

KARYA AKHIR

**MULTIDRUGS - RESISTANT SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEMATIAN DAN PEMANJANGAN LAMA RAWAT
PADA SEPSIS NEONATORUM**

**MULTIDRUGS - RESISTANT AS A RISK FACTOR FOR
MORTALITY AND PROLONGED LENGTH OF STAY
IN NEONATAL SEPSIS**

ENDARWATI NURDIN

C110215208



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**MULTIDRUGS - RESISTANT SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEMATIAN DAN PEMANJANGAN LAMA RAWAT
PADA SEPSIS NEONATORUM**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

ENDARWATI NURDIN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**MULTIDRUGS - RESISTANT SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEMATIAN DAN PEMANJANGAN LAMA RAWAT
PADA SEPSIS NEONATORUM**

Disusun dan diajukan oleh:

ENDARWATI NURDIN


NIM: C110215208


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 27 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

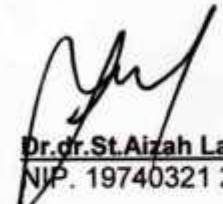
Pembimbing Pendamping,

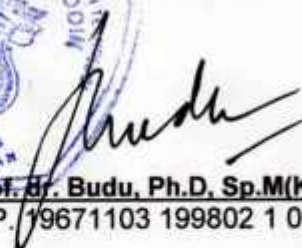

dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A(K)
NIP. 19660227 199202 2 001


Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)
NIP. 19700401 199903 2 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Enderwati Nurdin
Nomor Mahasiswa : C110215208
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 27 Januari 2022

Yang menyatakan



Enderwati Nurdin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Shalawat dan salam penulis haturkan kepada nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wasallam yang menjadi suri tauladan sepanjang zaman.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A(K)** dan **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)**. sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **dr. Firdaus Hamid, Ph.D** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang

sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K)** dan **dr. Bahrul Fikri, Sp.A, Ph.D**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Suami tercinta saya **Syahrul Anwar, SH, MH** dan anak - anak kesayangan saya **Prama Ananta Hafidzar** dan **Praya Rianta Aldizar** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
2. Orang tua saya ayahanda **Alm. Nurdin Batari** serta ibunda **Hj. Rukiati Marzuki**, yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
3. Tante saya **Hj. Nurmawiyah Marzuki** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan
4. Saudara kandung saya **Afrianti Nurdin, Chairunnisa Nurdin**, dan **Hidayati Nurdin** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

5. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Januari 2016 (**Ma6nificent**) : **dr. Nadhia Mustika, Sp.A, dr. Rusmelani Sain, Sp.A, dr. Purnamasari Natsir Putri, Sp.A, dr. Apriani Aridan, Sp.A** dan **dr. Rasmi Diana, Sp.A** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
6. Teman dan “Tim Hore” , **dr Yusriwanti Kasri, Sp.A, dr. Misjunaling, Sp.A, dr. Ahmad Ihsan,** dan **dr. Noor Fadli** atas doa, dukungan, bantuan, dalam menemani mengerjakan tugas dan menjalani pendidikan.
7. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
8. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
9. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.

10. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
11. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
12. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 27 Januari 2022

Endarwati Nurdin

ABSTRAK

Pendahuluan: Sepsis neonatorum merupakan masalah yang sering terjadi dalam perawatan neonatus di rumah sakit. Penggunaan antibiotik secara luas telah meningkatkan selektivitas bakteri dan mendorong pertumbuhan bakteri *Multidrugs – resistant*. *Multidrugs – resistant* akan menyebabkan kegagalan pengobatan yang mengakibatkan kematian dan pemanjangan lama rawat. Penting untuk mengetahui pola kuman agar pemilihan antibiotik sesuai untuk mempercepat tatalaksana sepsis neonatorum yang tidak mendorong pertumbuhan bakteri *Multidrugs – resistant*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bakteri *Multidrugs – resistant* sebagai faktor risiko kematian dan pemanjangan lama rawat pada sepsis neonatorum

Metode: Desain penelitian menggunakan kohort retrospektif yang dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dengan menggunakan rekam medik pasien sepsis neonatorum yang dirawat pada periode Januari 2018 hingga Desember 2020 secara *consecutive sampling*.

Hasil: Total 153 pasien sepsis neonatorum dan dilakukan eksklusi sebanyak 15 pasien. 138 bayi yang diikutkan dalam penelitian ini dibagi menjadi Kelompok *Multidrugs – resistant* (MDR) sebesar 89,1% dan kelompok non *Multidrugs – resistant* (nMDR) sebesar 10,9%. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok MDR dan nMDR untuk lama perawatan dengan nilai $p = 0,659$. Nilai minimal maksimal pada kelompok MDR adalah 2 – 110 hari sedangkan pada kelompok nMDR adalah 6 – 38 hari, dengan nilai median pada kedua kelompok 18 hari. Hubungan antara kematian dengan kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan dengan nilai $p = 0,600$. Proporsi kematian pada kelompok MDR dan nMDR adalah 52,8% versus 60%.

Kesimpulan : *Multidrugs - resistant* memiliki peluang yang sama untuk kematian dan pemanjangan lama rawat dengan non *Multidrugs – resistant*.

Kata kunci : Sepsis neonatorum, *Multidrugs – resistant*, kematian, lama rawat

ABSTRACT

Introduction: Neonatal sepsis is a common problem that occurs during neonatal care in intensive care unit in hospital. The widespread use of antibiotics had increased bacteria selectivity and towards to Multidrug – resistant bacteria. Multidrug – resistance will cause treatment failure leading to mortality and prolonged length of stay. It is important to know microbial pattern to determine specific antibiotics to hasten neonatal sepsis management in which not induced multidrug – resistant microbes growth.

Objective: The purpose of this study is to determine Multidrug – resistant microbes as a risk factor for mortality and prolonged length of stay in neonatal sepsis.

Methods: The study used retrospective cohort design which was conducted in RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo using medical record patient diagnosis with neonatal sepsis in Januari 2018 until December 2020 with consecutive sampling.

Results: Total 153 neonatal sepsis patients and 15 patients were excluded. 138 patients were divided into two groups, 89,1% in multidrug – resistant (MDR) group and 10,9% in non multidrug– resistant (nMDR) group. There was no significant difference between MDR and nMDR to prolonged length of stay with p value = 0,659. Minimum and maximum in MDR was 2 – 110 days and in nMDR was 6 – 38 days in which median for both groups were 18 days. Correlation between mortality comparison in both groups revealed no significant difference with p value = 0,600. Mortality proportion in both groups were 52,8% versus 60%.

Conclusion: Multidrug–resistant had the same chance for mortality and prolonged length of stay compared to non Multidrug – resistant

Key words: Neonatal sepsis, Multidrug – resistant, mortality, length of stay

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Rumusan Masalah	6
I.3. Tujuan Penelitian.....	6
I.3.1. Tujuan Umum	6
I.3.2. Tujuan Khusus	6
I.4. Hipotesis.....	7
I.5. Manfaat Penelitian.....	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1. Sepsis Neonatorum.....	9
II.1.1. Definisi dan Klasifikasi	9
II.1.2. Epidemiologi	11
II.1.3. Etiologi	12
II.1.4. Patofisiologi dan patogenesis	15
II.1.5. Manifestasi Klinis	19
II.1.6. Pemeriksaan penunjang	21
II.1.7. Diagnosis	23
II.1.8. Penatalaksanaan	27
II.1.9. Prognosis	29
II.2. <i>Multidrugs – resistant</i>	29
II.3. Hubungan <i>Multidrugs – resistant</i> terhadap mortalitas dan lama perawatan pada bayi dengan sepsis.....	39
II.4. Kerangka Teori.....	46
BAB III. KERANGKA KONSEP	47
BAB IV. METODE PENELITIAN	48
IV.1. Desain Penelitian	48
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	48
IV.3. Populasi Penelitian	48
IV.3.1. Populasi Target	48
IV.3.2. Populasi Terjangkau	49
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	49

IV.5. Perkiraan Besar Sampel	49
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	49
IV.6.1. Kriteria Inklusi	49
IV.6.2. Kriteria Eksklusi	49
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	50
IV.8. Cara Kerja	50
IV.8.1. Alokasi Subjek	50
IV.8.2. Cara Penelitian	50
IV.8.2.1. Prosedur Penelitian	50
IV.8.2.2. Skema Alur Penelitian	51
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	52
IV.9.1. Identifikasi Variabel	52
IV.9.2. Klasifikasi Variabel	52
IV.9.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala	
Pengukuran	52
IV.9.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi	
Kedudukannya	52
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	53
IV.10.1. Definisi Operasional	53
IV.10.2. Kriteria Obyektif	55
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data	56
IV.11.1. Analisis Univariat	56
IV.11.2. Analisis Multivariat	57

BAB V. HASIL PENELITIAN	58
V.1. Jumlah Sampel	58
V.2. Demografi Sampel	60
V.3. Evaluasi Hasil Kultur	64
BAB VI. PEMBAHASAN	66
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	72
VII.1. Kesimpulan	72
VII.2. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
1. Peranan imunitas innate terhadap infeksi uterus.....	17
2. Respon imunitas innate neonatus	18
3. Langkah-langkah rekrutmen neutrofil klasik secara berurutan dari Pembuluh darah ke jaringan sebagai respon terhadap infeksi.....	19
4. Mekanisme multi antibiotik resisten.....	38
5. Alur pengambilan sampel	59

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Sistem skoring sepsis EMA.....	24
2. Daftar temuan gejala dan tanda klinis yang menyokong ke arah sepsis neonatorum	26
3. Antibiotik yang biasa digunakan di NICU dan mekanisme aksi dan resistensi	37
4. Demografi sampel penelitian	60
5. Distribusi mikroorganisme pada sepsis neonatorum berdasarkan resistensi antibiotik	61
6. Distribusi karakteristik pada kelompok luaran meninggal dan membaik pada sepsis neonatorum.....	62
7. Distribusi karakteristik menurut lama perawatan pada sepsis neonatorum	63
8. Hubungan lama perawatan dengan resistensi antibiotik berdasarkan hasil kultur pada sepsis neonatorum	64
9. Hubungan luaran dengan resistensi antibiotik berdasarkan resistensi bakteri pada hasil kultur.....	65

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Lampiran	Halaman
1. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan Dari Keluarga/ Subjek Penelitian.....	80
2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan.....	81
3. Rekomendasi Persetujuan Etik	82
4. Data Dasar Penelitian	83

DAFTAR SINGKATAN

AAPs	Antimicrobial Proteins and Peptides
APRs	Acute Phase Reactants
BBL	Bayi Baru Lahir
BBLR	Bayi berat lahir rendah
BKB	Bayi Kurang Bulan
BMJ	British Medical Journal
BPI	Bactericidal Permeability Increasing Protein
CDC	The Centers for Disease Control and Prevention
CFR	Case Fatality Rate
CoNS	Coagulase Negative Streptococcus
CRP	C – Reactive Protein
DeNIS	Delhi neonatal Infection Study
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EMA	The European Medicines Agency
ESBL	Extendedspectrum beta lactamases
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrome
GBS	Grup B Streptococcus
MRSA	Methicillin resistant Staphylococcus aureus
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NNPD	National Neonatal Perinatal Database
PCR	Polymerase Chain Reaction

PCT	Procalcitonin
PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction Syndrome
PLA2	Phospholipase A ₂
PMN	Polimorfonuklear
Ratio I:T	Imatur total Ratio
RNA	Ribonucleic Acid
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SNOD	Sepsis Neonatorum Onset Dini
SNOL	Sepsis Neonatorum Onset Lambat
SOFA	Sequential sepsis related Organ Failure Assesment
TLRs	Toll Like Receptors
VRE	Vancomycin resistant Enterococcus
WHO	The World Health organization

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Sepsis neonatorum masih merupakan masalah yang sering terjadi dalam perawatan neonatus di rumah sakit. Hal ini mengakibatkan meningkatnya angka kematian dan pemanjangan lama rawat. Ada berbagai perbedaan definisi sepsis neonatorum yang cukup besar pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan. Sepsis neonatorum adalah kumpulan gejala dengan karakteristik gejala klinis infeksi sistemik disertai bakteremia yang terjadi pada bayi usia 28 hari kehidupan. Kultur darah yang positif merupakan “standar emas” untuk membuktikan adanya sepsis neonatorum dengan asumsi bahwa kultur darah dilakukan bila terdapat tanda-tanda klinis yang mewakili *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), serta bukan merupakan bakteri kontaminan. (Wynn JL., 2016; Wattal et.al., 2019).

