

**HUBUNGAN KELAHIRAN PREMATUR DENGAN KEJADIAN SEPSIS
NEONATORUM TERHADAP RESISTENSI ANTIBIOTIK DI NICU RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE JANUARI-
DESEMBER 2023**

(Skripsi)

Oleh

Putu Karis Ayu Kirana

2118011119



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**HUBUNGAN KELAHIRAN PREMATUR DENGAN KEJADIAN SEPSIS
NEONATORUM TERHADAP RESISTENSI ANTIBIOTIK DI NICU RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE JANUARI-
DESEMBER 2023**

Oleh

Putu Karis Ayu Kirana

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
Pada
Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi

**: HUBUNGAN KELAHIRAN PREMATUR
DENGAN KEJADIAN SEPSIS NEONATORUM
TERHADAP RESISTENSI ANTIBIOTIK DI
NICU RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PROVINSI LAMPUNG PERIODE JANUARI-
DESEMBER 2023**

Nama Mahasiswa

: Putu Karis Ayu Kirana

Nomor Pokok Mahasiswa

: 2118011119

Program Studi

: PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas

: KEDOKTERAN



Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S. Ked., M. Kes

NIP. 197609032005012001

Ns. Bayu Anggileo Pramesona, MMR, Ph.D, FISQua

NIP.198608022009031001

2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

NIP.197601202003122001

MENGESAHKAN

1. **Tim Penguji** : **Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S. Ked.,**

M. Kes

Sekretaris

: **Ns. Bayu Anggileo Pramesona,**

MMR, Ph.D, FISQua

Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked.,**

M.Sc

2. **Dekan Fakultas Kedokteran**



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

NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 23 Desember 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN KELAHIRAN PREMATUR DENGAN KEJADIAN SEPSIS NEONATORUM TERHADAP RESISTENSI ANTIBIOTIK DI NICU RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 23 Desember 2024

Pembuat pernyataan,


Putu Karis Ayu Kirana

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kotabumi pada 12 Maret 2003 sebagai anak tunggal dengan orang tua Bapak dr. I Nyoman Okayasa, Sp. OG dan Ibu dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, M. Kes., Sp. PK, Subsp. H. K (K).

Penulis menyelesaikan pendidikan di TK Kidsstar Makassar 2009, Pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Sekolah Dharma Bangsa pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Sekolah Dharma Bangsa pada tahun 2018 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 9 Bandar Lampung tahun 2021.

Penulis terdaftar sebagai Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sejak tahun 2021 melalui ujian tertulis Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti kegiatan organisasi. Penulis aktif di organisasi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yaitu Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) sebagai Wakil Ketua 2023/2024 dan menjadi Asisten Dosen Patologi Klinik tahun 2023/2024.

SANWACANA

Segala puji serta syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, Tuhan semesta Alam yang telah melimpahkan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis sampai pada titik ini dan dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN KELAHIRAN PREMATUR DENGAN KEJADIAN SEPSIS NEONATORUM TERHADAP RESISTENSI ANTIBIOTIK DI NICU RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan saran, bantuan, bimbingan dan kritik dari berbagai pihak. Maka dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa, atas izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S. Ked., M. Kes, selaku pembimbing I atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, saran, serta motivasi yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
5. Ns. Bayu Pramesona A, MMR., PhD, selaku pembimbing II atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh

kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, saran, serta motivasi yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.

6. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc, selaku pembahas yang bersedia menyediakan waktu dan memberikan evaluasi, kritik, saran, dan nasihat yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Novita Carolia., M.Sc selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, motivasi, dan nasihat disetiap semester di Fakultas Kedokteran.
8. Seluruh dosen, staf pengajar, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan wawasan yang telah diberikan kepada penulis sebagai landasan bagi masa depan dan cita-cita.
9. Kedua orangtua yang saya sayangi, papa dr. I Nyoman Okayasa, Sp. OG dan mama dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, M. Kes., Sp.PK, Subsp.H.K(K) yang selalu memberikan dukungan, memberikan doa-doa, kasih sayang yang tiada hentinya untuk kelancaran dan kemudahan penulis dalam menyelesaikan pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman saya tercinta Kiyowo: Azqiya, Azzarine, Haya, Pira, dan Mayang yang hadir dalam hari-hari penulis. Terima kasih atas bantuan, dukungan, kebahagiaan yang selalu diberikan untuk penulis dari awal perkuliahan hingga menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman tutor Dino: Dilla, Yasmin, Salsa, Wayan, Sani, Haya, Syifa, Fania, Hafidz, Yuda, dan Yoga yang hadir sejak awal pembelajaran di FK Unila. Terimakasih untuk dukungan yang selalu diberikan dan cerita cerita menyenangkan selama ini.
12. Teman-teman Dewan Perwakilan Mahasiswa khususnya yang selalu menemani dalam menjalankan tugas dan kewajiban saya: Reza, Apri, Chintya, Evi, Ghazi, Hecitha, Kyra, Michelle, Revo, Orlan, Gita, Adam, Ratu, Regina, Shaeny, Zahra serta adik-adik Legislator Muda. Terimakasih karena telah membersamai penulis dalam menjalani berbagai kegiatan untuk organisasi, terimakasih untuk semua canda tawa dan dukungan tanpa batas untuk penulis.

13. Teman-teman angkatan 2021 Purin-Pirimidin Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan, dukungan, dan kebersamaannya selama proses perkuliahan.
14. Semua pihak yang turut dan membantu, memberikan dukungan serta selalu menemani penulis dalam menjalani penelian ini yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.
15. Terima kasih kepada diri saya sendiri yang sudah percaya bahwa penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan jalan yang tidak selalu mulus ini, terima kasih sudah menyelesaikan semua hal dengan baik.
Terima kasih Karis

Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang berlipat atas segala bantuan dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini

Bandar Lampung, 23 Desember 2024
Penulis,


Putu Karis Ayu Kirana

ABSTRAK

HUBUNGAN KELAHIRAN PREMATUR DENGAN KEJADIAN SEPSIS NEONATORUM TERHADAP RESISTENSI ANTIBIOTIK DI NICU RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023

Oleh

Putu Karis Ayu Kirana

Latar Belakang: Bayi lahir prematur adalah salah satu faktor risiko terjadinya sepsis neonatorum yang merupakan keadaan darurat karena keterlambatan dalam pengobatannya dapat menyebabkan kematian, sedangkan sulit untuk menegakkan diagnosis karena gambaran klinisnya tidak spesifik dibandingkan sepsis pada orang dewasa. Pemberian antibiotik empirik yang memadai dan diberikan segera setelah didiagnosis, sangat penting dalam penatalaksanaan namun penggunaan antibiotik pada neonatus yang berlebihan dapat memberikan dampak buruk salah satunya menimbulkan resistensi terhadap obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Data diambil dengan teknik *total sampling*. Data yang digunakan adalah data sekunder sejumlah 298 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Penelitian ini menggunakan uji analisis *Chi-square*. Data rekam medis diambil di instalasi rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung sepanjang tahun 2023.

Hasil: Hasil statistik penelitian ini didapatkan hubungan signifikan antara kelahiran prematur yang disertai sepsis neonatorum terhadap 10 antibiotik paling resisten ($p < 0,05$), dimana bayi lahir prematur dengan sepsis neonatorum memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami resistensi antibiotik.

Simpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

Kata kunci: Sepsis neonatorum, resistensi antibiotik, kelahiran prematur, cross sectional study

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PRETERM BIRTH AND THE INCIDENCE OF NEONATAL SEPSIS AGAINST ANTIBIOTIC RESISTANCE IN NICU RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE PERIOD JANUARY-DECEMBER 2023

By

Putu Karis Ayu Kirana

Background: Preterm born babies are one of the risk factors for neonatal sepsis which is an emergency because delay in treatment can cause death, while it is difficult to make a diagnosis because the clinical picture is not specific compared to sepsis in adults. The provision of adequate empirical antibiotics and given immediately after diagnosis, is very important in management but excessive use of antibiotics in neonates can have a negative impact, one of which causes resistance to drugs. This study aims to determine the relationship between premature birth and the incidence of neonatal sepsis and antibiotic resistance in the NICU of Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province, from January to December 2023.

Methods: This study is an analytic observational quantitative study with a cross sectional approach. Data were taken with total sampling technique. The data used was secondary data of 298 medical records that met the inclusion and exclusion criteria. This study used the Chi-square analysis test. Medical record data was taken at the medical record installation of Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province throughout 2023.

Results: The statistical results of this study showed a significant relationship between preterm birth accompanied by neonatal sepsis and the 10 most resistant antibiotics ($p < 0.05$), where babies born prematurely with neonatal sepsis have a higher risk of developing antibiotic resistance.

Conclusion: There is a significant relationship between preterm birth and the incidence of neonatal sepsis against antibiotic resistance in the NICU of RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province for the period January-December 2023.

Keywords: Neonatal sepsis, antibiotic resistance, preterm birth, cross sectional study

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat Teoritis	7
1.4.2. Manfaat Praktis	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Kelahiran Prematur	8
2.2 Sepsis.....	9
2.3 Sepsis Neonatorum.....	10
2.3.1 Definisi	10
2.3.2 Epidemiologi	12
2.3.3 Klasifikasi.....	13
2.3.4 Etiologi.....	14
2.3.5 Patofisiologi	15
2.3.6 Pemeriksaan Laboratorium	18
2.4 Kultur Darah.....	19
2.5 Pola Kuman dan Resistensi Antibiotik	23

2.6 Hasil Kultur Darah Pada Sepsis Neonatorum	29
2.7 Hubungan Kejadian Kelahiran Prematur Dengan Sepsis Neonatorum.....	30
2.8 Kerangka Teori	33
2.9 Kerangka Konsep	34
2.10 Hipotesis.....	34
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Desain Penelitian.....	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	35
3.3.1 Populasi Penelitian	35
3.3.2 Sampel Penelitian.....	35
3.3.3 Besar Sampel.....	36
3.4 Variabel Penelitian.....	36
3.4.1 Variabel Bebas (Independen)	36
3.4.2 Variabel Terikat	36
3.5 Definisi Operasional.....	37
3.6 Instrumen dan Prosedur Penelitian.....	38
3.6.1 Metode Pengambilan Data	38
3.6.2 Instrumen Penelitian.....	38
3.7 Prosedur Penelitian.....	38
3.8 Analisis Data	39
3.9 Alur Penelitian.....	39
3.10 Etika Penelitian	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1 Analisis Univariat.....	41
4.1.2 Analisis Bivariat.....	46
4.2 Pembahasan	54
4.2.1 Analisis Univariat.....	54
4.2.2 Analisis Bivariat.....	58
4.3 Keterbatasan Penelitian	61
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	62
5.1 Simpulan.....	62
5.2 Saran.....	63

5.2.1	Bagi Peneliti	63
5.2.2	Bagi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung	63
5.2.3	Bagi Rumah Sakit dan Instansi Kesehatan Lainnya.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....		65

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Sepsis Berdasarkan Awitan dan Sumber Infeksi.....	14
2. Pola Resistensi Antibiotik Bakteri <i>Klebsiella</i> pada Ruang ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	26
3. Pola Resistensi Antibiotik Bakteri <i>Staphylococcus</i> pada Ruang ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	27
4. Pola Resistensi Antibiotik Bakteri <i>Pseudomonas</i> pada Ruang ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	28
5. Pola Resistensi Antibiotik pada Neonatus dengan Sepsis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	29
6. Definisi Operasional.....	37
7. Distribusi Frekuensi Karakteristik Kelahiran Prematur dengan Suspek Sepsis Neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....	41
8. Distribusi Frekuensi Pola Kuman Penyebab Sepsis Neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....	42
9. Distribusi Frekuensi Resistensi Antibiotik Penyebab Sepsis Neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....	44
10. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsis Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Ampicillin-sulbactam di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....	46
11. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsis Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Amoxicillin di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....	47

12. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Gentamicin di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....48
13. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Ceftriaxone di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....48
14. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Ticarcillin di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....49
15. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Ampicilin di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....50
16. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Clarithromycin di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....51
17. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Cefoxitin di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....51
18. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Ceftizoxime di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....52
19. Hubungan Kelahiran Prematur yang disertai Sepsi Neonatorum dengan Resistensi Antibiotik Cefuroxim di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.....53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Patofisiologi Sepsis Neonatorum	16
2. Mekanisme Utama Resistensi Bakteri	24
3. Kerangka Teori Penelitian	33
4. Kerangka Konsep Penelitian	34
5. Alur Penelitian	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Penelitian	72
2. <i>Ethical Clearence</i> RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	73
3. Excel.....	74
4. Output Univariat.....	74
5. Output Bivariat.....	76
6. Dokumentasi	85

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kelahiran prematur merupakan kelahiran yang terjadi pada kehamilan kurang dari 37 minggu disertai dengan berat lahir janin kurang dari 2500 gram. Kelahiran prematur meningkatkan kematian sebesar 65-75% pada perinatal (Solama, 2019). Menurut *World Health Organization* (WHO) (2023), sekitar 900.000 anak meninggal pada tahun 2019 yang disebabkan oleh komplikasi dari kelahiran prematur. Secara global, prematur merupakan penyebab utama kematian pada anak yang berusia dibawah 5 tahun. Kejadian kelahiran prematur pada negara maju dan berkembang berbeda, di negara maju seperti Eropa (5-11%), USA (11,5%) sedangkan pada negara berkembang angka kejadiannya jauh lebih tinggi seperti Sudan (31%), India (30%), dan Afrika Selatan (15%). Di Indonesia angka kejadian kelahiran prematur dapat dicerminkan berdasarkan angka kejadian bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) dengan persentase tertinggi di Papua Barat (20,27%), Kalimantan Barat (19,79%), dan Maluku Utara (19,77%) (Herman & Joewono, 2020) sedangkan di Lampung pada tahun 2018 sebanyak 24,8% (Marcella *et al.*, 2022). Kelahiran prematur dengan berat lahir rendah merupakan faktor risiko terjadinya sepsis neonatorum. Bayi dengan kelahiran prematur 4,85 kali lebih berisiko terkena sepsis neonatorum daripada bayi normal (Ningsih, Dupai & Ibrahim, 2016).

