

Usia Gestasi Sebagai Prediktor Keberhasilan Terapi Antibiotik Empiris pada Infeksi Neonatorum di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta

Yanuar Ariefudin, Husnia Auliyatul Umma, Fadhilah Tia Nur, Harsono Salimo
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Latar belakang. Infeksi merupakan penyebab utama kematian ketiga pada bayi baru lahir setelah komplikasi prematuritas dan asfiksia. Pemberian antibiotik empiris yang sama, baik pada neonatal aterm maupun neonatal preterm, dan penggunaan antibiotik empiris yang tetap dalam 10 tahun terakhir, maka dilakukan penelitian prospektif untuk menganalisis usia gestasi sebagai prediktor keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum.

Tujuan. Menganalisis usia gestasi sebagai prediktor keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif dengan pendekatan uji prognostik. Penelitian dilakukan di *High Care Unit* (HCU) Neonatus RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan April - Desember 2021. Nama pasien, usia gestasi, jenis kelamin, metode persalinan, berat badan lahir, asupan ASI, hasil kultur darah, jenis antibiotik dan terapi suportif dicatat. Uji *chi square* dilanjutkan dengan uji multivariat regresi logistik digunakan untuk menganalisis data.

Hasil. Dari 146 neonatal infeksi, didapatkan 75 neonatal aterm dan 71 neonatal preterm. Kedua kelompok mendapatkan terapi antibiotik empiris. Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan hasil usia gestasi dengan nilai $p=0,001$, terapi suportif dengan nilai $p=0,090$ dan kewaspadaan isolasi dengan nilai $p=0,010$. Usia gestasi aterm didapatkan hasil paling signifikan dengan nilai $p=0,001$ dan odds rasio 0,289 (IK 95%, 0,137 – 0,612).

Kesimpulan. Usia gestasi merupakan prediktor keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum. **Sari Pediatri** 2022;24(3):189-95

Kata kunci: infeksi neonatorum, usia gestasi, antibiotik empiris

Gestational Age as A Predictor of Success of Empiric Antibiotics Therapy in Neonatal Infections at Dr. Moewardi Hospital Surakarta

Yanuar Ariefudin, Husnia Auliyatul Umma, Fadhilah Tia Nur, Harsono Salimo

Background. Infection is the third leading cause of mortality in newborns after complications of prematurity and asphyxia. Administration of similar empiric antibiotics in both term and preterm neonates and empiric antibiotics therapy that has remained the same in the recent 10 years, a prospective study was conducted to analyze gestational age as a predictor of success of empiric antibiotic therapy in neonatal infections.

Objective. Analyzing gestational age as a predictor of success of empiric antibiotic therapy in neonatal infections.

Methods. This study was a prospective cohort study with a prognostic test approach. This study was carried out at Neonatal High Care Unit (HCU) of Dr. Moewardi Hospital Surakarta in April - December 2021. The patient's name, gestational age, gender, delivery method, birth weight, breastfeeding, blood culture results, type of antibiotics and supportive therapy were recorded. The chi square test was followed by a multivariate logistic regression test to analyze data.

Result. From 146 neonatal infections, there were 75 term neonates and 71 preterm neonates founded. Both groups received empiric antibiotic therapy. Multivariate logistic regression analysis showed gestational age with p value = 0.001, supportive therapy with p value = 0.090 and isolation precautions with p value = 0.010. Gestational age of term neonates obtained the most significant results with p value = 0.001 and odds ratio 0.289 (95% CI, 0.137 – 0.612).

Conclusion. Gestational age is a predictor of success of empiric antibiotic therapy in neonatal infections. **Sari Pediatri** 2022;24(3):189-95

Keywords: neonatal infections, gestational age, empiric antibiotics

Alamat korespondensi: Yanuar Ariefudin, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Gedung Angrek Lantai 4, Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126. Email: yanuariefudin@gmail.com