Insiden sepsis neonatorum di negara maju adalah satu sampai empat dari 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 10,3%, sedangkan di negara berkembang 10 sampai 50 dari 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 12-68%. (Putri SI et al, 2014). Belum ada data pasti mengenai insiden sepsis neonatorum di Indonesia. Tahun 2009 di rumah sakit Cipto Mangunkusumo, insiden sepsis neonatorum 98 per 1000 kelahiran hidup (Roeslani RS, 2013). Rumah sakit umum pusat Sanglah Denpasar melaporkan insiden sepsis neonatorum 5,3% dengan

tingkat kematian 56% pada periode Januari 2003 hingga Desember 2004 (Jaya IGA, 2019). Angka kejadian sepsis di RS Wahidin Sudirohusodo tahun 2019 sebanyak 38 kasus dan di tahun 2020 sebanyak 27 kasus. Belum ada data pasti mengenai insiden dan prevalensi sepsis neonatorum di Makassar.

Ada perbedaan etiologi sepsis neonatorum pada negara maju dan negara berkembang. Di negara maju, patogen tersering adalah Streptokokus Grup B dan *Staphylococci* Koagulase Negatif. *Staphylococci* Koagulase Negatif terkadang dilaporkan sebagai bakteri kontaminan pada beberapa penelitian. Di negara berkembang, patogen tersering adalah bakteri gram negative (*Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Non typhoidal Salmonellae*) dan bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*). Streptokokus grup B jarang dilaporkan di negara berkembang karena seringkali neonatus meninggal sebelum mendapat perawatan, dimana angka kematian neonatus di negara berkembang tiga kali lebih tinggi dibandingkan negara maju. (Seale et al., 2015; Wattal C et al., 2019)

Pemberian antibiotik serta pencegahan infeksi dapat mengurangi berkembangnya infeksi bakteri. Jika terjadi infeksi bakteri, pemberian antibiotik yang cepat dan efektif tetap yang utama. Sayangnya, penggunaan antibiotik secara luas telah meningkatkan selektivitas bakteri dan mendorong pertumbuhan bakteri yang *Multidrug - resistant* di NICU di seluruh dunia. Risiko morbiditas dan kematian meningkat pada bayi

dengan sepsis yang disebabkan oleh bakteri *Multidrug-resistant*, sebagian besar karena penggunaan terapi antibiotik empiris, karena diperlukan beberapa hari sebelum pemberian antibiotik yang sesuai, sebelum mengetahui resistensi bakteri yang lebih luas, dan kapan memulai terapi antibiotik yang efektif. (Ramirez CB., 2018).

Menurut *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), bakteri *Multidrug-resistant* adalah bakteri yang resisten terhadap beberapa antimikroba. Dalam terminologi literatur, *Multidrug-resistant* adalah resisten terhadap minimal satu jenis antibiotik dari tiga atau lebih golongan antimikroba. *Multidrug-resistant* dapat disebabkan oleh pemakaian antibiotik yang tidak tepat dosis, tidak tepat diagnostik, dan tidak tepat bakteri penyebab. (Ramirez CB., 2018; Magiorakos et al., 2012; Estiningsih D., 2016)

Berbagai penelitian global melaporkan angka fatalitas kasus (CFR) yang lebih tinggi akibat sepsis oleh bakteri *Multidrug-resistant*. Sebuah studi dari Jordan melaporkan bahwa tingkat kematian akibat sepsis oleh bakteri *Multidrug-resistant* secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis oleh bakteri non *Multidrug-resistant* (60% vs 13%). Demikian pula, penelitian lain dari Taiwan melaporkan tingkat kematian 26,3% karena bakteri *Multidrug-resistant* *Acinetobacter baumannii*. (Wattal C, 2020).

Dari India, studi DeNIS melaporkan bahwa risiko kematian adalah 15,7% dengan sepsis kultur positif oleh bakteri *Multidrug-resistant* vs

12.0% sepsis kultur positif oleh bakteri non *Multidrug* – *resistant*. Studi lain dari Delhi melaporkan CFR sepsis kultur positif dan kultur negatif masing – masing 23,0% dan 6,8%. CFR bakteri yang *Multidrug* – *resistant* lebih tinggi dari isolat sensitif. Neonatus dengan sepsis oleh bakteri yang *Multidrug* – *resistant*, hanya setengah yang bertahan. Sebuah data terbaru (2018 – 2019) dari Rumah Sakit Sir Gangga Ram, New Delhi, 64 kasus neonatus di luar penelitian dengan kultur positif memiliki kematian tinggi pada bakteri dengan *Multidrug* – *resistant* dibandingkan dengan bakteri non *Multidrug* – *resistant* [34,4% vs 8%, $p = 0,028$, OR = 6,02 (CI; 1.1–30.3)]. Antibiotik lini pertama seringkali tidak efektif pada pasien yang disebabkan oleh bakteri *Multidrug* – *resistant*. Akibatnya, pengobatan yang tepat tertunda karena menunggu hasil tes mikrobiologi termasuk pengujian sensitivitas. Semua kasus tersebut, semua antibiotik yang diujikan ditemukan resisten (6,4%), karena itu terapi empiris tentu tidak memadai sehingga angka kematian meningkat. (Peters L, 2019; Wattal C, 2020)

Studi mengenai lama rawat pada neonatus masih kurang dan kurang bervariasi sehubungan dengan jenis infeksi, patogen, dan pola resistensi antibiotik. Abdel-Hady et al dan Sehgal et al menemukan bahwa lama rawat di rumah sakit pada pasien yang terinfeksi bakteri gram negatif penghasil ESBL lebih lama. Data dari sebuah penelitian (2010) melaporkan 59 episode sepsis dengan kultur positif (20 isolat multi – obat) menunjukkan durasi lama rawat sepsis akibat bakteri *Multidrug* –

resistant (27,6 hari) vs sepsis akibat bakteri non *Multidrugs – resistant* (20,7 hari). Infeksi dengan strain yang resisten dapat memperpanjang lama rawat karena lebih sulit untuk diobati. Dengan demikian, bakteri resisten antibiotik multiple dapat menyebabkan lama rawat memanjang (Peters L, 2019; Wattal C, 2020).

Bakteri *Multidrugs – resistant* akan mengakibatkan kegagalan pengobatan yang akan mengakibatkan kematian dan memperpanjang lama rawat. Atas dasar itu, maka penelitian ini penting dilakukan untuk menilai *Multidrugs – resistant* sebagai faktor risiko kematian dan pemanjangan lama rawat pada bayi dengan sepsis neonatorum.

Adanya Bakteri *Multidrugs – resistant* menunjukkan bahwa pada pasien bayi dengan sepsis memiliki risiko untuk mengalami kegagalan pengobatan bahkan kematian. Oleh karena itu penelitian ini perlu dilakukan sebagai sumber data dan pertimbangan untuk menilai pola kuman sehingga mempercepat tatalaksana pasien dengan sepsis neonatorum sehingga tidak mendorong pertumbuhan bakteri yang *Multidrugs – resistant*. Penelitian ini juga sebagai sumber data untuk meningkatkan luaran pasien pasien sepsis. Sepengetahuan penulis, hingga saat ini penelitian tentang hal ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

I.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Adakah perbedaaan angka kematian pada pasien bayi sepsis akibat bakteri *Multidrugs – resistant* dan bakteri non *Multidrugs – resistant*?
2. Adakah perbedaaan lama perawatan pada pasien bayi sepsis akibat bakteri *Multidrugs – resistant* dan bakteri non *Multidrugs – resistant*?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui bakteri *Multidrugs – resistant* sebagai faktor risiko kematian dan pemanjangan lama perawatan pada sepsis neonatorum

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menghitung frekuensi bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant*.
2. Menghitung frekuensi bayi sepsis dengan bakteri non *Multidrugs – resistant*.
3. Menentukan frekuensi kematian pada bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant*.
4. Menentukan proporsi kematian pada bayi sepsis dengan bakteri non *Multidrugs – resistant*.
5. Membandingkan proporsi kematian pada bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant* dan bakteri non *Multidrugs – resistant*.
6. Menentukan lama rawat pada bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant*.

7. Menentukan lama rawat pada bayi sepsis dengan bakteri non *Multidrugs – resistant*.
8. Membandingkan lama rawat pada bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant* dan bakteri non *Multidrugs – resistant*.

1.4 Hipotesis

1. Angka kematian dan lama rawat pada bayi sepsis akibat bakteri *Multidrugs – resistant* lebih tinggi dibandingkan pada bayi sepsis akibat bakteri non *Multidrugs – resistant*.
2. Sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant* merupakan faktor risiko tingginya angka kematian dan lama rawat

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Ilmu pengetahuan
 - Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang angka kematian dan lama rawat pada bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistant* dan bakteri non *Multidrugs – resistant* sebagai data dasar untuk rencana tatalaksana dan penelitian selanjutnya.
 - Mendorong penelitian lebih lanjut di bidang farmasi untuk menghasilkan antibiotik yang sensitif terhadap bakteri *Multidrugs – resistant*.

2. Aplikasi klinis

- Sebagai sumber data pola kuman, sensitivitas dan resistensi kuman terutama di perawatan NICU Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
- Sebagai sumber data dan pertimbangan untuk menentukan tatalaksana lanjutan pada pasien sepsis neonatorum akibat bakteri *Multidrugs – resistant* sehingga meningkatkan luaran pasien
- Jika terbukti angka kematian dan lama rawat pada bayi sepsis dengan bakteri *Multidrugs – resistan* bakteri lebih tinggi maka dapat dilakukan langkah – langkah untuk mencegah munculnya bakteri *Multidrugs – resistan*.
- Mendorong tersedianya antibiotik yang tidak resisten sehingga memperbaiki luaran pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sepsis Neonatorum

II.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis sistemik yang ditandai dengan adanya bakteremia dan terjadi dalam bulan pertama kehidupan (Gomella, 2013). Menurut konsensus internasional ketiga oleh *the European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine* tahun 2014, definisi sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam hidup disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Secara klinis, disfungsi organ dapat dinilai berdasarkan peningkatan skor SOFA [*Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assesment*] dua poin atau lebih (Mohsen L, 2017; Singer M, 2016). Sumber lain menyebutkan sepsis neonatorum didefinisikan kondisi sistemik yang muncul dari bakteri, virus atau jamur, terkait dengan perubahan hemodinamik dan temuan klinis serta menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang berat (Odabasi IO, 2020).