Sepsis adalah respons sistemik terhadap infeksi akibat disfungsi organ yang berpotensi fatal disebabkan karena adanya disregulasi sistem imun (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Sepsis neonatorum

adalah penyakit infeksi yang terjadi pada bayi baru lahir yang berusia kurang dari 28 hari. Sepsis neonatorum merupakan masalah kesehatan utama karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada bayi di negara berpendapatan menengah ke bawah. Sepsis neonatorum dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) dan sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL). Sepsis neonatorum awitan dini didefinisikan sebagai sepsis yang muncul pada bayi paling lambat 72 jam pertama kehidupan sedangkan sepsis neonatorum awitan lambat didefinisikan sebagai sepsis yang terjadi setelah 72 jam kehidupan (Tsaqib, 2022).

Sebuah studi multisenter yang dilakukan di Australia dan Selandia Baru pada tahun 2000 sampai dengan 2012 menemukan bahwa tingkat kematian akibat sepsis neonatorum adalah 18% hingga 20% sedangkan penelitian di Eropa dan Amerika Serikat pada tahun 2012 mengungkapkan bahwa angka kematian akibat sepsis neonatorum adalah 41% dan 28,3%. Columbia melakukan observasi pada tahun 2012 terhadap 1.051 pasien sepsis neonatorum yang di rawat di 9 PICU, ditemukan 56% pasien sepsis neonatorum berusia kurang dari 2 tahun, 12,9% berusia 2 hingga 5 tahun dan 31% berusia lebih dari 5 tahun. *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) mengambil data PICU dari 26 negara pada 2015 dan menunjukkan adanya penurunan prevalensi sepsis global dari 10,3% menjadi 8,9%. Angka kematian selama perawatan di rumah sakit adalah 25% dan tidak ditemukan adanya perbedaan mortalitas PICU di negara berkembang maupun negara maju (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Angka kejadian sepsis neonatorum di negara berkembang lebih tinggi (1.818/1000) dibandingkan negara maju (1-5 pasien/1000). Kejadian sepsis neonatorum di Indonesia, di RS Cipto Mangunkusumo, angka kejadian sepsis neonatorum mencapai 13,7% dengan angka kematian yang mencapai 14% (Hapsari & Wijayana, 2024) sedangkan di RSUD Dr. H.

Abdul Moeloek sebesar 30,1% dengan angka kematian mencapai 40%. Kejadian sepsis neonatorum di Lampung mengalami peningkatan, dilihat dari rekam medis pada tahun 2017 terdapat 193 kasus, tahun 2018 terdapat 242 kasus dan pada tahun 2019 terdapat 317 kasus (Rachmawati, 2021). Namun terjadi penurunan pada tahun 2022 sebesar 113 kasus (Fitriliani, 2023).

Menurut Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI), Angka Kematian Neonatal (AKN) pada tahun 2017 sebesar 15/1000 kelahiran. Angka tersebut gagal memenuhi target yang telah disepakati oleh beberapa negara, termasuk Indonesia pada sidang PBB yang bertujuan untuk menurunkan AKD minimal 12/1000 kelahiran pada tahun 2030. Sepsis neonatorum merupakan alasan penting untuk berkontribusi terhadap tingginya angka kematian dan keparahan pada neonatus. Menurut Jurnal Profil Kematian Neonatal RS Soetomo, angka kematian neonatus akibat sepsis neonatorum sebesar 12% pada bayi berusia 0 sampai 6 hari sedangkan pada neonatus berusia 7 sampai 28 hari mencapai 22%. Berdasarkan data pada NICU RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2019, sepsis neonatorum merupakan penyebab kematian terbanyak dengan 23% kematian dari 389 kasus (Nurrosyida *et al.*, 2022).

Tatalaksana sepsis neonatorum segera diberikan setelah dilakukan diagnosis dini. Terapi antibiotik menjadi salah satu pilihan dalam pengobatan sepsis neonatorum namun disisi lain, penggunaan antibiotik yang berlebihan karena gejala yang tidak spesifik akan berdampak negatif dengan adanya risiko resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik adalah kondisi dimana patogen yang menjadi target tidak mati karena berbagai macam faktor yang menyebabkan patogen tersebut tetap hidup dan berkembang. Oleh karena itu, pentingnya deteksi dini agar mendapatnya pengobatan yang efektif dan diberikan secara cepat (Tsaqib, 2022).

Sepsis neonatorum sampai saat ini, merupakan keadaan darurat karena keterlambatan dalam pengobatan dapat menyebabkan kematian, sedangkan sulit untuk menegakkan diagnosis karena gambaran klinisnya tidak spesifik dibandingkan sepsis pada orang dewasa. Pemeriksaan kultur darah adalah *gold standard* untuk mengidentifikasi bakteri sepsis neonatorum, namun pemeriksaan ini memerlukan waktu 2 sampai 5 hari dan hanya beberapa bakteri yang dapat diidentifikasi (Yustika *et al.*, 2020). Bakteri merupakan penyebab paling umum pada sepsis neonatorum yang memiliki jenis berbeda antar negara maupun rumah sakit di negara yang sama dan selalu mengalami perubahan dari waktu ke waktu (Jaya *et al.*, 2023).

Pemberian antibiotik empirik yang memadai dan diberikan segera setelah didiagnosis, sangat penting dalam penatalaksanaan sepsis neonatorum yang dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi (Akselsen, Sheth & Veses, 2022). Penggunaan antibiotik pada neonatus yang berlebihan dapat memberikan dampak buruk, antara lain peningkatan kesakitan, kematian, biaya dan lama rawat inap, perubahan mikrobiota saluran cerna dan dapat menimbulkan resistensi terhadap obat (Elligsen *et al.*, 2021). Pemilihan antibiotik yang digunakan harus mempertimbangkan infeksi dan organisme yang paling umum serta pola kuman yang ada di setiap rumah sakit (Acheampong *et al.*, 2022).

Penelitian oleh Lusinta dan Djuwita (2024) di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten melaporkan bahwa bakteri gram negatif yang paling sering ditemukan adalah *Klebsiella pneumoniae*. Terdapat kesulitan untuk membedakan bakteri yang patogen atau terkontaminasi karena sampel yang diambil berada pada satu lokasi. Pola kuman penyebab terjadinya sepsis neonatorum pada fase I dan fase II tidak terdapat banyak perbedaan pada penelitian ini. Pada fase II, *Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri gram negatif yang mendominasi. Terdapat perubahan akibat pola resisten kuman sepsis neonatorum terhadap antibiotik dimana terjadi peningkatan lebih banyak pada fase II. Bakteri yang paling umum menunjukkan adanya

penurunan kerentanan terhadap amikasin, meropenem dan levofloxacin adalah *Klebsiella pneumoniae*. Ampicillin dan Gentamisin adalah antibiotik lini pertama yang digunakan pada pasien sepsis neonatorum namun terjadi penurunan sensitifitas terhadap bakteri gram positif dan negatif pada fase II.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Jaya *et al* (2023), melaporkan bahwa pola kuman yang telah diteliti menemukan bakteri gram negatif (68,75%) memiliki jumlah yang lebih banyak daripada bakteri gram positif (31,25%). Pada penelitian ini, *Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri gram negatif yang sering ditemukan sedangkan pada bakteri gram positif ditemukannya *Staphylococcus hemolitikus* dan *Staphylococcus epidermidis*. Antibiotik yang memiliki sensitivitas tinggi pada bakteri gram negatif adalah Amikasin, Gentamisin, Meropenem sedangkan pada bakteri gram positif adalah Vancomycin, Levofloxacin, Ciprofloxacin. Antibiotik yang paling sensitif adalah Gentamisin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Amikasin, Meropenem, Cefepime, Piperacillin, Cefoperazone, dan Gentamisin lain halnya dengan Ampicillin yang memiliki sensitivitas rendah. Surveilans dan pola resistensi kuman perlu dilakukan secara berkala untuk menentukan penggunaan antibiotiknya.

Berdasarkan uraian diatas, dimana prevalensi kasus sepsis neonatorum masih cukup tinggi di negara berkembang dan masih terjadinya resistensi antibiotik akibat gejala dan etiologi yang tidak spesifik, maka peneliti berminat untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023. Penelitian ini perlu dilakukan untuk membantu berbagai pihak dalam pencegahan dan penanganan/pengobatan bagi pasien sepsis neonatorum.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap 10 antibiotik paling resistensi (Ampisulbactam, Amoxicillin, Gentamicin, Ceftriaxone, Ticarcillin, Ampicilin, Clarithromycin, Cefoxitin, Ceftizoxime, Cefuroxim) di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap 10 antibiotik paling resistensi (Ampisulbactam, Amoxicillin, Gentamicin, Ceftriaxone, Ticarcillin, Ampicilin, Clarithromycin, Cefoxitin, Ceftizoxime, Cefuroxim) di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik bayi prematur (jenis kelamin, usia gestasi, dan berat badan lahir) di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.
2. Untuk mengetahui kejadian sepsis neonatorum pada kelahiran prematur di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.
3. Untuk mengetahui pola kuman pada sepsis neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.
4. Untuk mengetahui resistensi antibiotik pada sepsis neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan pengalaman baru bagi peneliti khususnya mengenai kelahiran prematur, pola kuman, dan resistensi antibiotik pada sepsis neonatorum.

1.4.1.2. Penelitian ini dapat menjadi sumber data bagi peneliti lain untuk mengembangkan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan dan memberikan pengetahuan kepada RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan instansi kesehatan lainnya mengenai kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum sehingga dapat memperoleh penanganan/pengobatan yang cepat, efektif dan efisien pada pasien sepsis neonatorum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelahiran Prematur

Kelahiran prematur merupakan penyebab utama kematian pada bayi dan penyebab kematian kedua pada anak di bawah 5 tahun setelah pneumonia. Definisi dari kelahiran prematur adalah kelahiran yang terjadi sebelum kehamilan 37 minggu (Sukyati, 2021). Neonatus berdasarkan usia kehamilan terbagi menjadi *early preterm* (<34 minggu), *late preterm* (34-36 minggu), dan diperbarui menjadi *early term* (27-29 minggu) dan *term* (39-40 minggu). Hal ini berbeda dengan yang ditetapkan oleh ACOG dimana induksi persalinan harus dilakukan minimal minggu ke-39 namun, banyak peneliti yang menyatakan bahwa peraturan minggu ke-39 ini dapat meningkatkan kematian dalam rahim (Herman & Joewono, 2020).

Insiden kelahiran prematur mencapai 75% dari kematian perinatal dan lebih dari 50% morbiditas jangka panjang berhubungan dengan perinatal yang buruk. Sekitar 1 dari 10 bayi mengalami prematur pada tahun 2014 dan persalinan kurang bulan pada tahun 2015 mencapai 11,5% di Amerika Serikat yang merupakan penyebab terjadinya cacat neurologis jangka panjang pada anak (Berghella, 2017). Terdapat 84% neonatus yang usia kehamilannya 32-36 minggu, 10% yang usia kehamilannya 28-<32 minggu, dan 5% yang usia kehamilannya <28 minggu (Goldenberg *et al.*, 2008). Di Indonesia pada tahun 2010, angka kejadian kelahiran prematur mencapai 15,5/100 kelahiran hidup dan menempatkan posisi ke-9 tertinggi dari 184 negara, jika dibandingkan dengan negara ASEAN kejadian kelahiran prematur masih menduduki peringkat tertinggi yang kemudian diikuti oleh Filipina serta Myanmar (Sulistiari & Berliana, 2016). Berdasarkan

Riskesmas Provinsi Lampung, data kelahiran prematur pada tahun 2018 mencapai 24,83% (Riskesmas, 2018).

Diagnosis klinis kelahiran prematur sampai saat ini masih sulit untuk ditegakkan karena membedakan *false labour* (kontraksi uterus namun tidak mengakibatkan dilatasi serviks) dan *true labour* (kontraksi uterus yang menyebabkan dilatasi serviks tetapi tidak menyebabkan kelahiran bayi) tidak mudah. Hanya 13% wanita hamil yang memenuhi kriteria persalinan pada usia kehamilan <34 minggu melahirkan neonatus dalam waktu satu minggu menurut Hodgson dan Lockwood (2010). Secara diagnosis klinis menunjukkan kontraksi yang teratur (*sine qua non*) dengan perubahan pada serviks seperti nyeri perut, kontraksi, nyeri punggung bawah, perasaan tertekan di daerah vagina/panggul, cairan vagina berwarna (jernih, merah muda atau berdarah). Sampai saat ini, belum ada nilai ambang pasti yang dapat digunakan untuk membedakan persalinan “asli”. Diagnosis yang akurat diperlukan untuk dilakukannya intervensi yang dapat memperbaiki penampilan seperti terapi tokolisis, kortikosteroid, antibiotik, magnesium sulfat, dan rujukan ke fasilitas yang lebih baik atau intervensi yang tidak diperlukan bisa dihindari (Herman & Joewono, 2020).

2.2 Sepsis

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi serta anak di seluruh dunia. Sepsis awalnya didefinisikan sebagai kecurigaan atau infeksi yang terbukti, disertai kondisi klinis *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), tetapi definisi tersebut kini ditinggalkan (Wulandari, Martuti & Pudjiastuti, 2017).

Pertemuan internasional tahun 2016 *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) mengajukan definisi sepsis yang baru, dengan istilah Sepsis-3. Pada definisi sepsis terbaru dijelaskan bahwa sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam nyawa (*life-threatening*) yang disebabkan oleh disregulasi

respons tubuh terhadap adanya infeksi. Definisi yang baru meninggalkan penggunaan kriteria *systemic inflammatory response system* (SIRS) untuk identifikasi adanya sepsis dan meninggalkan istilah sepsis berat (*severe sepsis*) (Putra, 2018). Penggunaan kriteria SIRS untuk mengidentifikasi sepsis dianggap tidak membantu lagi. Kriteria SIRS tidak menggambarkan adanya respon disregulasi yang mengancam jiwa. Disfungsi organ didiagnosis apabila peningkatan skor SOFA ≥ 2 dan istilah sepsis berat sudah tidak digunakan. Septik syok didefinisikan sebagai keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan metabolik yang terjadi dapat menyebabkan kematian secara signifikan. Dalam protokol yang dikeluarkan pada tahun 2016, target resusitasi EGDT dihilangkan, dan merekomendasikan terapi cairan kristaloid minimal sebesar 30 ml/kgBB dalam 3 jam atau kurang (Irvan, Febyan & Suparto, 2018).

