH. Patient Characteristics in Sepsis-Related Deaths: Prevalence of Advanced Frailty, Comorbidity, and Age in A Norwegian Hospital Trust. *J Infect.* 2023;51(4):1103–15.
  70. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):1–14.
  71. Bodke H, Wagh V, Kakar G. Diabetes Mellitus and Prevalence of Other Comorbid Conditions: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(11):1–7.
  72. Zheng Y, Xu N, Pang J, Han H, Yang H, Qin W, et al. Colonization with Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Prognosis in Critically Ill Patients: An Observational Cohort Study. *Front Med.* 2021;8:1–12.

73. Rahimibashar F, Salesi M, Azimi-Vahedian A, Fetrat MK. Sepsis at ICU Admission Increases the ICU Mortality Rates Among Very Long ICU Stay Patients: A Secondary Analysis. *Hosp Pract Res.* 2020;5(4):134–40.
74. Jannah SN, Arfijanto MV, Rusli M, Widodo ADW. Sepsis: Antibiotic Resistances of Gram-Positive and Gram-Negative Bacterial in A Tertiary Care Hospital. *JUXTA.* 2021;12(1):29–37.
75. Toyyibah ID, Rusli M, Juniastuti. Bacterial Pattern among Sepsis Patients in Internal Medicine Inpatient Ward Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia. *Biomorphology Journal-MBIOMJ.* 2022;32(2):52–8.
76. Karmila A, Barchia I, Ramandati A, Zhang L. Clinical and Bacteriological Profile of Culture-Negative and Culture-Proven Neonatal Sepsis in Palembang, Indonesia. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(12):1887–96.
77. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/342/2017 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis. Peraturan Menteri Kesehatan, HK.01.07 Indonesia; 2017 p. 1–82.
78. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016;37(2):165–79.
79. Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S. *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology.* 28th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. 821 p.
80. Park H, Park SB, Kim J, Kim S. Distribution of Coagulase-Negative Staphylococci and Antibiotic Resistance. *Biomed Sci Lett.* 2021;27(2):45–50.
81. Sari SK, Dahesihdewi A, Sianipar O. Blood Culture Positivity Rate: Antibiotic Therapy Impact Before Sample Collection in Sepsis Patients. *IJCPML.* 2023;29(3):250–5.
82. Sigakis MJG, Jewell E, Maile MD, Cinti SK, Bateman BT, Engoren M. Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1300–9.
83. Hursepuny V, Baedah Madjid, Firdaus Hamid, Mochammad Hatta, Muh. Nasrum Massi, Rizalinda Sjahril, et al. Positive Blood Culture Results Predominantly Unrevealed among Adults Patients with Sepsis. *Alami Journal.* 2024;8(1):17–23.
84. Eka Ramadhani C, Hussein Gasem M, Indrakusuma ME, Amaliah N, Indriyati R. Pola Bakteri Penyebab Sepsis dan Kepekaannya terhadap Antibiotik di Rumah Sakit Daerah Gunung Jati Periode 1 Januari - 31 Desember 2022. *Tunas Med J Kedokt Kesehat [Internet].* 2024;10(1):1–6. Available from: <http://journal.ugj.ac.id/index.php/tumed>
85. Pangalila FJV, Soepandi PZ. Pedoman Antibiotik Empirik di Unit Rawat Intensif [Internet]. Jakarta: PERDICI; 2019. 16–21 p. Available from: [www.perdici.org](http://www.perdici.org)
86. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding Proteins and  $\beta$ -lactam Resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32(2):361–85.
87. Admas A, Gelaw B, BelayTessema, Worku A, Melese A. Proportion of Bacterial Isolates, Their Antimicrobial Susceptibility Profile and Factors

- Associated with Puerperal Sepsis Among Post-partum/Aborted Women at A Referral Hospital in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):14–24.
88. Chakraborty M, Sardar S, De R, Biswas M, Mascellino MT, Miele MC, et al. Current Trends in Antimicrobial Resistance Patterns in Bacterial Pathogens among Adult and Pediatric Patients in the Intensive Care Unit in a Tertiary Care Hospital in Kolkata, India. *J Antibiot*. 2023;12(3):459–71.
  89. Kumar NR, Balraj TA, Kempegowda SN, Prashant A. Multidrug-Resistant Sepsis: A Critical Healthcare Challenge. *J Antibiot*. 2024;13(46):1–38.
  90. Sidabutar J, Sari NP, Phey L. Gambaran Pola Kuman dan Kepekaan Antibiotik dari Hasil Kultur Darah Pasien Sepsis di RSMH Palembang [Thesis]. [Palembang]: Sriwijaya University; 2020.
  91. Maia M de O, da Silveira CDG, Gomes M, Fernandes SES, de Santana RB, de Oliveira DQ, et al. Multidrug-Resistant Bacteria on Critically Ill Patients with Sepsis at Hospital Admission: Risk Factors and Effects on Hospital Mortality. *Infect Drug Resist*. 2023;16:1693–704.