Ada beberapa terminologi yang sering digunakan yaitu suspek sepsis dimana adanya faktor resiko tanpa memandang ada tidaknya manifestasi klinis. Sepsis klinis, manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang menunjukkan adanya sepsis tetapi tidak dapat menentukan mikroorganisme penyebab. Terbukti sepsis, ada manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang yang mendukung disertai temuan

mikroorganisme patogen berdasarkan pemeriksaan kultur (Odabasi IO, 2020).

Keadaan ini sering terjadi pada bayi baru lahir (BBL) berisiko, misalnya pada bayi kurang bulan (BKB) atau prematuritas, bayi berat lahir rendah (BBLR), bayi dengan gangguan napas, ataupun bayi yang lahir dari ibu berisiko. Sepsis neonatorum dikelompokkan menjadi sepsis neonatorum onset dini (SNOD) dan sepsis neonatorum onset lambat (SNOL) (Ershad M, 2019).

SNOD merujuk pada infeksi yang terjadi dalam 72 jam pertama kehidupan pada neonatus yang dirawat di rumah sakit hingga tujuh hari pada neonatus cukup bulan. 85% neonatal sepsis muncul dalam 24 jam pertama, lima persen dalam 24-48 jam, dan persentase terkecil dalam 48-72 jam. Pada bayi prematur, SNOD adalah sepsis yang terjadi dalam tiga hari pertama kehidupan dan disebabkan bakteri patogen melalui transmisi vertikal dari ibu baik selama masa kehamilan secara hematogen, melalui plasenta, dan yang paling sering adalah infeksi asenden dari servis. Koloni bakteri di traktus genitourinary dapat ditemukan pada neonatus. Transmisi bakteri patogen pada SNOD dapat terjadi selama proses persalinan. SNOL adalah infeksi yang terjadi setelah 72 jam yang dapat disebabkan transmisi vertikal, horizontal, maupun infeksi nosokomial. Pneumonia merupakan manifestasi terbanyak dari SNOD, sedangkan meningitis sering ditemukan pada SNOL. SNOD ditemukan 10 hingga 20 kali lebih sering terjadi pada bayi prematur, berat badan lahir sangat

rendah. (Simonsen KA, 2014; Mohsen L, 2017; Vazhayli P, 2017; Gollehon NS, 2019)

II.1.2. Epidemiologi

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa rata-rata 2,6 juta bayi baru lahir meninggal setiap tahun dan tiga perempat dari kematian ini terjadi pada minggu pertama kehidupan. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan antara 2000-2013, data dari seratus sembilan puluh empat negara dievaluasi dan penyebab kematian diselidiki pada periode neonatal, dan angka kematian karena sepsis ditemukan 15%. Dalam penelitian ini, ditentukan bahwa 2,8 juta bayi meninggal pada periode neonatal dan 430.000 dari bayi tersebut meninggal karena sepsis dan infeksi berat. Sepsis neonatorum menempati urutan ketiga di antara penyebab kematian neonatal setelah prematuritas dan komplikasi terkait intrapartum. Pada periode neonatal akhir (7-27 hari), penyebab kematian tersering adalah sepsis, dengan angka 37,2%. Kematian neonatal dan frekuensi sepsis berbeda antar populasi. Dalam laporan mereka bahwa Lawn dkk. menyajikan data epidemiologi, 99% kematian bayi baru lahir terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah dan 1% di negara berpenghasilan tinggi (Odabasi IO, 2020).

Kejadian sepsis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok umur yang lebih muda dan anak dengan komorbiditas. Sebuah studi prevalensi internasional tahun 2015 dari 26 negara menyebutkan insiden sepsis pada

neonatus dan bayi kurang dari satu tahun 9,7 kasus per 1000 anak (Wulandari A., 2017)

Insiden SNOD dan SNOL bervariasi pada beberapa penelitian. Penelitian yang dilakukan Braye K et al tahun 2019 menunjukkan insiden SNOD 0.69 /1000 kelahiran hidup dengan proporsi 1.9 – 5.1 % pada bayi aterm dan 21 – 35% pada bayi prematur (Braye K, 2019).

Insiden SNOD dengan kultur positif di Amerika Serikat berkisar 0.3 – 2 per 1000 kelahiran hidup. Dari 7 % hingga 13% neonatus yang dievaluasi dengan neonatal sepsis, hanya 3% - 8% yang terbukti sepsis berdasarkan kultur (Gollehon NS., 2019). Insiden SNOL pada bayi prematur bervariasi antara 20% dan 38% dalam 120 hari pertama dengan angka kematian berkisar 13% hingga 19% (Hassani SM, 2019).

II.1.3. Etiologi

Sepsis disebabkan oleh respon imunitas yang dipicu oleh infeksi bakteri, jamur, parasit, atau virus yang dapat berasal dari rumah sakit (nosokomial) atau lingkungan (community acquired) (Wulandari A, 2017).

Sepsis onset lambat biasanya terjadi melalui penularan patogen dari lingkungan setelah melahirkan, seperti kontak dari petugas layanan kesehatan atau perawat. SNOL juga dapat disebabkan oleh manifestasi lanjut dari infeksi yang ditularkan secara vertikal. Bayi yang memerlukan pemasangan kateter intravaskular, atau prosedur invasif lainnya yang mengganggu mukosa, berisiko lebih tinggi mengalami SNOL. Bayi prematur memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami sepsis / infeksi

daripada bayi cukup bulan, karena mereka cenderung memerlukan prosedur yang lebih invasif daripada bayi cukup bulan. (Singh M, 2020)

Ada perbedaan bakteri penyebab sepsis pada negara maju dan negara berkembang. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh kualitas investigasi mikrobiologi, desain studi penelitian berdasarkan fasilitas kesehatan. Pada negara berkembang, bakteri gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) dan bakteri gram positif (*Staphylococcus Aureus*) merupakan penyebab tersering dari SNOD. SNOL paling banyak dilaporkan bakteri gram positif (*Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*), dan bakteri gram negatif non typhoidal *Salmonellae sp.* Pada negara maju, penyebab tersering SNOD dan SNOL adalah *Streptococcus Group B* (Seale AC, 2015)

Beberapa hasil penelitian melaporkan pola bakteri patogen yang bertanggung jawab terhadap neonatal sepsis bervariasi secara geografi dan bersifat sementara. Laporan NNPD India (The National Neonatal Perinatal Database) menyatakan bahwa *Klebsiella pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* merupakan penyebab tersering pada SNOD dan SNOL di India. Sebaliknya, data dari negara maju menunjukkan bahwa bakteri gram positif merupakan penyebab tersering dari SNOD dan SNOL. (Wattal C, 2019) di penelitian lain menyatakan penyebab neonatal sepsis di negara maju *Streptococci Group B*, *Escherichia coli*, dan *Listeria*

monocytogenes, sedangkan di negara berkembang didominasi oleh bakteri gram negatif. (Vazhayil PP, 2017; Mohsen L, 2017)

Wagstaff et al tahun 2017 melaporkan bakteri penyebab SNOD tersering adalah *Escherichia coli* (43,5%) dan *Streptococcus* Grup B (17,4%). Sedangkan pada SNOL, penyebab tersering adalah CoNS (*Coagulase Negative streptococcus*) sebesar 50% dan *Escherichia coli* (14,5%). Bakteri lain yang juga ditemukan adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida lusitanae*. Mohsen et al tahun 2017 melaporkan bakteri penyebab SNOD dan SNOL terbanyak adalah basil gram negatif terutama *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Vazhayil et al tahun 2017 melaporkan kultur positif pada sepsis neonatorum dengan bakteri gram positif meliputi *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium* dan *Streptococcus viridans*. Kultur positif dengan bakteri gram negatif meliputi *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, dan *Neisseria*. Penelitian yang dilakukan Peters et al tahun 2019 di Vietnam menunjukkan bakteri penyebab sepsis neonatorum yaitu *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, dan *Staphylococcus aureus* (Wagstaff JS, 2017, Mohsen L, 2017; Vazhayil P, 2017).

Di Indonesia, penelitian dilakukan oleh Iswandari di RS Hasan Sadikin Bandung yang dipublikasikan tahun 2017 menyatakan bakteri penyebab paling sering adalah *Serratia marcescens*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Staphylococcus haemolyticus*, dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan di RS Cipto Mangunkusumo melaporkan *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella pneumonia* (Iswandari N, 2017)

II.1.4. Patofisiologi dan Patogenesis

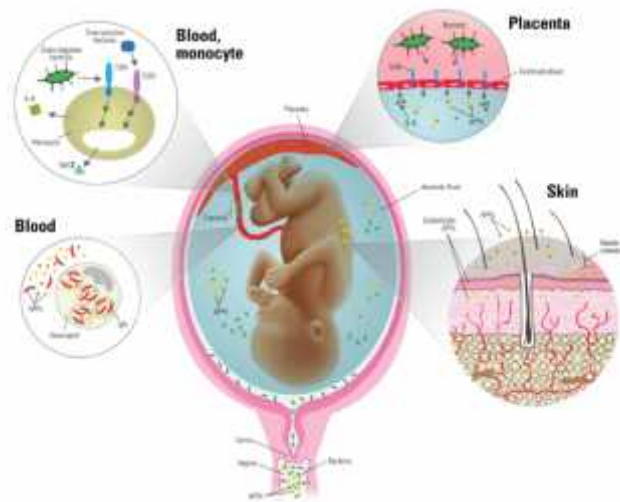
Ada tiga mekanisme terjadinya infeksi neonatus yaitu saat neonatus dalam kandungan/pranatal, saat persalinan/ intranatal dan setelah lahir/pasca natal. Infeksi neonatus dapat menyebabkan aborsi spontan dini, malformasi kongenital, pertumbuhan intrauterin terhambat, lahir prematur, lahir meninggal, penyakit akut selama masa neonatal atau infeksi persisten dengan sekuele (Stoll dkk, 2002)

Pada dasarnya janin yang masih terbungkus oleh lapisan amnion cukup terlindung dari flora bakteri ibu karena adanya *cervical plug* yang merupakan *barier post conception* antara vagina yang tidak steril dengan rongga uterus yang mengandung berbagai protein dan peptida antimikroba (*antimicrobial proteins and peptides (AAPs)*) seperti lactoferin, lisosim dan defensim. Selain itu plasenta juga mengekskresi AAPs ke dalam cairan amnion seperti laktoferin, *bactericidal/permeability-increasing protein* (BPI), histone, phospholipase A₂ (PLA₂), dan defensin. (Levy, 2007; Rohsiswatmo, 2006). Bila terjadi kerusakan lapisan amnion, janin berisiko menderita infeksi melalui amnionitis (Stoll dkk, 2002).