Pada konferensi tahun 1991 definisi sepsis-1 membentuk kriteria SIRS. Empat kriteria SIRS disebutkan yaitu: takikardi (denyut jantung >90 kali/menit), takipneu (laju pernapasan >20 kali/menit), demam atau hipotermia (suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$), dan leukositosis (*white blood cells*/WBC $>12.000/\text{mm}^3$), leukopenia (WBC $<4.000/\text{mm}^3$), atau *band cells* $\geq 10\%$. Pasien yang memenuhi 2 kriteria atau lebih disebut SIRS dan sepsis-1 didefinisikan sebagai infeksi atau dugaan infeksi yang memicu SIRS. Sepsis yang menimbulkan komplikasi disfungsi organ disebut sepsis berat, yang bisa berkembang menjadi syok sepsis. Syok sepsis adalah sepsis yang menyebabkan hipotensi persisten walaupun dengan resusitasi cairan yang adekuat (Putra, 2018).

2.3 Sepsis Neonatorum

2.3.1 Definisi

Sepsis neonatorum merupakan infeksi sistemik pada 28 hari pertama kehidupan yang diklasifikasikan menjadi sepsis neonatorum awitan dini dan sepsis neonatorum awitan lambat. Sepsis neonatorum awitan dini terjadi dalam 48-72 jam awal kehidupan, sedangkan

sepsis neonatorum awitan lambat terjadi dalam waktu lebih dari 72 jam awal kehidupan. Pada sepsis neonatorum awitan dini, patogen ditularkan secara vertikal dari ibu selama proses persalinan. Di sisi lain, patogen pada sepsis neonatorum awitan lambat utamanya ditularkan secara horizontal dari lingkungan rumah sakit atau prosedur invasif pada bayi (Salsabila *et al.*, 2022).

Salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada neonatus di seluruh dunia adalah sepsis neonatal dan akan terjadi respons sistemik yang merespons infeksi pada bayi baru lahir. Insiden sepsis neonatal di seluruh dunia mencapai sekitar 3 juta neonatus (22 per 1000 kelompok kelahiran hidup). Insiden sepsis neonatal masih relatif tinggi di negara berkembang, mencapai 1,8-18 per 1.000 kelahiran hidup. Insiden di beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia mencapai 1,5%-3,7% dengan tingkat kematian 37,1% - 80%. Insiden sepsis neonatal di Rumah Sakit Prof Ngoerah Denpasar pada tahun 2010 mencapai 5% dengan angka kematian hingga 30,4%, dan pada tahun 2011 mencapai 48% dengan kultur darah positif (Singh, Alsaleem & Gray, 2022).

Diagnosis klinis sulit untuk ditegakkan karena gejala dan tandanya yang tidak spesifik serta kriteria sepsis pada dewasa yang tidak dapat diterapkan pada neonatus. Akan tetapi, diagnosis sepsis neonatorum harus ditegakkan dan diberikan penanganan dengan tepat untuk menurunkan angka kematian. Walaupun membutuhkan waktu yang cukup lama (3-5 hari), pemeriksaan kultur darah masih menjadi pemeriksaan *gold standard* untuk diagnosis sepsis neonatorum. Oleh karena itu, diberikan pemberian antibiotik empiris sebelum hasil pemeriksaan kultur keluar (Suwarna *et al.*, 2022).

2.3.2 Epidemiologi

Epidemiologi sepsis neonatorum telah berubah seiring waktu. Insiden SNAD telah menurun sejak tahun 1990-an karena pengenalan skrining universal *Group B Streptococcus* (GBS) pada wanita hamil dan profilaksis antibiotik intrapartum. Namun, tingkat SNAL tetap relatif sama. *Escherichia* sekarang menyumbang lebih banyak kasus SNAD. Insiden SNAD dengan kultur darah positif di Amerika Serikat diperkirakan 0,77 hingga 1 per 1.000 kelahiran hidup dikarenakan presentasi neonatal nonspesifik untuk sepsis tanpa pengobatan. Neonatus asimtomatik menjalani pemeriksaan sepsis jika ada faktor risiko dan/atau diindikasikan secara klinis. Meskipun sekitar 7% hingga 13% dari semua neonatus dirawat karena sepsis, hanya 3% hingga 8% yang memiliki kultur positif. Pemberian antibiotik ibu dan volume darah rendah yang diperoleh untuk kultur darah dapat menjelaskan rendahnya tingkat kultur darah positif. Insiden sepsis secara signifikan lebih tinggi pada bayi prematur, serta mereka yang memiliki berat badan lahir sangat rendah (<1000 gram). Bayi Afrika-Amerika memiliki peningkatan risiko GBS dan SNAL, kemungkinan sekunder karena tingkat pembawa GBS yang lebih tinggi pada wanita Afrika-Amerika. Laki-laki memiliki risiko sepsis dan meningitis yang lebih tinggi, terutama dengan basil enterik gram negatif (Singh, Alsaleem & Gray, 2022).

Infeksi berat pada neonatus, termasuk sepsis merupakan penyebab signifikan kematian neonatus dan morbiditas jangka panjang. Menurut data WHO, terdapat sekitar 1,3 hingga 3,9 juta jumlah kasus sepsis neonatorum tahunan dan 400.000 hingga 700.000 kematian tahunan di seluruh dunia. Pada tahun 2018, sekitar 15% dari semua kematian neonatus di seluruh dunia disebabkan oleh sepsis. Kejadian sepsis neonatorum lebih tinggi di negara berkembang, yaitu sebesar 1,8-18/1000 kelahiran hidup dibanding di negara maju sebesar 1-5/1000 kelahiran. Di Indonesia, menurut data

Kementerian Kesehatan RI tahun 2019, penyebab kematian neonatus, yaitu bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) sebesar 35,3% (7.150 kasus), asfiksia sebesar 27% (5.464 kasus), kelainan bawaan sebesar 12,5% (2.531 kasus), sepsis sebesar 3,5% (703 kasus), tetanus neonatorum sebesar 0,3% (56 kasus), dan lainnya sebesar 21,4% (4.340 kasus) (Primadhani, 2023).

Berdasarkan Data dari Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung, angka kematian anak pada tahun 2020 berjumlah 471 kasus (84,7%) pada neonatus, 66 kasus (11,8%) pada bayi, dan 19 kasus (3,4%) pada balita. Penyebab kematian neonatus di Provinsi Lampung pada tahun 2020 yang tertinggi adalah BBLR sebanyak 166 kasus (35,2%), kemudian penyebab lainnya adalah asfiksia sebanyak 130 kasus (27,6%), sepsis sebanyak 5 kasus (1,06%), kelainan kongenital sebanyak 74 kasus (15,7%), dan lainnya 96 kasus (20,3%) (Dinkes Provinsi Lampung, 2021).

Data rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, pada tahun 2017-2019 didapatkan peningkatan kejadian sepsis neonatorum, dimana tahun 2017 terdapat 193 kasus, tahun 2018 terdapat 242 kasus, dan tahun 2019 terdapat 317 kasus. Besarnya angka kejadian menunjukkan bahwa sepsis neonatorum menjadi salah satu permasalahan yang terjadi di rumah sakit tersebut (Rachmawati, 2021).

2.3.3 Klasifikasi

Sepsis neonatorum dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan waktu terjadinya, yaitu sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) dan sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL). Infeksi perinatal yang terjadi kurang dari 72 jam pada proses kelahiran merupakan pengertian dari SNAD sedangkan SNAL merupakan infeksi postnatal yang terjadi lebih dari 72 jam yang diperoleh dari lingkungan sekitar atau infeksi nosokomial. Sepsis neonatorum

berisiko 2 kali lebih besar pada ibu yang mengalami infeksi saat kehamilan (Wilar *et al.*, 2010). Angka mortalitas pada SNAL lebih rendah sekitar 10-20% daripada SNAD namun insiden SNAD sebanyak 0,98 kasus per 1.000 kelahiran dan SNAL sebanyak 1,8-7 kasus per 1.000 kelahiran dengan 15-50% meninggal (Rosari, Iskandar & Yulianto, 2018). Selain perbedaan waktu dan insiden, keduanya dapat dibedakan melalui penyebab bakteri yang menginfeksi. SNAD dapat disebabkan oleh *Group B Streptococcus*, *Enteric gram negative*, *Enterococcus sp.*, dan *Coagulase-negative Staphylococci (CoNs)* sedangkan SNAL disebabkan oleh *CoNs*, *Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Enteric gram negative* dan *Group B Streptococcus* (Hapsari & Wijayana, 2024). Tabel di bawah ini menggambarkan klasifikasi sepsis berdasarkan awitan dan sumber infeksi.

Tabel 1. Klasifikasi Sepsis Berdasarkan Awitan dan Sumber Infeksi

	Dini	Lambat
Awitan	≤ 72 jam	≥ 72 jam
Sumber Infeksi	Jalan lahir, infeksi intrauterine	Infeksi lingkungan (nosokomial)

(Rosari, Iskandar & Yulianto, 2018)

2.3.4 Etiologi

Sepsis neonatorum dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme. Bakteri yang paling sering menyebabkan sepsis neonatorum adalah *Group B Streptococcus (GBS)* dengan angka persentase 38-43% bakteri untuk SNAD. Sepsis neonatorum awitan dini penyebab sepsis primer sedangkan sepsis neonatorum awitan lambat menyebabkan sepsis sekunder (infeksi nosokomial) (Kosim *et al.*, 2008).

Group B Streptococcus (GBS) adalah bakteri gram positif diplokokus fakultatif yang dapat menyebabkan infeksi seperti kapsular polisakarida, kapsular *sialic acid*, *lipoteichoic acid*, dan

deacylated glycerol teichoic acids. Sebesar 0,29-0,41 per 1.000 kelahiran kejadian dari sepsis neonatorum disebabkan oleh GBS dengan insiden sebesar 73% pada bayi cukup bulan. Kolonisasi GBS bersifat asimtomatik pada masa kehamilan dan bakteri dapat ditemukan pada membrane mukosa seperti mukosa di faring, bagian dalam genitalia, dan rektum. Jalur asenden dari vagina menuju ke amnion merupakan cara penyebaran bakteri sebelum atau selama kelahiran dan disebabkan juga oleh rupturnya membrane amnion sehingga bakteri masuk (Singh, Alsaleem & Gray 2022).

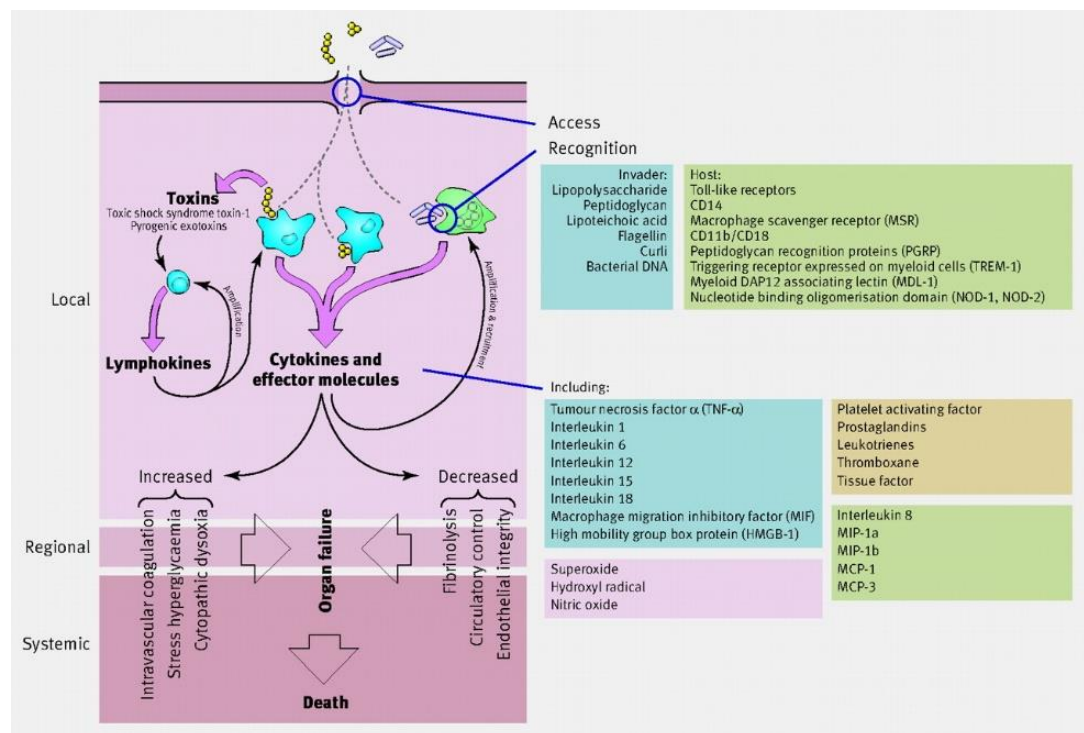
Bakteri kedua yang paling sering menyebabkan sepsis neonatorum awitan dini adalah *Eschericia coli*. Persentase dari semua sepsis neonatorum awitan ini yang disebabkan oleh *E.coli* mencapai 24% dikarenakan berkolonisasinya bakteri pada vagina maternal sehingga saat bayi melewati jalan lahir dapat terpapar bakteri *E.coli* (Kosim *et al.*, 2008).

2.3.5 Patofisiologi

Sepsis merupakan kondisi dimana sistem imun penjamu teraktifasi terhadap infeksi. Molekul patogen mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dengan mengaktifkan mediator inflamasi dan memicu pelepasan sitokin yang merupakan bagian penting dalam penghancuran patogen. Sitokin pro inflamasi seperti TNF, IL-1 dan interferon gamma (IFN- γ) membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang dapat menularkan penyakit. Oleh karena itu, proses eliminasi berjalan lebih cepat dan memicu terjadinya pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-1, IL-4, dan IL-10. Sitokin anti inflamasi berfungsi untuk menghentikan proses inflamasi dengan mengontrol, mengkoordinasi atau meredam respon yang berlebihan dan dikenal dengan sebutan mekanisme umpan balik. Pelepasan nitrogen monoksida (NO) adalah fungsi sitokin pro-inflamasi. Efek NO lainnya adalah vasodilatasi vaskuler. Syok septik terjadi karena produksi NO yang berlebihan selama sepsis. Ketika

sistem imun tidak dapat mengeluarkan antigen dengan baik, proses inflamasi menjadi tidak terkendali yang menyebabkan kegagalan sistem organ. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian Bone yang menunjukkan bahwa kerusakan organ multipel bukan akibat infeksi terapi namun karena terjadi inflamasi sistemik dengan sitokin sebagai mediator (Pudjiadi *et al.*, 2009).