Molekul patogen mengaktifkan sistem kekebalan tubuh, melepaskan mediator inflamasi dan memicu pelepasan sitokin yang penting dalam eliminasi patogen (Wulandari A., 2017)

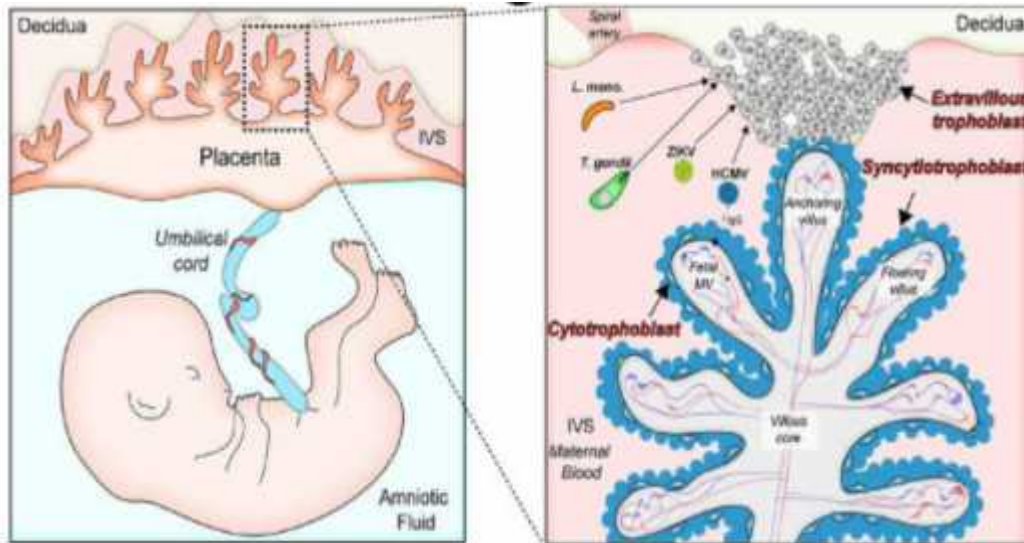
Sistem imunitas adaptif pada neonatus tidak memiliki kapasitas yang cukup dalam merespon infeksi. Respon imun adaptif, termasuk seleksi dan amplifikasi sel limfosit yang menghasilkan memori imunologis umumnya membutuhkan lima hingga tujuh hari untuk berkembang. Hal ini menyebabkan sistem imunitas neonatus bergantung pada sistem imunitas innate yang imatur. Respon innate imatur menyebabkan lemahnya fungsi fagositosis dari netrofil dan makrofag. Kekurangan ini berhubungan dengan usia perkembangan janin. Respon imun innate didefinisikan sebagai respon yang muncul saat lahir sebelum terpapar mikroba yang dimediasi oleh sawar, sel imun, sistem pengenalan patogen, protein respon inflamasi, protein dan peptida serta imunoglobulin yang diterima dari ibu (Wynn JL, 2010; Cuenca, 2013; Raymond SL, 2017)

Sistem imunitas innate neonatus terdiri dari sel dendritik, monosit dan makrofag, granulosit, sel natural killer, dan *innate lymphoid cells* (ILCs) (Tsafaras, 2020).



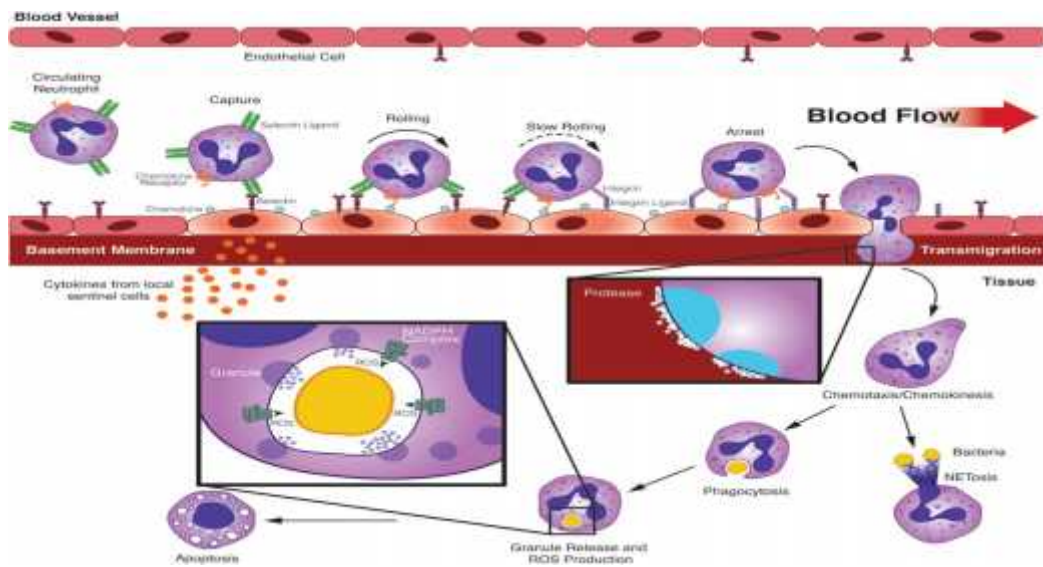
Gambar 1. Peranan imunitas innate terhadap infeksi uterus (Wynn JL, 2010)

Berdasarkan fungsinya, plasenta merupakan pertemuan antara lingkungan ibu dan lingkungan janin yang melindungi janin dari patogen yang terdapat dalam darah ibu. Meskipun, mekanisme pertahanan ini belum jelas. Syncytiotrophoblasts menyediakan proteksi yang poten terhadap patogen melalui jalur parakrin. Cytotrophoblasts juga memiliki mekanisme pertahanan innate terhadap patogen interseluler. Permukaan syncytial memiliki bentuk yang unik seperti mikrovili yang bercabang pada permukaan apikal, dan jaringan aktin kortikal kompleks yang membatasi invasi mikroba, sehingga adanya kerusakan dari sitoskeleton aktin akan memperbesar kemungkinan invasi mikroba (Arora N, 2017)



Gambar 2. Respon imunitas innate neonatus (Arora N, 2017)

Adanya infeksi asending pada ibu memicu timbulnya respon imun ibu *in utero*. Sel trophoblast akan mengekspresikan Toll Like receptors (TLRs) yang merangsang produksi sitokin, kemokin, komplemen, dan protein koagulasi, dan merangsang fungsi fagosit sel makrofag dan neutrofil. Diantara imunitas nonspesifik, neutrofil dan komplemen merupakan pertahanan lini pertama tubuh yang terpenting dalam melawan invasi patogen. Sistem komplemen dapat diaktivasi melalui 3 jalur, yaitu jalur klasik, jalur lektin, dan jalur alternatif, ketiga jalur ini berbeda tergantung pada molekul yang menginisiasinya. Walaupun terdapat perbedaan, ketiga jalur ini memiliki efek yang sama, yakni mengaktivasi komplemen, untuk mengeliminasi penyebab infeksi (mikroba). Komplemen yang teraktivasi akan melawan mikroba dengan 3 cara, yaitu fagositosis, opsonisasi, dan dapat pula membunuh mikroba dengan membuat lubang pada membran beberapa mikroba (Janewjay dkk., 2008).



Gambar 3. Langkah-langkah rekrutmen neutrofil klasik secara berurutan dari pembuluh darah ke jaringan sebagai respons terhadap infeksi (Caster DJ, 2017).

II.1.5. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis dari sepsis neonatorum umumnya tidak khas dan bervariasi, seringkali berhubungan dengan usai gestasi, karakteristik dari bakteri penyebab dan respon tubuh terhadap infeksi. Manifestasi klinis ini juga dapat berkaitan dengan penyakit neonatal yang lain. Kecurigaan yang tinggi diperlukan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi neonatus yang terinfeksi. Gejala klinis yang paling sering antara lain (Brahmana AR., 2020, Gomella, 2013; Simonsen KA, 2014; Shane AL, 2017) :

- Suhu tubuh ireguler. Hipotermi paling sering ditemukan pada bayi prematur dengan infeksi bakteri. Hipertermi paling sering ditemukan pada bayi cukup bulan dan umumnya disebabkan oleh virus.
- Perubahan perilaku. Letargi, iritabilitas perubahan tonus otot.

- Kelainan kulit. Gambaran perfusi perifer yang jelek, cyanosis, *mottling*, pucat, peteki, ruam, sklerema
- Gangguan minum. *Feeding intolerance*, muntah, diare, distensi abdomen.
- Kelainan kardiopulmonal. Takipnu, distress napas, apnu dalam 24 jam pertama atau onset baru, takikardi, hipotensi. Hipotensi cenderung merupakan tanda terakhir.
- Kelainan metabolik. Hipoglikemi, hiperglikemi, atau asidosis metabolik.
- Infeksi fokal, seperti selulitis, impetigo dan lain-lain.
- Gagal napas, hipertensi paru, gagal jantung, syok, gagal ginjal, disfungsi hati, edema serebral atau trombosis, perdarahan atau insufisiensi adrenal, disfungsi sumsum tulang (neutropenia, trombositopenia, anemia), dan koagulasi intravaskular diseminata.

Pada bayi preterm, apneu, bradikardi, dan sianosis merupakan manifestasi klinis yang paling awal muncul. Selain itu dapat pula ditemukan letargi dan *poor feeding*. Sedangkan pada bayi aterm, manifestasi klinis yang paling sering muncul adalah distress napas (Simonsen KA, 2014)

II.1.6. Pemeriksaan penunjang

a. Pemeriksaan laboratorium (Gomella, 2013; Simonsen KA, 2014)

1. Darah rutin dan hitung jenis.

- Neutropenia memiliki nilai spesifik terhadap sepsis. Definisi neutropenia berdasarkan usia gestasi, metode persalinan.

Netrofil imatur absolut umumnya mencapai puncak pada usia 12 jam, dengan nilai bervariasi antara 1.100 sel/mm³ hingga 1.500 sel/mm³. Pada infeksi virus umumnya terdapat jumlah leukosit normal atau leukopenia ringan. Jumlah leukosit dan jumlah neutrofil absolut yang rendah, serta rasio neutrofil imatur terhadap total (I:T) dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi. Rasio (I:T) maksimal pada bayi baru lahir yang tidak terinfeksi adalah 0,16 dalam 24 jam pertama, yang turun pada 120 jam menjadi 0,12, Rasio I:T > 0,2 menunjukkan sepsis (Shah BA, 2014).

- Trombositopenia, lebih sering ditemukan pada infeksi jamur dan bakteri gram negatif. Trombositopeni juga dapat menggambarkan keadaan non-infeksi seperti pada *hipoxic ischaemic encephalopathy*. Tetapi, trombositopenia tidak spesifik dan sensitif pada sepsis neonatorum
- Gangguan fungsi hati, ikterus, dan perdarahan biasanya merupakan manifestasi infeksi virus, namun juga dapat diakibatkan oleh infeksi bakteri (Bedford Russell, 2010)
- *Polymerase chain reaction* (PCR) digunakan untuk menilai DNA dari bakteri gram negatif dan gram positif serta beberapa virus. Selain digunakan untuk deteksi dini bakteremia dan viraemia, metode ini juga dapat digunakan untuk menentukan prognosis sepsis neonatorum (Bedford Russell, 2010)

- *Acute phase reactants (APRs)*. Merupakan serum protein petanda inflamasi yang dihasilkan oleh hepatosit akan meningkat ketika terjadi inflamasi baik akibat infeksi maupun inflamasi yang disebabkan oleh trauma, proses penghancuran sel. APRs yang paling sering diperiksa pada sepsis adalah *C-Reactive Protein (CRP)* dan *Procalcitonin (PCT)*. CRP meningkat pada infeksi bakteri. Sekresi CRP dimulai pada empat sampai enam jam setelah stimulasi inflamasi dan mencapai puncak pada 36 – 48 jam dengan waktu paruh 19 jam. Procalcitonin (PCT) adalah propeptida kalsitonin yang meningkat pada sepsis. Biasa meningkat pada 48 jam kehidupan. PCT yang tinggi menunjukkan adanya SNO.

2. Kultur darah, jika diperoleh hasil kultur positif terdapat pertumbuhan mikroba. Isolasi bakteri dari darah dianggap sebagai standar emas untuk diagnosis sepsis. (Pedoman pelayanan medis IDAI, 2009)
3. Pungsi lumbal diperlukan untuk menilai cairan serebrospinal. Peningkatan jumlah leukosit terutama polimorfonuklear (PMN), jumlah leukosit 20.000/ μ l (umur < 7 hari) atau 10.000/ μ l (umur > 7 hari), peningkatan kadar protein, penurunan kadar glukosa, serta ditemukan pada pengecatan gram. Gambaran ini sesuai dengan meningitis yang sering terjadi pada sepsis onset lambat (Shah BA, 2014).

II.I.7. Diagnosis

Diagnosis dini sulit ditegakkan karena sedikitnya gejala klinis yang muncul dan nilai diagnostik dari pemeriksaan laboratorium. Berdasarkan definisi sepsis neonatorum pada tahun 2014, diagnosis sepsis berdasarkan skor pediatrik SOFA yang dimodifikasi berdasarkan skor SOFA pada pasien dewasa dengan penyesuaian sistem kardiovaskular dan renal sesuai usai yang diadaptasi dari skor PELOD (Wulandari,2017). *The European Medicines Agency* (EMA) mengeluarkan rekomendasi kriteria sepsis berdasarkan definisi sepsis neonatorum tahun 2010, meskipun sistem skoring diagnosis sepsis neonatorum ini belum terbukti. (Odabasi, 2020).

Gejala Klinis	Laboratorium
Suhu Tubuh >38.5 °C atau <36 °C dan/atau suhu ireguler	Jumlah Lekosit <4.000/mm ³ atau >20.000/mm ³
Instabilitas kardiovaskuler Bradikardia atau takikardia dan/atau Irama ireguler Produksi urin < 1 ml/kg/jam Hipotensi Perfusi perifer jelek	Rasio Immatur/Total netrofil 0.2
Lesi kulit dan subkutan Peteki Sklerema	Trombosit < 100.000/mm ³

<p>Instabilitas respirasi</p> <p>Apnu atau Takipnu atau Peningkatan kebutuhan oksigen Peningkatan kebutuhan alat bantu ventilator</p> <p>Gastrointestinal</p> <p>Intoleransi nutrisi Menyusu yang tidak cukup Distensi abdomen</p> <p>Tidak spesifik</p> <p>Iritabel Letargi Hipotoni</p>	<p>CRP > 15 mg/L (1.5 mg/dL) atau Prokalsitonin 2 ng/mL</p> <p>Gula Darah (minimal dua kali)</p> <p>Hiperglikemia (>180 mg/dL atau 10 mMol/L) atau Hipoglikemia (45 mg/dL atau 2.5 mMol/L)</p> <p>Asidosis metabolik</p> <p><i>Base deficit</i> > 10 mEq/L atau Laktat serum >2 mMol/L</p>
<p>Bila minimal dua dari kategori gejala klinis dan minimal dua dari kategori laboratorium dapat dipertimbangkan sebagai sepsis klinis. Dapat digunakan hingga usia gestasi 44 minggu.</p>	

Tabel 1. Sistem skoring sepsis EMA (Odabasi, 2020)

Di Indonesia, berdasarkan klinis yaitu : Anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang : (Panduan pelayanan neonatal UKK Neonatologi PP IDAI, 2018)

1. FIRS (Fetal inflammatory response syndrome), bila ditemukan dua atau lebih keadaan di bawah ini :
 - Laju napas > 60 x/menit atau < 30 x/menit atau apnea dengan atau tanpa retraksi dan desaturasi oksigen.

- Waktu pengisian kapiler > 3 detik.
 - Hitung lekosit $<4.000 \times 10^9 /L$ atau $>34.000 \times 10^9 /L$
2. Terduga/ Suspek Sepsis, bila ditemukan satu atau lebih kriteria FIRS disertai gejala klinis infeksi (Letargis, apnea, bradikardi, takikardi, tidak mau menyusu)
 3. Terbukti/ Proven sepsis, bila ada satu atau lebih kriteria FIRS disertai bakteremia / kultur darah positif. (UKK Neonatologi PP IDAI, 2018)

Berdasarkan Pedoman pelayanan medis IDAI, kecurigaan besar sepsis dibagi berdasarkan usia bayi.

- Usia sampai dengan tiga hari :
 - Riwayat ibu dengan infeksi rahim, demam dengan kecurigaan infeksi berat, atau ketuban pecah dini.
 - Bayi memiliki dua atau lebih gejala yang tergolong dalam kategori A atau tiga atau lebih pada kategori B (Lihat tabel 2 untuk kategori A dan B)
- Usia lebih dari tiga hari :
 - Bayi mempunyai dua atau lebih temuan kategori A atau tiga atau lebih kategori B

KATEGORI A	KATEGORI B
1. Kesulitan bernapas	1. Tremor
2. Kejang	2. Letargi
3. Tidak sadar	3. Mengantuk atau aktivitas

4. Instabilitas suhu	berkurang
5. Persalinan di lingkungan yang kurang higienis	4. Iritabel atau rewel
6. Kondisi memburuk secara cepat dan dramatis	5. Muntah
	6. Perut kembung
	7. Tanda-tanda muncul setelah hari ke empat
	8. Air ketuban bercampur mekonium
	9. Malas minum, sebelumnya minum dengan baik

Tabel 2. Daftar temuan gejala dan tanda klinis yang menyokong ke arah sepsis neonatorum (Pedoman Pelayanan Medis IDAI, 2009)

II.1.8. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan berdasarkan hasil dari daftar temuan yang berhubungan dengan sepsis, atau berdasarkan faktor resiko.

a. Antibiotik.

Terapi antibiotik dibagi berdasarkan terapi empiris dan terapi definitif baik pada SNOD maupun SNOL serta infeksi nosokomial yang mempengaruhi pemilihan antibiotik. Meskipun penting untuk pengambilan kultur sampel yang sesuai sebelum pemberian antibiotik, hal ini tidak menunda pemberian terapi (Odabasi IO 2020).

Idealnya antibiotik yang digunakan sesuai dengan uji kepekaan kuman dan lamanya pemberian sangat bergantung pada jenis kuman

penyebab serta gambaran klinis pasien. Akan tetapi karena pemeriksaan kultur dan uji kepekaan kuman membutuhkan waktu cukup lama atau jika tidak dapat ditemukan mikroba, maka pemilihan antibiotik secara empirik harus segera dilakukan mengingat sepsis merupakan penyakit yang berat dengan tingkat mortalitas yang tinggi (IDAI, 2010)

Beberapa rekomendasi pedoman internasional terapi empiris pada curiga sepsis antara lain NICE tahun 2016 pada SNOD diberikan benzylpenicillin, gentamisin selama minimal tujuh hari. Dapat pula diberikan Ceftriaxone dan cefotaxime. BMJ Clinical Evidence tahun 2016 ampicillin dan gentamisin atau cefotaxime untuk mengatasi bakteri gram negatif dan grup beta streptokokus pada SNOD. Sedangkan pada SNOL dapat diberikan ampisilin dan gentamisin atau cefotaxime, atau vancomycin dan gentamisin atau cefotaxime. Jika curiga *Pseudomonas* dapat ditambahkan ceftazidime atau piperacillin/tazobactam. Metronidazole atau Clindamycin untuk bakteri anaerob (Fuchs A, 2018).

b. Respirasi

Menjaga patensi jalan napas dan pemberian oksigen untuk mencegah hipoksia pada kasus tertentu dengan gagal napas, memerlukan ventilator mekanik.

c. Sirkulasi/sistem kardiovaskuler

Memberikan cairan intravena dengan dosis rumatan, memantau tekanan darah dan perfusi jaringan untuk mencegah timbulnya syok. Pada gangguan perfusi dapat diberikan volume ekspander (larutan garam fisiologis, darah, atau albumin) sebanyak 10 ml/kgBB dalam waktu setengah jam, dapat diulangi 1-2 kali. Pada beberapa keadaan mungkin memerlukan obat inotropik.

d. Hematologi

Memberikan transfusi komponen darah jika diperlukan, atasi kelainan yang mendasari kelainan hematologi tersebut.

e. Nutrisi

Menjamin asupan yang adekuat untuk keperluan tumbuh kembang dan mencegah terjadinya komplikasi yang lebih berat.

II.1.9. Prognosis

Dengan diagnosis dini dan penanganan yang cepat dan tepat, hampir semua bayi akan pulih dan tidak memiliki komplikasi jangka panjang. Namun, tingkat mortalitas tetap meningkat. Angka mortalitas pada sepsis neonatorum onset dini 5 – 10 % dan pada sepsis neonatorum onset lanjut 2 – 6%. (Gomella, 2013).

II.2. Multidrug – resistant

Pola bakteri patogen yang bertanggung jawab atas sepsis neonatorum telah berubah secara temporer dan geografis. Terdapat perbedaan bakteri penyebab sepsis neonatorum antara negara maju dan

negara berkembang. Kemampuan bakteri untuk melawan atau menjadi toleran terhadap beberapa antibiotik yang berbeda secara struktural dan fungsional secara bersamaan dikenal sebagai *Multidrug – resistant*. (Wattal C, 2019).

Multidrug – resistant adalah ketidakpekaan mikroba terhadap obat antimikroba yang sebelumnya sensitif terhadap obat antimikroba tersebut. Menurut WHO, mikroorganisme yang resisten ini mampu untuk melawan sehingga terapi tidak efektif dan infeksi menetap dan meluas (Tanwar, 2014). Menurut *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), bakteri *Multidrug – resistant* adalah bakteri yang resisten terhadap beberapa antimikroba. Dalam terminologi literatur, *Multidrug – resistant* adalah resisten terhadap minimal satu jenis antibiotik dari tiga atau lebih golongan antimikroba (Magiorakos, 2012)

Organisme menjadi *Multidrug – resistant* dapat disebabkan karena mendapat gen resisten dari bakteri lain atau mengekspresikan gen pada kromosom yang sebelumnya dihambat oleh antibiotik. Ketika bakteri terekspos antibiotik menyebabkan lisis bakteri sehingga meningkatkan jumlah DNA bebas dan juga menekan gen resisten pada organisme tersebut. Beberapa organisme memiliki gen resisten yang ditekan pada kondisi normal, dan ketika organisme ini terkena antibiotik, sinyal seluler akan mengekspresikan gen resisten (Ramirez CB, 2019).