Selain faktor genetik, kurangnya respon imunitas bayi adalah faktor utama dalam patofisiologi sepsis. Penyebaran patogen langsung ke aliran darah, kerusakan barrier fisik, dan imun menyebabkan sepsis seperti pada gambar sebagai berikut (Sangging & Ervina, 2023):



Gambar 1. Patofisiologi Sepsis Neonatorum (Sangging & Ervina, 2023)

Sedangkan manifestasi klinis sepsis neonatorum pada neonatus berdasarkan patofisiologi dan waktu perjalanannya dibagi 2, yaitu sepsis neonatorum awitan dini dan sepsis neonatorum awitan lambat.

1. Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD)

Tanda distress pernapasan tampak pada 0-3 hari pertama. Bakteri penyebab penyakit berasal dari intra partum atau melalui saluran

genital ibu. Kolonisasi patogen terjadi selama periode perinatal. Selama kandungan janin relatif aman dari kontaminasi bakteri karena dilindungi oleh organ tubuh seperti plasenta, selaput amnion, khorion, dan beberapa faktor anti infeksi pada cairan amnion namun, infeksi mikroorganisme dari ibu dapat masuk melalui aliran darah dan melewati barrier plasenta ke janin. Hal ini terjadi pada infeksi TORCH, *Triponema pallidum* atau *Listeria* serta prosedur obstetri yang tidak memperhatikan faktor aseptik maupun antiseptik seperti saat contoh darah janin diambil, bahan villi khorion atau amniosentesis. Amnionitis yang disebabkan oleh paparan bakteri pada cairan amnion selama prosedur akan menyebabkan terjadinya kontaminasi bakteri pada janin. Pada saat ketuban pecah, bakteri dari vagina akan lebih berperan dalam menginfeksi janin. Jika ketuban pecah lebih dari 18-24 jam, tingkat kontaminasi bakteri pada bayi yang belum lahir akan meningkat (Pudjiadi *et al.*, 2009).

Selaput ketuban yang pecah menyebabkan mikroorganisme dalam flora vagina atau bakteri patogen lainnya akan masuk ke cairan amnion dan janin. Hal ini dapat menyebabkan khorionamnionitis, dimana cairan amnion yang terinfeksi akan teraspirasi oleh neonatus dan menyebabkan kelainan pernapasan. Vernix atau mekoneum dapat merusak fungsi bakteriostatik cairan amnion secara alami. Neonatus akhirnya dapat terpapar melalui jalan lahir. Kulit, nasofaring, orofaring, konjungtiva, dan tali pusat mengalami kolonisasi. Trauma yang terjadi pada permukaan ini meningkatkan proses infeksi (Kardana, 2011).

2. Sepsis Neonatorum Awitan Lambat (SNAL)

Sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL) biasanya muncul setelah neonatus berumur empat hari atau lebih. SNAL sangat mudah berkembang menjadi meningitis. Setelah lahir, lingkungan neonatus dapat terkontaminasi oleh bakteri karena infeksi silang, alat-alat bayi

yang digunakan, prosedur neonatal invasif seperti kateterisasi umbilikus, bayi yang berada di ventilator, kurang perhatian terhadap tindakan atau antisepsis, waktu rawat inap yang lama dan padatnya hunian. Dalam hal ini, transmisi horizontal sangat penting. Neonatus kurang bulan memiliki risiko lebih besar untuk terinfeksi karena penyakit utama dan imunitas yang tidak kuat namun, insiden SNAL sekitar 5% hingga 25% dan mortalitas 10% hingga 20% (Kardana, 2011).

2.3.6 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah rutin merupakan pemeriksaan laboratorium untuk skrining sepsis neonatorum yang mencakup kadar hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), leukosit, hitung jenis, dan trombosit. Neutropeni PMN umumnya mencapai $1500/\mu\text{l}$ dengan rasio neutrofil imatur $>0,2$. Reaktan fase akut seperti CRP dan procalsitonin (konsentrasi tertinggi yang dilaporkan pada infeksi bakteri meningkat secara signifikan dalam kondisi infeksi kronik), LED, *Granulocyte Colonystimulating Factor* (GCSF), sitokin, IL-1 β , IL-6, dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) (Pusponegoro, 2000).

Pemeriksaan cairan serebrospinal menunjukkan peningkatan jumlah leukosit terutama PMN, jumlah leukosit lebih dari 20 mL (<7 hari) atau lebih dari 10 mL (>7 hari), peningkatan kadar protein, penurunan kadar glukosa dan bakteri pada pengecatan gram. Gambaran yang dihasilkan akan sesuai dengan meningitis yang sering terjadi pada SNAL (Hapsari & Wijayana, 2024).

Pemeriksaan apusan gram dari cairan liquor, darah dan urin. Selain melakukan uji pola kuman, bakteri ditemukan melalui pemeriksaan kultur dan pengecatan gram pada sampel darah, cairan serebrospinal dan urin. bilirubin, gula darah dan elektrolit (natrium dan kalium) merupakan contoh pemeriksaan tambahan. Peningkatan kadar bilirubin serta gangguan metabolik seperti hipoglikemi atau

hiperglikemi, asidosis metabolik, asidosis laktat, dan hipoksia dapat ditemukan pada sepsis neonatorum (Kosim *et al.*, 2008).

Kultur yang terdiri dari darah atau cairan tubuh lainnya/cairan serebrospinalis. Sampai saat ini, kultur darah adalah *gold standard* untuk mendeteksi sepsis neonatorum namun, metode ini memiliki kelemahan khusus. Setelah 3 hingga 5 hari, hasil biakan bakteri baru akan diketahui. Selain itu, pemberian antibiotik sebelumnya atau kontaminasi bakteri nosokomial dapat memengaruhi hasil biakan (Kosim *et al.*, 2008).

2.4 Kultur Darah

Darah pada kondisi normal seharusnya tidak didapatkan adanya mikroorganisme. Bakterimia atau septikemia merupakan kondisi dimana terdapat mikroorganisme dalam darah dengan manifestasi klinis yang dihasilkan asimtomatik atau minum sehingga dapat menyebabkan sepsis dan kematian. Bakterimia biasanya dipicu oleh manipulasi selaput lendir seperti gigi, saluran kemih, saluran empedu atau aktivitas sehari-hari seperti menyikat gigi dan buang air besar (Fabre, Carroll & Cosgrove, 2022).

Pemeriksaan mikrobiologi yang penting untuk menegakkan diagnosis dan tatalaksana sepsis neonatorum adalah kultur darah. Sebelumnya, kultur darah menggunakan media cair konvensional *Brain Heart Infusion* (BHI) dan tioglikat. Keduanya dibuat sendiri, lalu dimasukkan ke dalam tabung yang ditutup kapas sehingga mudah terkontaminasi. Perusahaan reagen mikrobiologi membuat media cair dengan tutup yang rapat untuk mengatasi masalah ini dan meningkatkan kultur darah dengan hasil positif. Salah satu solusi untuk mendapatkan hasil lebih cepat dan positif yang lebih tinggi dengan menggunakan kultur darah otomatis daripada menggunakan kultur darah konvensional. Kultur darah konvensional masih dilakukan terutama di laboratorium mikrobiologi yang jumlah pemeriksaan kultur darahnya masih sedikit, sehingga belum memungkinkan digunakannya kultur darah

otomatis. Media dibuat dengan memasak dan mensterilkan bubuk BHI atau tioglikat. Setelahnya, media dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditutup dengan kapas lalu disimpan dengan suhu ruangan sampai waktu digunakan (Osterman *et al.*, 2015). Kelemahan cara konvensional ini sebagai berikut (Carroll & Weinstein, 2007):

1. Kontaminasi lebih mudah terjadi karena menggunakan penutup kapas.
2. Terbentuk bekuan darah yang tidak terlihat oleh mata karena tabung yang tidak dikocok secara sempurna. Hal ini dapat menyebabkan bakteri terperangkap sehingga tidak tumbuh dan didapatkan hasil negatif palsu.
3. Tabung yang terisi darah hanya diinkubasi dalam keadaan diam sehingga bakteri lebih cepat tumbuh karena tidak ada agitasi yang merangsang bakteri dan pertumbuhan bakteri yang tidak maksimal.
4. Bakteri tidak tumbuh akibat tidak terdapat zat yang menetralkan efek antibiotik dalam darah karena efek antibiotik dapat terjadi.
5. Indikator pertumbuhan kultur darah konvensional dapat dilihat dari kekeruhan sehingga dibutuhkan waktu yang cukup lama untuk mendeteksi pertumbuhan bakteri.
6. Monitoring pertumbuhan bakteri hanya dapat dilakukan pagi hari sehingga pelaporan positif akan terlambat jika hasil pertumbuhan terlihat di sore hari.

Industri di bidang mikrobiologi mengembangkan sistem *automated Continuous Monitoring Blood Culture System* (CMBCS) setelah melihat kekurangan yang terjadi. Hal yang dilakukan pada sistem ini sebagai berikut (Carroll & Weinstein, 2007):

1. Cairan media tidak mudah tumpah, transportasi media lebih mudah dan tidak mudah terkontaminasi dengan cara botol media ditutup rapat dengan karet.
2. Tidak terbentuk bekuan darah karena botol media dikocok dengan sempurna.
3. Pada saat inkubasi, botol diagitasi terus-menerus sehingga merangsang pertumbuhan bakteri yang maksimal dalam media.

4. Pertumbuhan tidak terhambat oleh antibiotik yang sudah didapat pasien karena media mengandung zat yang dapat menetralkan efek antibiotik.
5. Pengawasan pertumbuhan bakteri dilakukan dengan menandai CO₂ hasil metabolisme bakteri. Hasil biakan positif bila kadar CO₂ melampaui ambang batas tertentu.

Spesimen adalah bagian penting untuk mengawasi suatu pemeriksaan karena baik buruknya kualitas hasil pemeriksaan tergantung pada spesimen yang diambil dengan tepat. Dalam pengambilan spesimen kultur darah, darah yang digunakan bersifat steril. *Whole blood* merupakan spesimen untuk melakukan pemeriksaan kultur darah. Terdapat beberapa larutan aseptik yang dianjurkan seperti *iodine tincture* (1-2%), *povidone iodine* (10%), dan *klorheksidin* (0,5% dalam 70% alkohol). Dalam pengambilan spesimen kultur darah ada beberapa hal yang perlu diperhatikan sebagai berikut (Sugianli, 2017):

1. Jumlah mikroorganisme dalam darah lebih tinggi saat akut/tahap awal penyakit sehingga spesimen darah harus diambil saat tahap awal penyakit.
2. Jumlah mikroorganisme dalam darah lebih banyak saat suhu tinggi sehingga spesimen darah sebaiknya diambil saat demam.
3. Pengambilan spesimen sebaiknya dilakukan sebelum diberikan antibiotik karena dapat menyebabkan hasil yang positif. Pasien yang sudah diberikan antibiotik dapat melakukan pengambilan spesimen sebelum pemberian dosis antibiotik berikutnya.
4. Jumlah mikroorganisme dalam darah lebih tinggi pada anak dibandingkan dewasa sehingga spesimen darah yang diambil pada anak lebih sedikit. Volume darah yang dibutuhkan neonatus (1-2 mL), anak-anak (2-5 mL), dan dewasa (5-10 mL).
5. Spesimen darah sebaiknya diambil minimal 2 set dalam jarak 10 menit dengan lokasi pengambilan yang berbeda. Sampel tunggal tidak membantu karena adanya bakteri intermiten dan patogen oportunistik sehingga hasil didapatkan negatif.

Selain pengambilan spesimen yang benar dan tepat, teknik pengambilan yang benar berdasarkan pemeriksaan standar juga harus diperhatikan. Penentuan lokasi yang tepat menentukan hasil pemeriksaan. Lipat siku dengan vena yang jelas dan besar merupakan lokasi yang tepat untuk pengambilan spesimen darah. Pasien neonatus dapat diambil pada vena di sekitar mata kaki dan tidak dianjurkan mengambil darah dari kateter intra vena dan intra arteri yang sudah terpasang. Tahap pengambilan spesimen sebagai berikut (Vandepitte *et al.*, 2003):

1. Cuci tangan dan gunakan sarung tangan.
2. Pasien meletakkan lengannya lurus diatas meja dengan telapak tangan menghadap atas. *Tourniquet* dipasang diatas lengan, tidak terlalu kencang karena dapat merusak pembuluh darah.
3. Tentukan letak pengambilan dan pastikan pembuluh vena dengan cara palpasi.
4. Lakukan aseptik pada kulit dengan *klorheksidin* 0,5% dalam alkohol 70% atau *povidone iodine* 10% biarkan 1-2 menit lalu hapus dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering tanpa ditiup.
5. Spuit dipegang menggunakan tangan kanan dengan ujung telunjuk pada pangkal jarum. Jarum ditusukkan menghadap atas dengan sudut $\pm 25^\circ$.
6. Jarum dimasukkan ke pembuluh darah dengan tangan kiri penghisap spuit ditarik perlahan sehingga darah dapat masuk ke spuit. Kepala tangan pasien dibuka dan *torniquet* dilepas.
7. Kapas steril diletakkan pada tempat tusukan, jarum ditarik kembali. Meminta pasien untuk menekas bekas tusukan selama beberapa menit menggunakan kapas.
8. Masukkan darah ke dalam botol media sampai batas yang ditentukan, ujung jarum diusahakan tidak menyentuh media dan udara dalam spuit tidak ikut masuk ke dalam botol media.
9. Botol media digoyangkan agar tercampur merata dengan cara digoyangkan memutar diatas meja datar.
10. Berikan identitas berupa nama pasien, tanggal lahir, asal ruangan, jam, dan tanggal pengambilan pada botol media.