Bakteri gram negatif berbeda dengan bakteri gram positif sehubungan dengan struktur dinding sel. Hal ini menyebabkan perbedaan

penetrasi dan retensi bahan kimia. Bakteri gram negatif memiliki *envelope*, yang terdiri dari tiga lapisan utama yakni membran luar yang mengandung lipopolisakarida / endotoksin (dapat berakibat fatal), dinding sel peptidoglikan dengan rantai peptida, sebagian berhubungan silang, dan membran sitoplasma atau bagian dalam. Fungsi utama membran luar adalah berfungsi sebagai penghalang permeabilitas, tidak termasuk obat dan antibiotik tertentu untuk menembus sel. Fitur ini merupakan salah satu faktor utama yang berkontribusi pada resistensi antibiotik intrinsik yang diamati pada bakteri Gram-negatif. Bakteri gram positif umumnya tidak memiliki membran luar. (Exner M, 2017).

Bakteri Gram-negatif yang penting secara medis termasuk patogen berikut yakni *Acinetobacter spp*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, *Enterobacteriaceae* yakni *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Salmonella spp*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp*, *Haemophilus influenza*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholera* (Exner M, 2017).

Bakteri gram negatif dapat menjadi resisten terhadap satu atau lebih kelas antibiotik penting, yang biasanya terbukti efektif seperti yakni Ureidopenicillins (piperacillin), Sefalosporin generasi ketiga atau keempat (sefotaksim, seftazidim), Karbapenem (imipenem, meropenem), Fluorquinolones (ciprofloxacin), Polymyxins (colistin dan polymyxin B), Aminoglikosida (gentamisin, amikasin), Glycylcycline (tigecycline),

Tetrasiklin (doksisiklin, minosiklin), Kloramfenikol, Sulfonamida (kotrimoksazol) dan Fosfomisin (Exner M, 2017).

Definisi multi antibiotik resisten bervariasi antar negara. Di Jerman, istilah organisme *Multidrug-resistant* digunakan untuk bakteri Gram-negatif yang resisten terhadap tiga atau empat dari empat kelompok antibiotik. Lebih khusus lagi, tiga *Multidrug-resistant* berarti organisme Gram-negatif yang *Multidrug-resistant* yang menunjukkan resistensi terhadap tiga dari empat kelompok antibiotik, empat *Multidrug-resistant* berarti resistensi terhadap keempat kelompok tersebut (Exner M, 2017).

Panel ahli internasional mengembangkan definisi berikut: *Multidrug-resistant* berarti memperoleh resistensi terhadap setidaknya satu agen dalam tiga atau lebih kategori antimikroba, *Multidrug-resistant* secara ekstensif didefinisikan sebagai bukan hanya resisten terhadap setidaknya satu agen, tetapi dua atau lebih kategori antimikroba, dan *Pandrug-resistant* sebagai resisten terhadap semua agen dalam semua kategori antimikroba yang tersedia (Magiorakos, 2012; Exner M, 2017).

Perkiraan beban organisme *Multidrug-resistant* telah dilaporkan dari berbagai negara. Dalam tinjauan sistematis dari lima negara Asia Selatan (India, Pakistan, Sri Lanka, Bangladesh dan Nepal) yang terdiri dari 109 studi, proporsi organisme *Multidrug-resistant* yang tinggi telah dilaporkan. Data perkiraan yang dikumpulkan dari rumah sakit dan komunitas menunjukkan bahwa *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*,

dan *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap beberapa antibiotik di masing-masing 70,7%, 54%, 78,7% dari isolat. Sebuah studi pusat tunggal retrospektif dari Yordania mengevaluasi data 4 tahun dari 68 episode sepsis neonatorum dengan positif kultur. Organisme gram negatif adalah yang paling umum dan 69% di antaranya resisten terhadap beberapa obat. Dalam studi kohort lain dari Taiwan, yang dilakukan selama 8 tahun, 1106 episode sepsis dengan kultur positif yang dilaporkan. Dari jumlah tersebut, sepertiga disebabkan oleh basil gram negatif dan 70 (18,6%) *Multidrug-resistant*. Sebuah meta-analisis dari 71 studi yang dilaporkan dari China menunjukkan bahwa 50% organisme gram negatif resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga (Wattal C, 2019).

Antimikroba yang digunakan untuk mengobati sepsis pada neonatus biasanya meliputi beta - laktam seperti ampisilin, oksasilin, dan sefotaksim; beta-laktam spektrum luas seperti piperasilin-tazobaktam; dan karbapenem meropenem. Antimikroba adalah agen bakterisida yang menghambat sintesis lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri. Kelas antimikroba tambahan dari agen yang digunakan untuk pengobatan sepsis neonatorum meliputi glikopeptida vancomycin dan aminoglikosida. Vancomycin bersifat bakterisidal terhadap bakteri gram positif dengan cara menghambat subunit peptida utama berikatan dengan lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri, sehingga menghambat sintesis dinding sel. Aminoglikosida berikatan dengan subunit ribosom 30S, yang

menghambat sintesis protein. Efek penghancuran mikroba bersifat bakteriostatik atau bakterisidal berdasarkan konsentrasi obat. Baik Vancomycin dan Aminoglikosida memerlukan pemantauan terapi untuk mencapai dosis yang benar dan membatasi toksisitas, terutama ototoksitas dan nefrotoksitas (Simonsen KA, 2014).

Obat antimikroba umumnya dengan cara: 1) Menghambat jalur metabolisme seperti sintesis nukleotida yang akan menghambat sintesis DNA / RNA dan kemudian menghambat sintesis protein dan mengganggu membran sel. 2) Bersaing dengan substrat enzim yang terlibat dalam sintesis dinding sel (misalnya sintase kitin). Mikroorganisme telah mengembangkan banyak mekanisme untuk mengatasi efektifitas obat, sehingga bertahan dari paparan obat (Tanwar J, 2014).

Sel bakteri yang berasal rentan perkembangan mutasi pada gen yang mempengaruhi aktivitas obat, menghasilkan kelangsungan hidup sel dengan adanya molekul antimikroba. Begitu mutan resisten muncul, antibiotik mengeliminasi populasi yang rentan dan bakteri resisten mendominasi. Dalam banyak kasus, perubahan mutasi yang menyebabkan resistensi merugikan homeostasis sel dan hanya dipertahankan jika diperlukan dengan adanya antibiotik. Secara umum, mutasi yang mengakibatkan resistensi antimikroba mengubah aksi antibiotik melalui salah satu mekanisme berikut, modifikasi target antimikroba (menurunkan afinitas terhadap obat, penurunan penyerapan obat, aktivasi mekanisme pembuangan untuk mengeluarkan molekul

berbahaya, atau perubahan dalam jalur metabolisme penting melalui modulasi regulasi jaringan (Munita JM, 2016).

Sebagai contoh, resistensi fluoroquinolone dapat terjadi karena tiga rute biokimia yang berbeda, yang semuanya dapat terjadi pada bakteri yang sama pada waktu tertentu yakni mutasi dalam gen yang mengkodekan situs target fluoroquinolone (DNA gyrase dan topoisomerase IV), ekspresi berlebihan dari pompa efflux yang mengeluarkan obat dari sel, dan perlindungan situs target fluoroquinolone. (Munita JM, 2016).

Organisme menjadi organisme yang *Multidrugs – resistant* dengan memperoleh gen resistensi dari bakteri lain atau dengan mengekspresikan gen pada kromosom mereka yang sebelumnya ditekan. Bakteri dapat mentransfer materi genetik dengan berbagai cara, termasuk transfer sel-ke-sel langsung (konjugasi) dan penyerapan DNA yang dilepaskan selama lisis sel (transformasi). Proses-proses ini dipercepat ketika ekosistem mikroba (mis., Mikrobioma) terpapar antibiotik, yang tidak hanya menyebabkan lisis bakteri (meningkatkan kumpulan DNA bebas sel yang tersedia untuk transformasi) tetapi juga menempatkan tekanan selektif yang luar biasa pada organisme yang membawa gen resistensi. Selain itu, beberapa organisme memiliki gen resistensi yang ditekan secara stabil dalam kondisi normal. Ketika organisme terkena antibiotik, sinyal seluler menghentikan represi gen resistensi ini dan membiarkan ekspresi mereka. Gen ampC merupakan salah satu contoh yang ditekan

secara stabil pada berbagai organisme gram negatif tetapi menghasilkan β – lactamase yang kuat sekali setelah paparan berulang terhadap antibiotik β – lactam. (Ramirez CB, 2018).

Begitu gen – gen ini diekspresikan, mereka memberikan resistensi antibiotik dengan berbagai cara. Beberapa, seperti *mecA* (yang memberikan resistensi β -laktam terhadap methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) atau *vanA* dan *vanB* (yang memberikan resistensi vankomisin terhadap VRE), mengubah protein yang ditargetkan oleh antibiotik. Lainnya, seperti *ampC*, *SHV*, *OXA*, dan *bla_{NDM-1}*, kode untuk β – lactamase yang dapat secara langsung menghancurkan antibiotik β – lactam. Mutasi pada pompa efluks dapat memungkinkan bakteri memompa antibiotik keluar dari sel sebelum mencapai target mereka. Khususnya, elemen-elemen resistensi ini dapat saling melengkapi. Misalnya, organisme gram negatif dengan genotipe yang mencakup pompa efluks dan β -laktamase yang lemah dapat memiliki fenotipe produsen extended – spectrum β – lactamase (ESBL), karena pompa eflux menurunkan tingkat β – lactam dalam sel ke titik bahwa bahkan β – lactamase yang lemah bisa sangat efektif (Ramirez CB, 2018).

Dinding sel, baik pada bakteri memainkan peran penting dalam kelangsungan hidupnya. Obat-obatan menghambat sintesis dinding sel dengan mengikat lapisan peptidoglikan pada bakteri atau mempengaruhi sintesis ergosterol, sehingga menghalangi pertumbuhan dan pembelahan sel. Organisme ini mengalami mutasi kromosom tertentu atau pertukaran

elemen DNA ekstrakromosom melalui konjugasi atau transformasi (transfer gen horizontal) seperti pada *K. pneumoniae*, yang dapat menyebabkan perubahan pada komposisi membran sel mengakibatkan penurunan permeabilitas dan serapan obat ke dalam sel. Komposisi membran yang berubah juga menyebabkan kurangnya situs target aktif untuk mengikat obat. Mutasi pada gen yang mengkode target menyebabkan modifikasi pada tingkat molekuler dan mempertahankan fungsi seluler dengan mengurangi kerentanan terhadap inhibisi (Tanwar J, 2014).

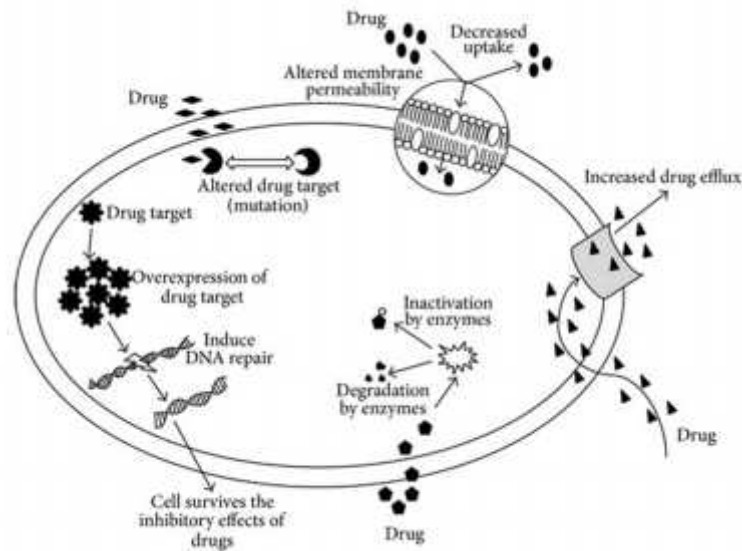
Kelas utama dari antibakterial	Contoh antimikroba spesifik	Mekanisme aksi	Mekanisme resistensi
Laktam • Penisilin • Sefalosporin • karbapenem	• Penisilin/Ampisilin/oksasilin • Generasi pertama : Cefazolin • Generasi kedua : Cefoxitin • Generasi ketiga : Cefotaxim • Meropenem/imipenem	Interfensi sistesis dinding sel bakteri dengan cara berikatan pada sisi aktif transpeptida pada PBP	• Mengambil alih lactamase yang menghidrolisis cincin lactam • Mutasi PBP • Hilangnya Porin
Aminoglikosida	• Gentamisin • Tobramisin • Amikasin	Meninterfesis sistensis protein dengan cara berikatan pada subunit 30S ribosomal	Mengambil alih enzim modifikasi aminoglikosida yang mengubah sisi obat

Glikopeptida	Vankomisin	Menginterferensi sintesis dinding sel bakteri dengan cara berikatan pada terminal C dari D-Alanin-D-alanin	Mutasi komponen terminal dari dinding sel menyebabkan perubahan D-alanin-D-alanin menjadi D-alanin-D-laktat
--------------	------------	--	---

Tabel 3. Antibiotik yang Sering Digunakan di NICU dan Mekanisme Aksi dan Resistensi (Patel S, 2010).

Mekanisme lain dari *Multidrug – resistant* ditemukan menjadi ekspresi berlebihan dari enzim target obat yang mengarah ke *bypass* target karena modifikasi dalam jalur metabolisme tertentu, yang menyebabkan produksi molekul target alternatif dan gangguan dalam beberapa sintesis protein. Hal ini dapat mempengaruhi akses obat ke lokasi sasaran (Munita JM, 2016).

Inaktivasi atau degradasi enzimatis antimikroba dengan hidrolisis ikatan ester atau amida (seperti resistensi terhadap β -laktam karena β -laktamase, dll.) dan transformasi kimia senyawa ini dengan asetilasi, fosforilasi, adenilasi, glikosilasi, dan hidrosilasi juga menjadi semakin jelas sebagai penyebab *Multidrug – resistant*. Strain isolat klinis yang resisten dari mikroorganisme yang berbeda telah mengembangkan kemampuan untuk mengoksidasi atau mengurangi senyawa antimikroba untuk mencegah interaksi dengan target masing-masing (Tanwar J, 2014).



Gambar 4. Mekanisme *Multidrug – resistant* (Tanwar J, 2014).

II.3. Hubungan *Multidrug – resistant* terhadap mortalitas dan lama perawatan pada bayi dengan sepsis

Sepsis neonatorum tetap menjadi masalah serius di unit perawatan intensif neonatal (NICU) di seluruh dunia, yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sepsis onset dini dikaitkan dengan infeksi mikroorganisme dari ibu sebelum atau selama persalinan. Infeksi transplasenta atau infeksi asendens dari serviks dapat disebabkan oleh organisme yang berkoloni di saluran genito-urinaria ibu; neonatus terinfeksi mikroorganisme saat melewati jalan lahir. Grup B *Streptococcus* (GBS), *Escherichia coli* (*E. coli*), dan *Coagulase-negative Staphylococcus* (CONS) adalah patogen paling umum yang menyebabkan sepsis onset dini. Sepsis onset lambat terjadi pada 4–90 hari kehidupan dan didapat setelah melahirkan dari lingkungan perawatan (nosokomial atau sumber

komunitas). CONS, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, dan *Candida spp*. adalah patogen utama yang menyebabkan sepsis onset lambat (Awad HA, 2016).

Insiden keseluruhan dari infeksi bakteri neonatal adalah antara satu dan delapan bayi per 1000 kelahiran hidup, dan antara 160 dan 300 per 1000 bayi dengan berat lahir sangat rendah. Data epidemiologi dari negara berkembang menunjukkan perbedaan kejadian, faktor risiko, pola, dan sensitivitas antimikroba dari patogen dan mortalitas dibandingkan dengan negara maju. Di Eropa dan Amerika Utara, GBS dan *E. coli* berkontribusi pada 70-75% kasus septikemia neonatal. Di sebagian besar negara berkembang, organisme gram negatif tetap menjadi penyebab utama sepsis neonatorum. Organisme bakteri yang menyebabkan sepsis neonatorum telah mengembangkan resistensi yang meningkat terhadap antibiotik yang biasa digunakan, membuat pengelolaannya menjadi tantangan bagi sektor kesehatan publik dan swasta (Awad HA, 2016).

Peningkatan luran dan keberhasilan pengobatan sepsis neonatorum tergantung pada permulaan awal terapi antibiotik yang sesuai. Pola organisme penyebab terus berubah dan kemunculan bakteri resisten yang sering memperburuk masalah (Awad HA, 2016).

Kira-kira 50% *E. coli* dari sampel darah (terlepas dari onset awal atau onset lambat) dari NICU di China resisten terhadap berbagai obat karena produksi ESBL. Dalam penelitian saat ini, di antara semua isolat *E. coli* dari bayi dengan sepsis onset dini pada tahun 2012– 2018, 73,1%

resisten terhadap ampisilin dan 46,7% resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga, yang secara signifikan lebih tinggi daripada persentase resistensi dari 2002 hingga 2008. Infeksi bakteri gram negatif yang resistan terhadap berbagai obat penghasil ESBL di NICU Cina kemungkinan besar karena penggunaan antibiotik spektrum luas yang tidak terbatas pada neonatus, terutama sefalosporin generasi ketiga. Hal ini mungkin benar untuk sepsis onset lambat yang disebabkan oleh berbagai bakteri resisten obat (Zhu M, 2019).

S. aureus yang resistan terhadap metisilin (MRSA) adalah patogen yang sangat penting dalam populasi NICU dan telah dikaitkan dengan infeksi endemik dan epidemik. Selain itu, epidemiologi MRSA berubah dari hanya patogen yang didapat di rumah sakit menjadi patogen dengan penyebaran luas di masyarakat yang mampu menyebabkan infeksi pada individu yang sehat. Demikian pula, klon MRSA yang dominan di NICU telah berubah dari klon rumah sakit menjadi klon terkait komunitas. Reservoir untuk MRSA termasuk kolonisasi bayi-bayi di NICU, anggota staf, lingkungan dan perolehan dari anggota keluarga, termasuk penularan vertikal akibat kolonisasi anovaginal ibu dalam kehamilan (Patel S, 2010).

Basil Gram negatif menjadi semakin resisten terhadap antibiotik dalam perawatan kesehatan dan mungkin kadang-kadang resisten terhadap semua antibiotik konvensional. Meningkatnya ancaman basil Gram negatif yang resistan terhadap beberapa obat berfungsi sebagai peringatan untuk pemantauan ketat, pengendalian infeksi, dan

pengawasan antibiotik. Di NICU, pola resistensi yang paling umum dicatat hingga saat ini adalah resistensi terhadap piperasilin-tazobaktam, ceftazidime, dan atau gentamisin. Lebih mengkhawatirkan, telah munculnya patogen spektrum luas penghasil β -laktamase (ESBL) yang menyebabkan resistensi terhadap sefalosporin generasi ke-3 termasuk sefotaksim, seftriakson, dan seftazidim, serta monobaktam aztreonam. *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia coli* kemungkinan besar memperoleh ESBL, tetapi enzim ini juga ditemukan pada spesies lain. Faktanya, beberapa basil Gram negatif telah menjadi resisten terhadap semua antibiotik lini pertama dan hanya rentan terhadap polymyxin B dan atau tigecycline, turunan tetrasiklin. Menariknya, resistensi kuinolon dan resistensi tetrasiklin jarang ditemukan di antara patogen yang diisolasi dari pasien di NICU, mungkin karena agen ini jarang digunakan pada populasi NICU (Patel S, 2010).

Bakteri gram negatif tanpa terapi antimikroba yang memadai pada awalnya memiliki risiko kematian yang lebih tinggi secara signifikan, penyakit yang berkepanjangan, berkembang menjadi sepsis berat, dan komplikasi infeksi. Tampaknya pada neonatus, bakteremia Gram-negatif tanpa terapi antimikroba yang memadai pada awalnya tidak menyebabkan kematian dini dalam waktu tujuh hari setelah onset tetapi menyebabkan penyakit yang berkepanjangan, kerusakan organ utama, komplikasi infeksi, dan kemudian menyebabkan kemunduran klinis, yang kemudian mengakibatkan kematian di rumah sakit (Chu M, 2020).

Secara umum, infeksi yang disebabkan oleh strain bakteri resisten menyebabkan tingkat hasil yang lebih buruk hingga dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi serupa yang disebabkan oleh strain yang rentan. Hasil yang merugikan ini mungkin bersifat klinis (kematian atau kegagalan pengobatan) atau ekonomi (biaya perawatan, lama perawatan) dan mencerminkan penundaan pengobatan dan kegagalan pengobatan antibiotik untuk menyembuhkan infeksi. Besarnya hasil yang merugikan ini akan lebih terlihat ketika keparahan penyakit, virulensi strain, atau kerentanan inang meningkat. Biaya keterlambatan dan kegagalan pengobatan ini bagi pasien dan sistem perawatan kesehatan yang menjadi dasar dari dampak negatif resistensi antibiotik (Friedman ND, 2015).

Pasien yang tidak segera menerima pengobatan yang tepat berada pada peningkatan risiko untuk perjalanan penyakit yang lebih lama atau hasil yang fatal dan tetap menular untuk waktu yang lebih lama, meningkatkan kemungkinan penularan mikroorganisme yang resisten. Pasien yang terinfeksi bakteri resisten memiliki faktor risiko tambahan, seperti penyakit dasar yang lebih parah yang memerlukan rawat inap lebih lama, yang berkontribusi pada hasil yang lebih buruk (Friedman ND, 2015).

Mortalitas dan morbiditas organisme *Multidrug – resistant* mungkin terkait dengan peningkatan virulensi, keterlambatan terapi yang sesuai, dan pilihan pengobatan yang lebih sedikit. Selain itu, antimikroba yang

diperlukan untuk mengobati organisme *Multidrug – resistant* mungkin kurang efektif, lebih mahal, atau lebih toksik dibandingkan terapi konvensional. Resistensi mungkin sulit untuk dideteksi, dapat menyebabkan peningkatan biaya dan lama perawatan, dan dapat menyebabkan lingkaran setan penggunaan antibiotik yang berlebihan, karena pilihan empiris yang lebih luas diperlukan (Patel S, 2010).