11. Kirim ke laboratorium dengan segera namun bila tidak dapat diberikan segera dapat disimpan pada suhu kamar.
12. Tempatkan botol media pada suhu kamar dan pastikan tidak tumpah bila dirujuk.

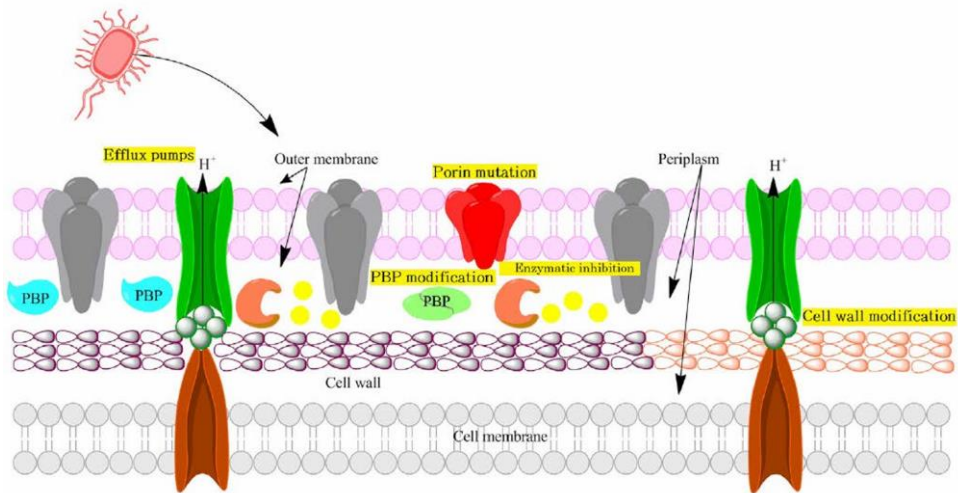
2.5 Pola Kuman dan Resistensi Antibiotik

Pemberian antibiotik yang tidak tepat menjadi suatu masalah besar dan berkembang di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat menyebabkan masalah yang serius dan sulit diatasi sehingga menimbulkan terjadinya resistensi antibiotik (Hidayat, 2016). Pilihan antibiotik empirik harus mempertimbangkan fokus infeksi dan organisme tersering yang berkolonisasi di tempat tersebut, serta pola kuman dan resistensi di masing-masing rumah sakit. Patogen dan pola resistensi penyebab sepsis neonatorum di masing-masing rumah sakit sangat penting untuk diketahui prevalensinya sebagai panduan lokal dalam menangani pasien sepsis neonatorum. Oleh karena itu, pemantauan terus-menerus terhadap patogen penyebab sepsis neonatorum dan pola resistensi adalah bagian terpenting untuk menentukan pemilihan antibiotik empirik (Lusinta & Djuwita, 2024).

Pertumbuhan bakteri yang tidak berhenti ketika diberikan antibiotik secara sistemik dalam dosis normal merupakan tanda resistensi antibiotik. Terdapat dua cara dimana resistensi antibiotik dapat meningkat sebagai berikut (Handayani, Siahaan & Herman, 2017):

1. Mekanisme *selection pressure*, dimana bakteri resisten dapat berduplikasi setiap 20-30 menit untuk berkembang biak dengan cepat dan dalam waktu 1-2 hari, seseorang akan dipenuhi oleh bakteri resisten. Mengobati seseorang dengan antibiotik akan lebih sulit jika mereka terinfeksi bakteri yang resistensi terhadap antibiotik.
2. Penyebaran resistensi bakteri yang tidak tahan terhadap antibiotik dapat terjadi melalui plasmid. Hal ini dapat menyebar pada sekelompok bakteri bahkan antar individu.

Terdapat berbagai mekanisme yang dapat menyebabkan resistensi antibiotik, yaitu: penghambatan enzim, modifikasi *penicillin-binding protein* (PBP), mutase porin, pompa efluks, dan perubahan pada target antibiotik (Fadrian, 2023).



Gambar 2. Mekanisme Utama Resistensi Bakteri (Oliveira *et al.*, 2016)

1. Penghambatan enzim/inaktivasi agen antimikroba merupakan mekanisme yang paling sering terjadi dimana bakteri dapat menginaktivasi obat dengan dua cara yaitu dengan mendegradasi secara langsung atau menambahkan kelompok kimia ke dalam struktur obat. Pengikatan langsung enzim bakteri pada antibiotik dapat menyebabkan disintegrasi obat melalui proses hidrolitik. Selain itu, inaktivasi juga bisa terjadi melalui penambahan kelompok kimia seperti acyl, Fosforil, thiol, nukleotidil, ADP-ribosyl atau glikosil. Dalam memodifikasi enzim, terdapat penambahan kelompok lain seperti asetil, adenyl atau fosfat yang dapat mengubah struktur dan menginaktivasi agen antimikroba pada titik tertentu sehingga bakteri tidak dapat berikatan dengan target. Fosforilasi dan adenilasi merupakan contoh yang sering terjadi pada makrolid, sementara asetil umumnya ditemukan pada Aminoglikosida, Kloramfenikol, Streptogamin, dan Fluoroquinolon.
2. Modifikasi *penicillin-binding protein* (PBP) adalah enzim penting yang terlibat dalam sintesis peptidoglikan, komponen utama dinding sel bakteri. PBP mengkatalisasi transglikosilasi rantai glikan dan

transpeptidase yang akan menjadi target utama agen β -laktam. Antibiotik β -laktam menyerupai dipeptida dalam peptidoglikan dan membentuk kompleks stabil dengan PBP yang menginaktivasi enzim tersebut.

3. Modifikasi porin, bakteri gram negatif memiliki membran luar yang tersusun dalam dua lapisan lipid dimana lapisan utamanya adalah lipopolisakarida (LPS). Sifat hidrofobik LPS menyulitkan pergerakan zat-zat hidrofilik sehingga dibutuhkan porin untuk memfasilitasi transportasi molekul ke dalam membran lipid. Beberapa bakteri seperti *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan penurunan produksi porin yang menghambat masuknya antibiotik. Penurunan ekspresi atau mutase porin mengurangi kemampuan antibiotik untuk memasuki sel bakteri yang berperan dalam resistensi.
4. Pompa Efluks, bakteri memiliki gen yang mengkode pompa efluks yang diekspresikan dalam kondisi tertentu atau pada saat menemukan substrat yang tepat. Fungsi dari pomp ini untuk mengeluarkan zat-zat toksik. Berbagai jenis pompa efluks ditemukan pada bakteri, yang terbagi dalam lima kategori utama berdasarkan struktur dan sumber energi, yaitu *ATP-binding cassette* (ABC), *multidrug and toxic compound extrusion* (MATE), *small multidrug resistance* (SMR), *major facilitator superfamily* (MFS), dan *resistance-nodulation-cell division* (RND).
5. Perubahan pada lokasi target antibiotik juga menjadi salah satu mekanisme resistensi terutama pada antibiotik β -laktam yang mengubah struktur PBP untuk mengurangi ikatan antibiotik. Resistensi pada *Staphylococcus aureus* terhadap β -laktam dan pada *Enterococcus* terhadap glikopeptida akibat mutasi pada enzim transpeptidase menjadi tantangan dalam pengobatan. Pada antibiotik aminoglikosida, perubahan target terjadi akibat mutasi pada gen *rrs* yang memengaruhi bagian ribosom 16S. Namun, mutasi ini jarang terjadi dan hanya ditemukan pada *Mycobacterium tuberculosis*. *Multi-drug resistance* (MDR) adalah kejadian resistensi yang disebabkan oleh berbagai mekanisme seperti perubahan pada membran (penurunan penyerapan

obat atau peningkatan aktivitas pompa efluks), inaktivasi antibiotik, dan modifikasi obat. Bakteri gram negatif merupakan salah satu penyebab utama MDR mengurangi efektivitas antibiotik yang digunakan dalam pengobatan. Perubahan pada permeabilitas membran adalah mekanisme resistensi yang paling sering terjadi dalam MDR.

Hidayat (2016) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung melakukan penelitian mengenai pola kuman dan pola resistensi antibiotik di ruang ICU dan ruang Perinatologi. Dalam penelitian ini didapatkan bahwa bakteri yang diduga menyebabkan infeksi nosokomial seperti *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Escherichia coli*. Patogen bakteri terbanyak pada ruang ICU adalah *Klebsiella* (27%) dan *Staphylococcus* (21%) sedangkan *Pseudomonas* (30,4%) banyak ditemukan pada ruang Perinatologi. Hasil uji resistensi antibiotik menunjukkan bahwa beberapa antibiotik telah resisten terhadap *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, dan *Klebsiella*. Pada ruang ICU, *Klebsiella* resistensi terhadap Penisilin (100%) sedangkan *Staphylococcus* resistensi terhadap Cefixime (89%) dan pada ruang Perinatologi, *Pseudomonas* resistensi terhadap Penisilin (96%).

Tabel 2. Pola Resistensi Antibiotik Bakteri *Klebsiella* pada Ruang ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

No	Antibiotik	Sensitif N (%)	Resisten N (%)	Intermediate N (%)	Jumlah
1.	Penisilin	0	38 (100)	0	38
2	Amoxicillin As Klavulat (AML)	3 (8)	35 (92)	0	38
3	Cefixime (CFM)	1 (3)	34 (89)	3 (8)	38
4	Ampisilin (AMP)	2 (5)	34 (92)	1 (3)	37
5	Cefotaxime (CTX)	4 (10,5)	32 (84,2)	2 (5,3)	38
6	Cefoperazone (CFP)	4 (11)	32 (84)	2 (5)	38
7	Ceftraxone (CRO)	5 (13)	32 (84)	1 (3)	38
8	Trimetoprim (W)	3 (8)	31 (81,5)	4 (10,5)	38
9	Cefpirome (CPO)	7 (18)	28 (74)	3 (8)	38
10	Chloramphenicol (C)	10 (26)	27 (71)	1 (3)	38
11	Tetracyclin (TE)	10 (26)	27 (71)	1 (3)	38
12	Eritromicin	2 (7)	27 (90)	1 (3)	30
13	Ceftrazidine (CAZ)	11 (29)	26 (68)	1 (3)	38
14	Gentamicin	14 (37)	23 (60)	1 (3)	38
15	AMC	15 (39,5)	19 (50)	4 (10,5)	38
16	Sulbactam Ampicillin (SAM)	2 (9)	19 (86)	1 (4,5)	22

17	Cefepime (FEP)	16 (42)	16 (42)	6 (16)	38
18	S	1 (7)	13 (93)	0	14
19	Sulfametaxazol- Trimetoprim (SXT)	2 (15)	11 (85)	0	13
20	Sulbactam-Cefpirom	31 (82)	7 (18)	0	38
21	Meropenem MEM	32 (84,2)	4 (10,5)	2 (5,3)	38

(Hidayat, 2016)

Pada tabel 2 didapatkan data bahwa Meropenem MEM (84,2%) merupakan antibiotik yang paling sensitif, diikuti oleh Sulbactam-Cefpirom (82%) pada uji sensitivitas antibiotik pada sepsis neonatorum. Sedangkan, untuk antibiotik yang paling resisten didapatkan Penisilin (100%) dan diikuti oleh Amoxicillin As Klavuat (92%).

Tabel 3. Pola Resistensi Antibiotik Bakteri *Staphylococcus* pada Ruang ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

No	Antibiotik	Sensitif N (%)	Resisten N (%)	Intermediate N (%)	Jumlah
1.	Cefixime (CFM)	5 (11)	39 (89)	0	44
2	Penisilin (P)	10 (23)	33 (75)	1 (2)	44
3	Ceftrazidime (CAZ)	11 (25)	31 (70,5)	2 (4,5)	44
4	Chloramphenicol (C)	12 (27,3)	30 (68,2)	2 (4,5)	44
5	Trimetoprim (W)	15 (34)	28 (64)	1 (2)	44
6	Cefpirome (CPO)	15 (34)	26 (59)	3 (7)	44
7	Cefotaxime (CTX)	13 (30)	26 (59)	5 (11)	44
8	Cefoperazone (CFP)	18 (41)	25 (57)	1 (2)	44
9	Amoxicillin As Klavulanat (AML)	22 (50)	20 (45,5)	2 (4,5)	44
10	Cefepime (FEP)	23 (52,3)	19 (43,2)	2 (4,5)	44
11	Tetracyclin (TE)	23 (52)	18 (41)	3 (7)	44
12	Gentamicin (CN)	23 (52)	18 (41)	3 (7)	44
13	Ceftraxone (CRO)	23 (52)	17 (39)	4 (9)	44
14	AMC	25 (57)	14 (32)	5 (11)	44
15	Meropenem MEM	39 (89)	5 (11)	0	44
16	Sulbactam-Cefpirom (SCF)	39 (89)	5 (11)	0	44

(Hidayat, 2016)

Pada tabel 3 didapatkan data bahwa Meropenem MEM (89%) dan Sulbactam-Cefpirom (89%) merupakan antibiotik yang paling sensitif, diikuti oleh AMC (57%) pada uji sensitivitas antibiotik pada sepsis neonatorum. Sedangkan, untuk antibiotik yang paling resisten didapatkan Cefixime (89%) dan diikuti oleh Penisilin (75%).

Tabel 4. Pola Resistensi Antibiotik Bakteri *Pseudomonas* pada Ruang Perinatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

No	Antibiotik	Sensitif N (%)	Resisten N (%)	Intermediate N (%)	Jumlah
1.	Penisilin	5 (3)	144 (96)	1 (1)	150
2	Amoxicillin As Klavulanat (AML)	9 (6)	141 (94)	0	150
3	Gentamicin	13 (9)	137 (91)	0	150
4	AMC	13 (9)	135 (90)	2 (10)	150
5	Tetracyclin (TE)	17 (11)	132 (88)	1 (1)	150
6	Cefoperazone (CFP)	42 (28)	91 (61)	17 (11)	150
7	Cefixime (CFM)	54 (36)	82 (55)	14 (9)	150
8	Cefpirome (CPO)	58 (39)	80 (53)	12 (8)	150
9	Cefotaxime (CTX)	57 (38)	74 (49)	19 (13)	150
10	Chloramphenicol (C)	78 (52)	70 (47)	2 (1)	150
11	Ceftraxone (CRO)	79 (53)	60 (40)	11 (7)	150
12	Cefepime (FEP)	69 (46)	59 (39)	22 (15)	150
13	Trimetoprim (W)	95 (63)	54 (36)	1 (1)	150
14	Ceftrazidime (CAZ)	113 (75)	34 (23)	3 (2)	150
15	Sulbactam-Cefpirom	120 (80)	27 (18)	3 (2)	150
16	Meropenem MEM	145 (97)	3 (2)	2 (1)	150

(Hidayat, 2016)

Pada tabel 4 didapatkan data bahwa Meropenem MEM (97%) merupakan antibiotik yang paling sensitif, diikuti oleh Sulbactam-Cefpirom (80%) pada uji sensitivitas antibiotik pada sepsis neonatorum. Sedangkan, untuk antibiotik yang paling resisten didapatkan Penisilin (96%) dan diikuti oleh Amoxicillin As Klavulanat (94%).