Studi menilai lama tinggal di rumah sakit pada neonatus bervariasi sehubungan dengan jenis infeksi, patogen, dan pola resistensi antibiotik. Abdel-Hady dkk. dan Sehgal skk. menemukan bahwa perawatan di rumah sakit lebih panjang pada pasien yang terinfeksi dengan bakteri gram negatif penghasil ESBL. Data dari sebuah penelitian (2010) dari 59 episode kultur terbukti sepsis (20 isolat multi-obat) menunjukkan durasi lama tinggal di rumah sakit dalam sepsis organisme dengan *Multidrug – resistant* (27,6 hari) vs sepsis non- organisme dengan *Multidrug – resistant* (20,7 hari). Infeksi dengan strain yang resisten dapat memperpanjang masa tinggal di rumah sakit karena mungkin lebih sulit untuk diobati. Dengan demikian, organisme dengan multi resisten antibiotik dapat menyajikan penyebab atau konsekuensi dari lama dirawat di rumah sakit (Peters L, 2019; Wattal C, 2020).

Berbagai penelitian yang dilakukan secara global telah melaporkan angka fatalitas kasus (CFR) yang lebih tinggi akibat sepsis dengan organisme dengan *Multidrug – resistant*. Sebuah studi dari Jordan melaporkan bahwa sepsis karena organisme dengan *Multidrug – resistant*

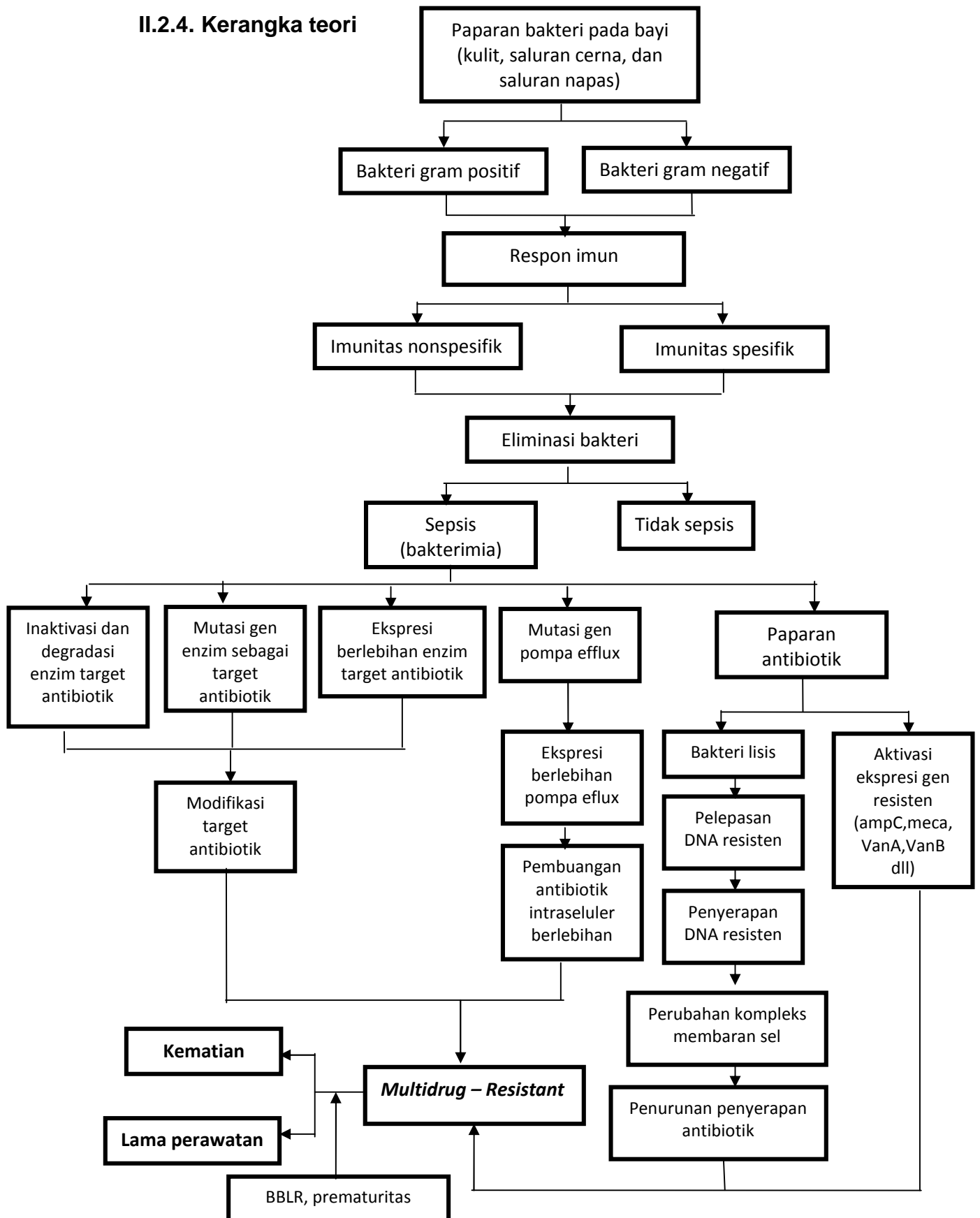
dikaitkan dengan tingkat kematian yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis non- organisme dengan *Multidrugs – resistant* (60% vs 13%). Demikian pula, penelitian lain dari Taiwan melaporkan tingkat kematian 26,3% karena *Multidrugs – resistant Acinetobacter baumannii* (Wattal C, 2020).

Dari India, studi DeNIS melaporkan bahwa populasi yang dikaitkan dengan risiko kematian adalah 15,7% pada sepsis kultur-positif oleh organisme dengan *Multidrugs – resistant* vs 12,0% pada sepsis kultur-positif oleh non- organisme dengan *Multidrugs – resistant*. Studi lain dari Delhi melaporkan CFR sepsis kultur-positif dan kultur negatif masing-masing menjadi 23,0% dan 6,8%. CFR di antara organisme dengan *Multidrugs – resistant* lebih tinggi dari isolat sensitif. Di antara neonatus dengan sepsis dengan *Multidrugs – resistant*, hanya setengah yang selamat. Dalam sebuah data baru-baru ini (2018-2019) dari Rumah Sakit Sir Ganga Ram, New Delhi 64 kasus neonatus dengan positif kultur memiliki mortalitas tinggi di organisme dengan *Multidrugs – resistant* dibandingkan dengan non-organisme dengan *Multidrugs – resistant* [34,4% vs 8%, $p = 0,028$, OR = 6,02 (CI; 1.1–30.3)]. Antibiotik lini pertama seringkali tidak efektif pada pasien yang disebabkan oleh organisme dengan *Multidrugs – resistant*. Akibatnya, pengobatan yang tepat tertunda oleh waktu dikarenakan menerima hasil tes mikrobiologis termasuk pengujian sensibilitas. Dalam kasus-kasus di mana semua antibiotik diuji resisten (6,4%) serta resisten dan karena itu terapi empiris tentu tidak

memadai sehingga angka kematian meningkat (Peters L, 2019; Wattal C, 2020).

Dampak infeksi akibat basil Gram negatif yang resistan terhadap antibiotik bervariasi. Khaswneh dkk. melaporkan tingkat kematian kasar 30% yang disebabkan oleh basil Gram negatif yang sangat resisten; 48% kematian terjadi dalam 3 hari pertama infeksi. Namun, Kristof dkk. tidak menemukan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam mortalitas antara infeksi yang disebabkan oleh *Klebsiella spp* yang memproduksi ESBL dan yang tidak memproduksi ESBL. Dari catatan, Abdel-hady dkk. menemukan bahwa infeksi *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL dikaitkan dengan mortalitas 3 kali lipat lebih tinggi (Patel S, 2010).

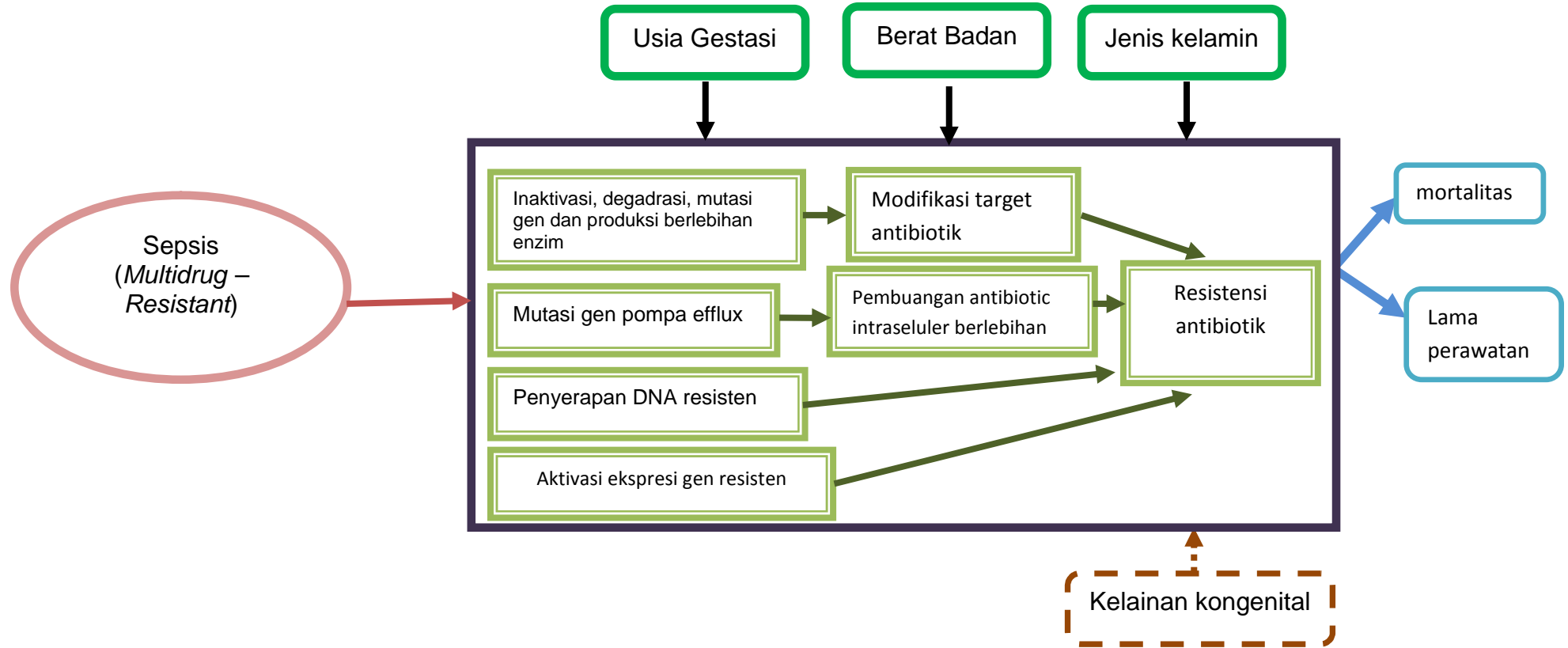
II.2.4. Kerangka teori



BAB III

KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran variabel-variabel yang menjelaskan multi antibiotik resisten



Keterangan : Variabel tergantung

Variabel bebas

Variabel antara

Variabel random

Variabel kendali

Hubungan variabel bebas

Hubungan variabel random

Hubungan variabel kendali

Hubungan variabel tergantung

Hubungan variabel antara