Fitriliana (2023) di ruang Perinatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung melakukan penelitian mengenai prevalensi, gambaran pola mikroorganisme, sensitivitas antibiotik dan faktor risiko pada kejadian sepsis neonatorum. Dalam penelitian ini, bakteri patogen yang paling sering menyebabkan sepsis neonatorum adalah bakteri gram negatif (95,7%). *Klebsiella pneumoniae* dan *Pandora sp.* adalah bakteri terbanyak (17,4%) yang diikuti oleh *Burkholderia cepacia* (13%). Berdasarkan mikroorganisme terbanyak di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, didapatkan Tigesiklin 7 (87,5%), Meropenem 4 (50%), dan Amikasin 4 (50%) merupakan antibiotik yang paling sensitif terhadap *Klebsiella pneumoniae*. Pada *Pandoreae sp.*, antibiotik yang paling sensitif adalah Meropenem 8 (100%), Cefotaxime 8 (100%) dan Cefoperazone-Sulbactam 8 (100%)

Tabel 5. Pola Resistensi Antibiotik pada Neonatus dengan Sepsis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

No	Antibiotik	Sensitif/Intermediate N (%)	Resisten N (%)	Tidak Diperiksa N (%)
1.	Amikasin	18 (39,1)	24 (52,2)	4 (8,7)
2	Ampicilin	0	31 (67,4)	15 (32,6)
3	Ampi Sulbactam	2 (4,3)	35 (76,1)	9 (19,6)
4	Amoxicillin	2 (4,3)	17 (37)	27 (58,7)
5	Aztreonam	7 (15,2)	12 (26,1)	27 (58,7)
6	Chloramphenicol	16 (34,8)	3 (6,5)	27 (58,7)
7	Cefazolin	0	24 (52,2)	22 (47,8)
8	Cefepime	12 (26,1)	12 (26,1)	22 (47,8)
9	Cefixime	14 (30,4)	6 (13)	26 (56,5)
10	Cefoperazone	16 (34,8)	2 (4,3)	28 (60,9)
11	Cefotaxime	16 (34,8)	4 (8,7)	26 (56,5)
12	Ceftazidime	15 (32,6)	9 (19,6)	22 (47,8)
13	Ceftriaxone	22 (47,8)	20 (43,5)	4 (8,7)
14	Ciprofloxacin	28 (60,9)	16 (34,8)	2 (4,3)
15	Erythromicine	1 (2,2)	21 (45,7)	24 (52,2)
16	Gentamicin	10 (21,7)	35 (76,1)	1 (2,2)
17	Linezolid	2 (4,3)	18 (39,1)	26 (56,5)
18	Meropenem	38 (82,6)	5 (10,9)	3 (6,5)
19	Netilmicine	2 (4,3)	15 (32,6)	29 (63)
20	Sulfamethoxazole	28 (60,9)	12 (26,1)	6 (13)
21	Tetracycline	5 (10,9)	18 (39,1)	23 (50)
22	Tigecycline	13 (28,3)	10 (21,7)	23 (50)
23	Piperacillin- Tazobactam	11 (23,9)	7 (15,2)	28 (60,9)
24	Cefoperazone- Sulbactam	21 (45,7)	1 (2,2)	24 (52,2)

(Fitriliani, 2023)

Pada tabel 5 didapatkan data bahwa Meropenem (82,6%) merupakan antibiotik yang paling sensitif, diikuti oleh Ciprofloxacin (60,9%) dan Sulfamethoxazole (60,9%) pada uji sensitivitas antibiotik pada sepsis neonatorum. Sedangkan, untuk antibiotik yang paling resisten didapatkan Gentamisin (76,1%) dan diikuti oleh Ampicillin-Sulbactam (76,1%).

2.6 Hasil Kultur Darah Pada Sepsis Neonatorum

Gejala yang tidak spesifik seringkali menyebabkan kesulitan dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatorum. Pemeriksaan CRP dan prokalsiton yang digunakan untuk menegakkan diagnosis sepsis masih belum tersedia pada semua sarana kesehatan. Dibutuhkan waktu 48-72 jam untuk pemeriksaan biakan darah yang merupakan pemeriksaan *gold standard*. Pemeriksaan ini

digunakan untuk memperoleh hasil yang akan digunakan untuk mendeteksi dini sepsis neonatorum. Kultur darah merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis sepsis neonatorum namun 90% atau lebih dalam praktik klinis tidak menunjukkan adanya pertumbuhan organisme, waktu yang digunakan juga relatif lama yaitu 3-5 hari dengan ketiadaan fasilitas pada beberapa laboratorium (Fabre, Carroll & Cosgrove, 2022).

Dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatorum diperlukan pemeriksaan hematologi sederhana. Sebelum memulai terapi antibiotik dengan botol kultur darah anak dibutuhkan 1 mL darah untuk mendeteksi bakteremia. Diagnosis SNAD tidak berguna pada pemeriksaan kultur dari daerah superfisial tubuh, aspirasi lambung dan urin (Signore & Klebanoff, 2008).

Bayi dengan gejala sepsis, bayi dengan hasil kultur darah yang positif, bayi mungkin bakteremik berdasarkan data laboratorium dan bayi yang resistensi antibiotik harus dilakukannya pemeriksaan pungsi lumbal. Agen antibiotik spektrum luas seperti ampicillin dan aminoglikosida merupakan pengobatan optimal bayi dengan suspek sepsis. Kemudian terapi antibiotik harus dipersempit setelah patogen dapat diidentifikasi berdasarkan hasil kulturnya agar tidak terjadi resistensi antibiotik (Utomo, 2010).

2.7 Hubungan Kejadian Kelahiran Prematur Dengan Sepsis Neonatorum Terhadap Resistensi Antibiotik

Sepsis neonatorum sering disebabkan oleh bakteri dengan jenis yang bervariasi antar negara bahkan rumah sakit dan selalu berubah dari waktu ke waktu. Menurut WHO, 84% kematian neonatus karena infeksi dapat dicegah. Pemberian antibiotik empirik yang cukup dan tepat waktu dalam satu jam setelah didiagnosis sebagai sepsis neonatorum sangat penting karena dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat infeksi namun, penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat menyebabkan dampak negatif seperti peningkatan morbiditas dan mortalitas, biaya rumah sakit yang lebih tinggi,

perubahan mikrobiota saluran cerna dan munculnya resistensi antibiotik (Jaya, Suryawan & Rahayu, 2019).

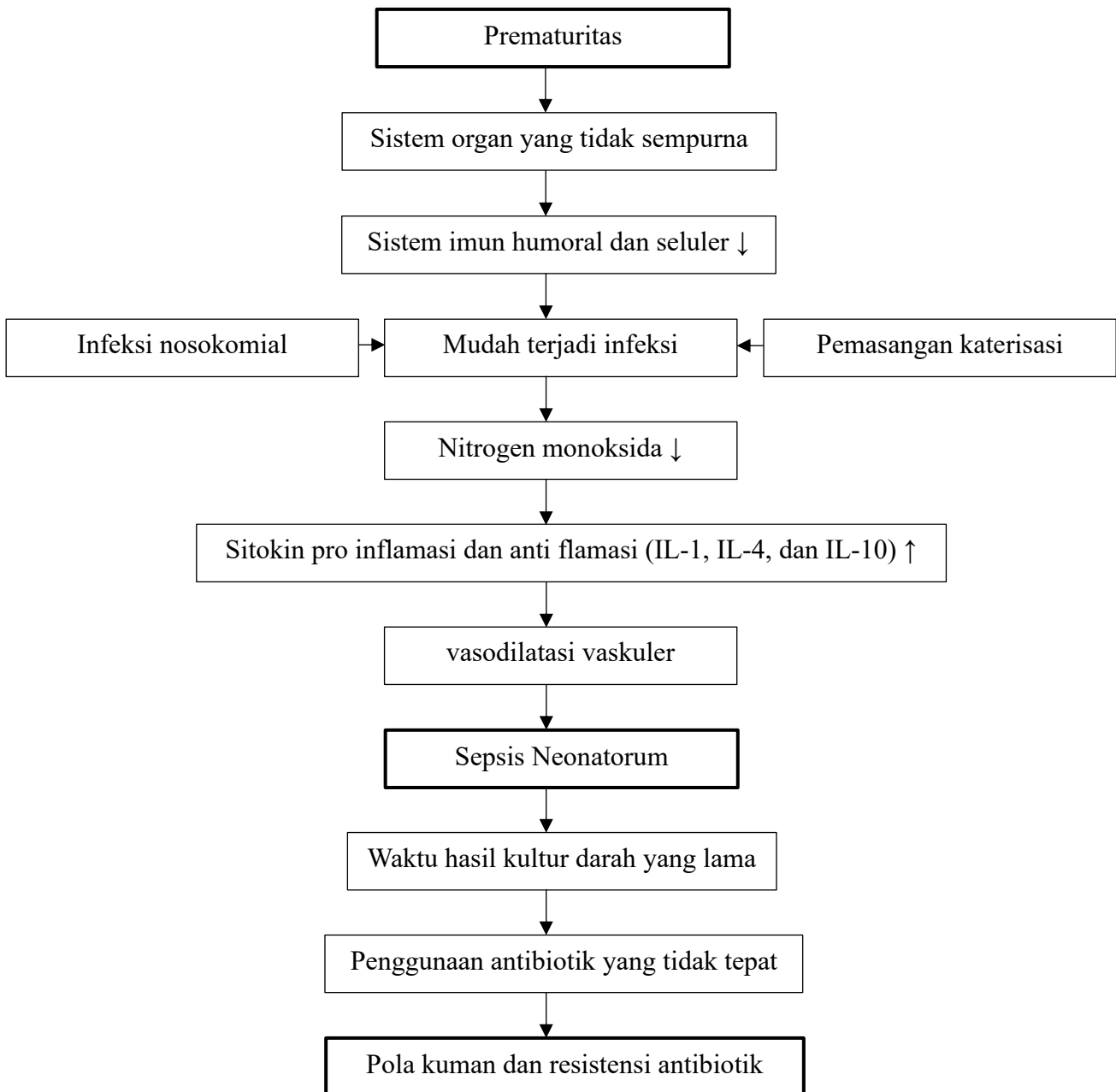
Imunitas sistem humoral dan seluler pada prematuritas dengan sepsis neonatorum sangat berpengaruh. Bayi prematur memiliki sistem imun yang kurang sempurna sehingga dapat meningkatkan risiko sepsis. Bayi prematur cenderung menerima antibodi ibu melalui transplasenta yang akan menghasilkan kekebalan humoral (immunoglobulin) tetapi tidak sebanyak pada bayi cukup bulan. Selain itu, neonatus yang lahir sebelum waktunya membutuhkan intervensi dan waktu rawat inap yang lebih lama sehingga dapat meningkatkan kemungkinan terkena infeksi nosokomial yang dapat menyebabkan sepsis neonatorum (Hasanah, Lesatari & Rasma, 2016).

Kondisi tidak stabil yang disebabkan karena ketidakmatangan sistem organ merupakan penyebab timbulnya masalah pada sistem tubuh bahkan mudah terjadi komplikasi. Bayi prematur memiliki kulit yang tipis dengan struktur yang tidak sempurna, penggunaan kateter beserta perekat menyebabkan mikroorganisme mudah masuk dan terjadi kolonisasi. Pemasangan kateter vena sentral dan selang trakea pada bayi prematur dapat berpotensi menjadi pusat infeksi. Infeksi silang juga dapat mudah terjadi dan menyebar antar bayi di kamar neonatal melalui tangan petugas kesehatan dan peralatan yang terkontaminasi (Rizki & Afrika, 2021).

Resistensi antibiotik dapat mempengaruhi kondisi apapun pada setiap tahap kehidupan, termasuk prematuritas. Prematuritas memiliki sistem kekebalan tubuh yang lebih lemah sehingga memiliki risiko terjadinya infeksi lebih besar. Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dan pencegahan infeksi yang tidak memadai dapat meningkatkan terjadinya resistensi antibiotik yang berkembang dan menyebar (Odonkor & Addo, 2011).

Infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang resisten tidak merespon terhadap pengobatan antibiotik standar yang menyebabkan penyakit lebih lama dan risiko kematian lebih tinggi. Ketika mikroorganisme menjadi resisten terhadap mikroorganisme tertentu, pengobatan menjadi kurang efektif karena penyakit tetap menular lebih lama sehingga mikroorganisme resisten dapat menyebar ke orang lain (Ventola, 2015).

2.8 Kerangka Teori



Keterangan:

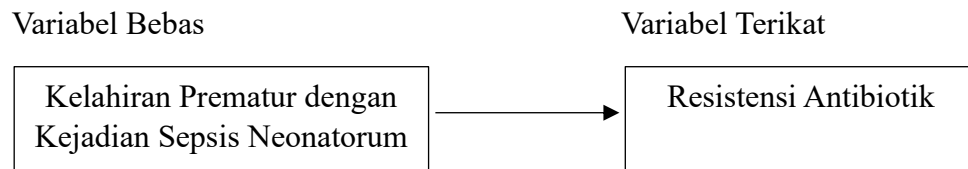
: Diteliti

: Tidak Diteliti

Gambar 3. Kerangka Teori Penelitian

2.9 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori penelitian, maka kerangka konsep dalam penelitian ini sebagai berikut:



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

—————→ : Hubungan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

2.10 Hipotesis

Berdasarkan kerangka teori dan kerangka konsep penelitian ini, maka ditetapkan hipotesis pada penelitian ini sebagai berikut:

H₀: Tidak terdapat hubungan kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

H₁: Terdapat hubungan kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari-Desember 2023.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian kuantitatif observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian *cross sectional* mempelajari risiko serta efek melalui observasi dan tujuannya untuk mengumpulkan data secara bersamaan. Penelitian ini diharapkan dapat dipublikasikan sehingga dapat memberikan gambaran dan pengetahuan kepada peneliti lain bahwa metode penelitian ini hanya dapat digunakan sekali (Setia, 2016).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di NICU dan Bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung yang dilaksanakan pada bulan September-Oktober 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien bayi lahir prematur yang dirawat di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2023 sebanyak 298 neonatus.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien bayi lahir prematur dengan atau tanpa sepsis neonatorum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel adalah secara *total sampling*.

Kriteria inklusi

1. Rekam medis pasien bayi neonatus usia 0-28 hari dengan prematur yang dicurigai sepsis neonatorum dan dirawat di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Rekam medis pasien bayi yang dirawat di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada periode Januari-Desember 2023.

Kriteria eksklusi

1. Data rekam medis, hasil kultur darah, dan uji sensitivitas antibiotik yang tidak lengkap atau tidak terbaca.

3.3.3 Besar Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi penelitian dari keseluruhan populasi penelitian. Dalam arti lain sampel merupakan wakil populasi yang diteliti (Abubakar, 2021). Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semua pasien prematur dengan kejadian sepsis neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2023 sebanyak 298 neonatus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4 Variabel Penelitian**3.4.1 Variabel Bebas (Independen)**

Variabel ini sering disebut variabel independen atau variabel yang mempengaruhi variabel lainnya. Variabel bebas adalah variabel yang menyebabkan/mempengaruhi adanya perubahan variabel (Sahir, 2022). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel ini sering disebut variabel dependen atau variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel terikat adalah akibat dari variabel bebas (Sahir, 2022). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah resistensi antibiotik.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Kelahiran prematur	Kelahiran bayi kurang dari 37 minggu disertai dengan BBLR	Pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien (rekam medis).	Rekam medis	Tidak: 0 Ya: 1 (Solama, 2019)	Nominal
2	Sepsis neonatorum	Sindrom klinis yang terjadi pada 28 hari pertama kehidupan ditandai dengan penyakit sistemik dan bakteremia	Pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien (rekam medis).	Rekam medis	Tidak: 0 Ya: 1 (Hapsari & Wijayana, 2024)	Nominal
3	Jenis kelamin	Perbedaan biologis yang dibawa sejak lahir dan tidak dapat diubah	Pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien (rekam medis).	Rekam medis	Perempuan: 0 Laki-laki: 1 (Artaria, 2016)	Nominal
4	Usia gestasi	Waktu yang dibutuhkan seorang ibu selama masa konsepsi hingga kelahiran	Pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien (rekam medis).	Rekam medis	≥33 minggu: 0 <33 minggu: 1 (Herman & Joewono, 2020)	Nominal
5	Berat badan lahir	Berat badan yang menjadi indikator pentingnya kesehatan bayi dan ditimbang pada satu jam sesudah lahir	Pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien (rekam medis).	Rekam medis	≥1980,302 gram: 0 <1980,302 gram: 1 (Fitriliani, 2023)	Nominal
6	Pola kuman	Membuat suatu pola kuman (urutan kuman terbanyak) penyebab dari sepsis	Pewarnaan gram, menanam di media, dan uji biokimiawi (rekam medis).	Rekam medis	Bakteri gram negatif: 0 Bakteri gram positif: 1 (Atmanto, Asri & Kadir, 2022)	Nominal
7	Resistensi antibiotik	Suatu sifat tidak meresponnya obat untuk membunuh bakteri	Uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik (rekam medis)	Rekam medis	1. Resistensi 2. Intermediet 3. Sensitif (Yunita, Atmadani & Titani, 2021)	Ordinal

3.6 Instrumen dan Prosedur Penelitian

3.6.1 Metode Pengambilan Data

Data pasien yang digunakan untuk sampel dalam penelitian ini adalah data yang didapatkan dari rekam medis pasien sepsis neonatorum di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

3.6.2 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian adalah alat yang digunakan peneliti untuk mengumpulkan data dan merancang kegiatan secara sistematis. Jenis alat yang digunakan adalah observasi, dimana peneliti mengamati secara berkala untuk memperoleh data atau informasi (Abubakar, 2021). Alat yang digunakan dalam penelitian adalah: 1) Rekam medis, 2) Alat tulis dan lembar penelitian, dan 3) Perangkat lunak dengan program pengelolaan data statistik.

3.7 Prosedur Penelitian

1. Peneliti mengajukan permohonan surat izin penelitian ke bagian akademik untuk melakukan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Setelah mendapat persetujuan, peneliti menerima surat pengantar dari bagian diklat untuk ke bagian rekam medik.
3. Studi pendahuluan dengan melakukan survei terhadap data populasi penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
4. Mengambil data dari rekam medis pasien diagnosis klinis sepsis neonatorum di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
5. Partisipan penelitian adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eklusi.
6. Mencatat data kelahiran prematur, hasil pola kuman serta resistensi antibiotik pada sepsis neonatorum dan dilakukan analisis data.

3.8 Analisis Data

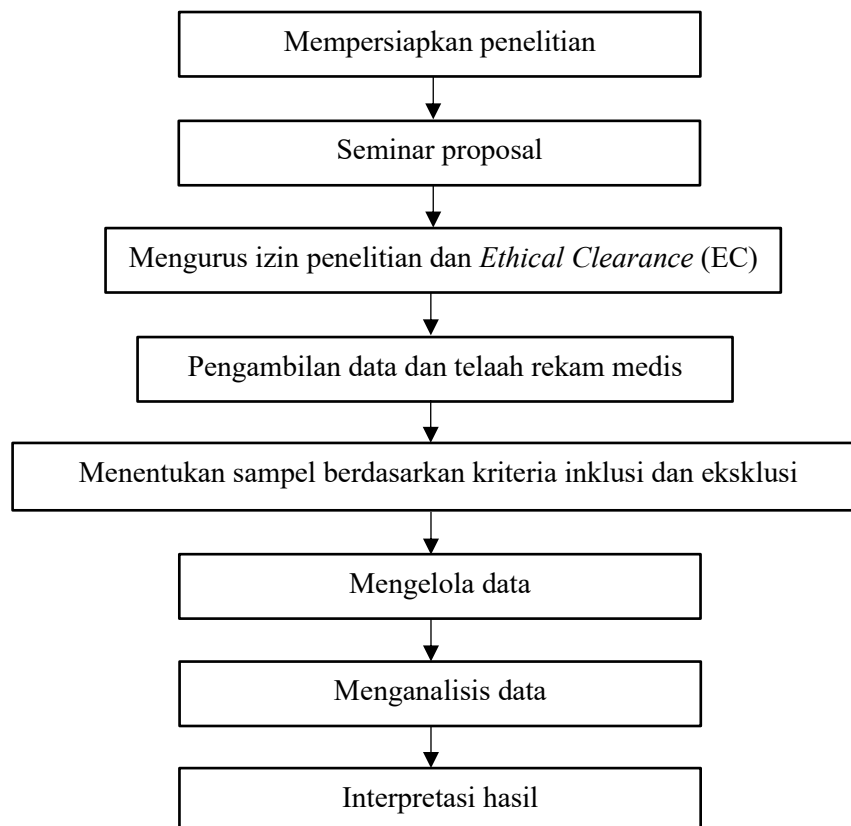
Analisis univariat

Analisis data dilakukan dengan menggunakan frekuensi dan variabel yang diteliti. Analisis univariat ini digunakan untuk mengetahui karakteristik kelahiran prematur dengan suspek sepsis neonatorum, pola kuman dan resistensi antibiotik pada pasien sepsis neonatorum. Kemudian data akan disajikan dalam bentuk table distribusi-frekuensi dalam presentase.

Analisis bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan kelahiran prematur dengan resistensi antibiotik pada suspek sepsis neonatorum. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi-square* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha= 0,05$) bila *p-value* $<0,05$ maka menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kedua variabel.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini memperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan nomor surat *ethical clearance* 3871/UN26.18/PP.05.02/2024.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode Januari-Desember 2023 mengenai kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap resistensi antibiotik dapat disimpulkan:

1. Terdapat hubungan antara kelahiran prematur dengan kejadian sepsis neonatorum terhadap 10 antibiotik paling resisten (Ampi-sulbactam ($p=0,007$), Amoxicillin ($p=0,003$), Gentamicin ($p=0,002$), Ceftriaxone ($p=0,002$), Ticarcillin ($p=0,004$), Ampicilin ($p=0,003$), Clarithromycin ($p=0,002$), Cefoxitin ($p=0,001$), Ceftizoxime ($p=0,002$), Cefuroxim ($p=0,001$)) di NICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
2. Bayi laki-laki memiliki persentase tertinggi terjadinya sepsis neonatorum dengan jumlah 164 (55%), bayi dengan usia gestasi kurang dari 33 minggu memiliki jumlah 166 (55,7%), dan bayi dengan berat badan lahir kurang dari 1980,302 gram memiliki jumlah 188 (63,1%).
3. Prevalensi sepsis neonatorum didapatkan 147 kasus (49,4%) dari total 298 bayi yang suspek sepsis neonatorum di NICU.
4. Bakteri yang mendominasi penyebab sepsis neonatorum pada bayi di NICU adalah bakteri gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae* (24,5%), *Burkholderia cepacia* (17,7%), dan *Acinetobacter baumannii* (6,1%).
5. Antibiotik yang memiliki hasil kultur resistensi adalah Ampi-sulbactam (72,1%), Amoxicillin (72,1%), Gentamicin (71,4%), Ceftriaxone (70,7%), Ticarcillin (68,7%), Ampicillin (68,0%), Clarithromycin (68,0%), Cefoxitin (66,7%), Ceftizoxime (66%), dan Cefuroxim (66%).

Sedangkan antibiotik yang memiliki hasil kultur intermediet adalah Amikasin (17%), Ciprofloxacin (11,6%), Ampicilin (10,2%), Methicilin (10,2%), Benzipenicillin (8,8%), Chloramphenicol (8,8%), Cefazolin (8,2%), Ampicilin-sulbactam (7,5%), Cefoxitin Screen (7,5%), dan Sulbactam (7,5%). Sedangkan antibiotik yang memiliki hasil kultur sensitif adalah Meropenem (61,9%), Trimethoprim (60,5%), Doxycycline (59,9%), Quinupristin (59,2%), Oxacillin (59,2%), Ceftazidime (58,5%), Ciprofloxacin (58,5%), Tetracycline (57,1%), Penicilin (55,1%), dan Doripenem (53,7%).

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Peneliti

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan agar dilakukan dengan skala yang lebih besar dan melibatkan beberapa pusat penelitian, sehingga hasil yang diperoleh dapat lebih optimal. Peneliti juga disarankan untuk memperbaiki kekurangan yang ada, menambah variabel yang relevan, serta memperpanjang periode penelitian guna memperoleh sampel yang lebih banyak dan hasil yang lebih akurat.

5.2.2 Bagi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Untuk RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, disarankan agar menggunakan antibiotik yang paling efektif berdasarkan sensitivitas yaitu Meropenem, Trimethoprim, Doxycycline, Quinupristin, Oxacillin, Ceftazidime, Ciprofloxacin, Tetracycline, Penicilin, dan Doripenem. Sementara itu, antibiotik seperti Ampicilin-sulbactam, Amoxicillin, Gentamicin, Ceftriaxone, Ticarcillin, Ampicillin, Clarithromycin, Cefoxitin, Ceftizoxime, dan Cefuroxim, memiliki tingkat resistensi yang tinggi, sehingga sebaiknya tidak digunakan sesuai dengan pola resistensi setempat.

5.2.3 Bagi Rumah Sakit dan Instansi Kesehatan Lainnya

Pihak rumah sakit diharapkan dapat memberikan terapi antibiotik yang sesuai dengan pola sensitivitas antibiotik di fasilitas kesehatan masing-masing, serta menjaga kebersihan, sanitasi, dan lingkungan yang higienis di NICU serta tempat perawatan neonatus untuk mencegah terjadinya infeksi nosokomial.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar HR. 2021. Pengantar Metodologi Penelitian. SUKA-Press UIN Sunan Kalijaga.
- Acheampong EN, Tsiase JA, Afriyie DK & Amponsah SK. 2022. *Neonatal Sepsis in A Resource-Limited Setting: Causative Microorganisms and Antimicrobial Susceptibility Profile. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, hlm. 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/7905727>.
- Akselsen AB, Sheth CC & Veses V. 2022. *Efficacy of Empiric Antibiotic Treatment of Late-onset Neonatal Sepsis Caused by Enterobacteriaceae: a Systematic Review. Letters in Applied Microbiology*. 75(3):500–10. <https://doi.org/10.1111/lam.13640>.
- Aldemir E, Kavuncuoğlu S & Türel Ö. 2019. *Epidemiology of Sepsis in Neonates: Microbiological Profile and Antibiotic Susceptibility. Journal of Pediatric Infection*. 13(4):165–71. <https://doi.org/10.5578/ced.68666>.
- Arato V, Raso MM, Gasperini G, Scorza FB & Micoli F. 2021. *Prophylaxis and Treatment Against Klebsiella pneumoniae: Current Insights on this Emerging Anti-microbial Resistant Global Threat. International Journal of Molecular Sciences*. 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084042>.
- Artaria MD. 2016. Dasar Biologis Variasi Jenis Kelamin, Gender, dan Orientasi Seksual. In *BioKultur*.
- Atmanto YKAA, Asri LA & Kadir NA. 2022. Media Pertumbuhan Kuman. *Jurnal Medika Utama*. 4(1):3069–75. <http://jurnalmedikahutama.com>.
- Bartolomé-Álvarez J & Solves-Ferriz V. 2020. *Increase in Methicillin-resistant and Ciprofloxacin-susceptible Staphylococcus aureus in Osteoarticular, Skin and Soft Tissue Infections. Revista Española de Quimioterapia*. 33(2):143–4. <https://doi.org/10.37201/req/082.2019>.
- Berghella V. 2017. *Obstetric Evidence Based Guidelines. Informa Healthcare; Distributed in North and South America by Taylor & Francis*.
- Dinkes Provinsi Lampung. 2021. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2021.
- Dorum BA, Elmas Bozdemir Ş, Kral BZ, Erdoğan A & Çakır SÇ. 2024. *Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility of Neonatal Sepsis Cases in the Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Hospital in Türkiye. Children*, 11(10):1208. <https://doi.org/10.3390/children11101208>.
- Elligsen M, Pinto R, Leis JA, Walker SAN, MacFadden DR & Daneman N. 2021. *Using Prior Culture Results to Improve Initial Empiric Antibiotic Prescribing:*

- an Evaluation of a Simple Clinical Heuristic. Clinical Infectious Diseases.* 72(10):E630–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1397>.
- Fabre V, Carroll KC & Cosgrove SE. 2022. *Blood Culture Utilization in the Hospital Setting: a Call for Diagnostic Stewardship. Journal of Clinical Microbiology.* 60(3):1–11. <https://journals.asm.org/journal/jcm>
- Fadrian. 2023. *Antibiotik, Infeksi dan Resistensi. Andalas University Press.*
- Fitriliani A. 2023. Prevalensi, Gambaran Pola Mikroorganisme Sensitivitas Antibiotik dan Faktor Risiko Pada Kejadian Sepsis Neonatorum di Unit Perinatologi RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Universitas Lampung. hlm. 1–85.
- Gaballah AH, Shawky S & Amer AN. 2022. *Microbiological profiles of neonatal sepsis in Northern Egypt. Microbes and Infectious Diseases.* 3(3):645–56. <https://doi.org/10.21608/MID.2022.129600.1265>.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD & Romero R. 2008. *Epidemiology and Causes of Preterm Birth.* 371:75–84. www.thelancet.com.
- Handayani RS, Siahaan S & Herman MJ. 2017. *Antimicrobial Resistance and its Control Policy Implementation in Hospital in Indonesia.* Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan. 1(2):131–40.
- Hapsari A & Wijayana K. 2024. Pemberian Antibiotik Pada Sepsis Neonatorum. *Medical and Health Journal.* 3(2):249–61. <https://doi.org/10.20884/1.mhj.2024.3.2.11437>
- Hasanah NM, Rasman HL & Rasman. 2016. Analisis Faktor Risiko Jenis Kelamin Bayi, BBLR, Persalinan Prematur, Ketuban Pecah Dini dan Tindakan Persalinan dengan Kejadian Sepsis Neonatus di Rumah Sakit Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2016. hlm. 1–12.
- Herman S & Joewono HT. 2020. *Buku Acuan Persalinan Kurang Bulan (Prematur).* Yayasan Avicenna Kendari.
- Hidayat. 2016. Analisis Pola Kuman dan Resistensi antibiotik di Ruang ICU dan Ruang Perinatologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2013. *Jurnal Medika Malahayati.* 3(1):1–14.
- Hidayat F, Setiadi AP & Setiawan E. 2019. Kajian Penggunaan Antibiotik pada Neonatus *Intensive Care Unit* di Sebuah Rumah Sakit Pemerintah di Surabaya. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy.* 8(1). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.58>.
- Irvan, Febyan & Suparto. 2018. Sepsis Dan Tatalaksana Berdasar *Guideline* Terbaru. 10(1):62–73.
- Jaya IGA, Gustawan IW, Sukmawati M & Fatmawati NND. 2023. *Bacterial Patterns and Antibiotic Susceptibility among Neonatal Sepsis in Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia.* Intisari Sains Medis. 14(2):696–701. <https://doi.org/10.15562/ism.v14i2.1673>.

- Jaya IGAJ, Suryawan IWB & Rahayu PP. 2019. Hubungan Prematuritas dengan Kejadian Sepsis Neonatorum yang Dirawat di Ruang Perinatologi dan *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* RSUD Wangaya Kota Denpasar. *Intisari Sains Medis*. 10(1):18–22. <https://doi.org/10.1556/ism>.
- Kardana IM. 2011. *Incidence and Factors Associated with Mortality of Neonatal Sepsis*. *Paediatrica Indonesiana*. 51(3):144–8.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Sepsis Pada Anak. hlm. 4–45.
- Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI & Usman A. 2008. Buku Ajar Neonatologi.
- Lusinta H & Djuwita R. 2024. Perubahan Profil Bakteri dan Pola Resistensi Terhadap Antibiotik Pasien Sepsis Neonatal di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Action Research Literate*. 8(6):1–9. <https://ar1.ridwaninstitute.co.id/index.php/ar1>.
- Lutsar I, et al. 2020. *Meropenem VS Standard of Care for Treatment of Neonatal Late Onset Sepsis (NeoMero1): A Randomised Controlled Trial*. *PLoS ONE*, 15(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229380>.
- Marcella F, Anggraini, Isnaini N & Utami VW. 2022. Usia Ibu dan Paritas dengan Kejadian Persalinan Prematur. *MJ (Midwifery Journal)*. 2(4):215–20.
- Moftian N, Rezaei-hachesu P, Arab-Zozani M, Samad-soltani T, Esfandiari A, Tabib MS & Mirnia K. 2023. *Prevalence of Gram-negative Bacteria and their Antibiotic Resistance in Neonatal Sepsis in Iran: a Systematic Review and Meta-analysis*. *BMC Infectious Diseases*. 23(1):534. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08508-1>.
- Ningsih N, Dupai L & Ibrahim K. 2016. Hubungan BBLR, KPD dan Persalinan Prematur dengan Kejadian Sepsis Neonatus di BLUD RS Benyamin Guluh Kabupaten Kolaka Tahun 2016. Univeristas Halu Oleo.
- Nurrosyida K, Utomo MT, Etika R, Andriyanto L & Hidayat T. 2022. Faktor Risiko dan Manifestasi Klinis Pasien Sepsis Neonatorum di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2019. 9(1):16–28.
- Odonkor ST & Addo KK. 2011. *Bacteria Resistance to Antibiotics: Recent Trends and Challenges*. *International Journal of Biological & Medical Research Int J Biol Med Res*. 2(4):1204–10. www.biomedscidirect.com.
- Oliveira K, Lima L, Cobacho N, Dias S & Franco O. 2016. *Chapter 2 - Mechanisms of Antibacterial Resistance: Shedding Some Light on These Obscure Processes? In K. Kon & M. Rai (Eds.), Antibiotic Resistance*. hlm. 19–35. Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803642-6.00002-2>.
- Osterman M JK, Kochanek KD, MacDorman MF, Strobino DM & Guyer B. 2015. *Annual Summary of Vital Statistics: 2012-2013*. *Pediatrics*. 135(6):1115–25. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0434>

- Perez K, Puia-Dumitrescu M, Comstock BA, Wood TR, Mayock DE, Heagerty PJ & Juul SE. 2023. *Patterns of Infections among Extremely Preterm Infants. Journal of Clinical Medicine.* 12(7). <https://doi.org/10.3390/jcm12072703>
- Pillay K, Ray-Chaudhuri A, O'Brien S, Heath P & Sharland M. 2024. *Acinetobacter spp. in neonatal sepsis: an urgent global threat. Frontiers in Antibiotics.* 3. <https://doi.org/10.3389/frabi.2024.1448071>.
- Primadhani F. 2023. Pola Bakteri dan Sensitivitas Terhadap Antibiotik pada Pasien Sepsis Neonatorum di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 2018-2021. Universitas Andalas.
- Pudjiadi AH, Hegar B, Handryastuti S, Idris NS, Gandaputra EP & Harmoniati ED. 2009. *Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia.*
- Pusponegoro TS. 2000. Sepsis pada Neonatus (*Sepsis Neonatal*). *Sari Pediatri.* 2(2):96–102.
- Putra IMP. 2018. Pendekatan Sepsis dengan Skor SOFA. 45(8):606–9. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.53>
- Rachmawati Y. 2021. Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Sepsis Neonatorum di Ruang Perinatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. 3(2):203–17.
- Rahmawati P & Rahman S. 2018. Hubungan Sepsis Neonatorum dengan Berat Badan Lahir pada Bayi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. In *Jurnal Kesehatan Andalas.* 7(3). <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Rallis D, Giapros V, Serbis A, Kosmeri C & Baltogianni M. 2023. *Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis. Antibiotics.* 12(3):508. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030508>.
- Ramirez CB & Cantey JB. 2019. *Antibiotic Resistance in the Neonatal Intensive Care Unit. NeoReviews.* 20(3):e135–44. <https://doi.org/10.1542/neo.20-3-e135>.
- Riskesdas. 2018. *Laporan Provinsi Lampung. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LBP).*
- Rizki M & Afrika E. 2021. Hubungan Berat Bayi Lahir Rendah, Ketuban Pecah Dini dan Persalinan prematur dengan Kejadian Sepsis Neonatorum. 1(1):48–57.
- Rooney CM, Lancaster R, McKechnie L & Sethi K. 2024. *Staphylococcal aureus Outbreaks in Neonatal Intensive Care Units: Strategies, Nuances, and Lessons Learned from the Frontline. In Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology. Cambridge University Press.* 4(1) <https://doi.org/10.1017/ash.2024.59>.

- Rosari MA, Iskandar A & Yulianto S. 2018. Nilai Diagnosis dan Prognosis Jumlah dan Indeks Trombosit, *Mean Platelet Volume* (MPV) dan Plateletcrit (PCT) pada Penderita Sepsis Neonatorum. 5(1):33–41.
- Sahir SH. 2022. Metodologi Penelitian. PENERBIT KBM INDONESIA.
- Salsabila K, Toha NMA, Rundjan L, Pattanittum P, Sirikarn P, Rohsiswatmo R, Wandita S, Hakimi M, Lumbiganon P, Green S & Turner T. 2022. *Early-onset Neonatal Sepsis and Antibiotic Use in Indonesia: a Descriptive, Cross-sectional Study*. *BMC Public Health*. 22(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13343-1>.
- Sanggng PRA & Ervina L. 2023. Buku Ajar Sepsis Neonatorum dan Pemeriksaan Laboratorium.
- Setia MS. 2016. *Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies*. *Indian Journal of Dermatology*. 61(3):261–64. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.182410>.
- Signore C & Klebanoff M. 2008. *Neonatal Morbidity and Mortality After Elective Cesarean Delivery*. 35(2):1–11.
- Singh M, Alsaleem M & Gray CP. (2022). *Neonatal Sepsis*.
- Solama W. 2019. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Persalinan Prematur. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*. 3(1):110–22.
- Sukyati I. 2021. *Literatur Review: Pengalaman Ibu dengan Kelahiran Prematur*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keris Husada*. 5(1).
- Sulistiari D & Berliana SM. 2016. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kelahiran Prematur di Indonesia: Analisis Data Riskesdas 2013. 1(2):109–15.
- Suwarna NO, Yuniati T, Cahyadi AI, Achmad TH & Agustian D. 2022. Faktor Risiko Kejadian Sepsis Neonatorum Awitan Dini di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Sari Pediatri*. 24(2):99–105.
- Tessema B, Lippmann N, Knüpfer M, Sack U & König B. 2021. *Antibiotic Resistance Patterns of Bacterial Isolates from Neonatal Sepsis Patients at University Hospital of Leipzig, Germany*. *Antibiotics*. 10(3):323. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030323>.
- Thomas R, Ondongo-Ezhet C, Motsoaledi N, Sharland M, Clements M & Velaphi S. 2024. *Incidence, Pathogens and Antimicrobial Resistance of Blood and Cerebrospinal Fluid Isolates from a Tertiary Neonatal Unit in South Africa: A 10 Year Retrospective Review*. *PLOS ONE*, 19(1):e0297371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297371>.
- Thompson E, Kassa GM, Fite RO, Pons-Duran C, Goddard FGB, Worku A, Haneuse S, Hunegnaw BM, Bekele D, Alemu K, Tadesse L & Chan GJ. 2024. *Birth Outcomes and Survival by Sex Among Newborns and Children Under 2 in the Birhan Cohort: a Prospective Cohort Study in the Amhara Region of Ethiopia*. *BMJ Global Health*. 9(8):e015475. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-015475>.

- Tsaqib AM. 2022. Peta Kuman dan Pola Resistensi Antibiotik Pasien Penderita Sepsis Neonatal di NICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari-Desember 2019. Universitas Hasanuddin.
- Utomo TM. 2010. *Risk Factors of Neonatal Sepsis: a Preliminary Study in Dr. Soetomo Hospital. Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease.* 1(1):23–6.
- Vandepitt J, Engbaek K, Rohner P, Piot P & Heuck. 2003. *Basic Laboratory Procedures in Clinical Bacteriology.* Edisi ke-2. Geneve, Switzerland: *World Health Organization.*
- Ventola CL. 2015. *The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats.* 40(4).
- Wilar R, Antolis Y, Tatura SNN & Gunawan. 2010. Jumlah Trombosit dan *Mean Platelet Volume* sebagai Faktor Prognosis pada Sepsis Neonatorum. *Sari Pediatri.* 12(1):53–7.
- Wulandari A, Martuti S & Pudjiastuti. 2017. Perkembangan Diagnosis Sepsis pada Anak. *Sari Pediatri.* 19(4):237–44.
- Yao J, Zou P, Cui Y, Quan L, Gao C, Li Z, Gong W & Yang M. 2023. *Recent Advances in Strategies to Combat Bacterial Drug Resistance: Antimicrobial Materials and Drug Delivery Systems. Pharmaceutics.* 15(4):1188. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041188>.
- Yunita SL, Atmadani RN & Titani M. 2021. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pengetahuan dan Perilaku Penggunaan Antibiotika pada Mahasiswa Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang. *Pharmaceutical Journal of Indonesia.* 63(2):119–23. <http://.pji.ub.ac.id>.
- Yustika G, Jalaluddin S & Annisha F. 2020. Analisis Parameter Leukosit dalam Diagnosis Awal Sepsis Neonatorum Awitan Dini di RSIA Ananda Makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan (Journal of Health Science).* 13(2):204–14. <https://doi.org/10.33086/jhs.v13i02.1475>