Infeksi neonatorum masih menjadi masalah besar di Indonesia. Infeksi merupakan penyebab utama kematian ketiga setelah komplikasi prematuritas dan asfiksia. Penyebab infeksi ini berkontribusi sebesar 15% dari seluruh penyebab kematian pada neonatus.^{1,2} Jumlah kematian neonatus akibat infeksi secara nasional sangat besar. Total estimasi dari angka kelahiran 4,5 juta/tahun didapatkan angka kematian 19/1000 lahir hidup, dan proporsi kematian karena infeksi sebesar 128.250 pasien/tahun yang terdiri dari kematian karena sepsis sebanyak 94.050 pasien dan pneumonia sebanyak 34.200 pasien.³ Bayi baru lahir terutama pada bayi prematur dan bayi berat lahir rendah (BBLR) sangat rentan mengalami infeksi karena mereka masih relatif imunodefisiensi dan tidak ada sistem imun bawaan atau adaptif yang berperan secara optimal pada periode perinatal. Bayi cukup bulan yang berisiko tinggi untuk terkena infeksi adalah bayi yang mempunyai komorbid, seperti gangguan fungsi sistem kekebalan tubuh, aspirasi mekoneum, galaktosemia, dan kelainan jantung atau penyakit paru. Angka kematian bayi cukup bulan secara signifikan lebih rendah dibandingkan bayi prematur. Adapun bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR) yang disertai sepsis memiliki risiko kematian tiga kali lebih besar.^{4,5,6}

Antibiotik sangat lazim digunakan untuk menangani infeksi neonatorum. Tujuan pemberian antibiotik pada hakekatnya sangat terbatas, yaitu hanya ditujukan pada penderita yang terinfeksi bakteri. Bukti dari terinfeksi bakteri yaitu didapatkan hasil positif bakteri pada kultur darah. Namun angka hasil kultur darah yang terbukti positif bakteri pada neonatus sangat rendah. Oleh karena itu pemberian antibiotik empiris tidak dapat ditunda apabila secara klinis pasien diduga mengalami infeksi.^{7,8,9} Menurut Chirico dkk,¹⁰ salah satu faktor keberhasilan pemberian antibiotik empiris dipengaruhi oleh usia gestasi. Sementara penelitian yang dilakukan Puopolo dkk,¹¹ menyatakan bahwa usia gestasi merupakan prediktor tunggal terkuat infeksi hingga terjadinya sepsis. Selain itu, kelahiran prematur merupakan faktor risiko paling dominan untuk terjadinya sepsis neonatorum. Kondisi yang demikian mendorong agar antibiotik empiris segera diberikan pada hampir semua bayi prematur dan bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR) atau bayi berat lahir <1500 gram yang menderita infeksi neonatorum dengan pertimbangan adanya risiko tinggi sepsis neonatorum awitan dini. Hal ini menyulitkan berbagai pihak untuk menerapkan strategi stratifikasi risiko untuk

bayi prematur. Pemeriksaan penunjang yang terbatas hanya pada tes laboratorium memiliki nilai prediksi yang buruk pada sepsis. Karakteristik persalinan bayi prematur memberikan kesempatan untuk mengidentifikasi setiap bayi baru lahir yang memiliki risiko sepsis dan menginformasikan keputusan untuk memulai terapi antibiotik empiris.^{12,13}

Penggunaan antibiotik harus dilakukan dengan bijaksana didasarkan pada pemahaman berbagai aspek dari penyakit infeksi karena merupakan bagian terpenting dalam keselamatan pasien. Dengan penggunaan antibiotik secara selektif dan tepat guna, serta senantiasa waspada terhadap efek samping dan resistensi antibiotik, maka diharapkan peluang keberhasilan penggunaan antibiotik empiris untuk menangani infeksi neonatorum semakin meningkat dan angka kematian neonatus akibat infeksi dapat ditekan.⁶ Adapun faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan penggunaan antibiotik empiris pada infeksi neonatorum di antaranya yaitu usia gestasi, asupan ASI, terapi suportif dan melaksanakan kewaspadaan isolasi agar terhindar dari kejadian *Healthcare Associated Infections* (HAIs). Kewaspadaan isolasi tersebut berupa kewaspadaan standar dan kewaspadaan berdasarkan transmisi.^{10,11}

Tujuan penelitian ini yaitu menganalisis usia gestasi sebagai prediktor keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif dengan pendekatan uji prognostik. Penelitian dilaksanakan di ruang *High Care Unit* (HCU) Neonatus RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada periode waktu April 2021 – Desember 2021. Populasi target penelitian meliputi neonatus yang dirawat di ruang HCU Neonatus RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pengambilan subjek dilakukan secara *consecutive sampling* dari semua subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hingga jumlah subjek terpenuhi. Kriteria inklusi yaitu neonatal infeksi, skor APGAR pada menit ke-5 ≥ 7 , dan orangtua / wali bersedia mengikuti penelitian dengan persetujuan *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu neonatus dengan malformasi kongenital mayor (contoh: omphalocel, gastroschisis, dan lain sebagainya)

dan neonatus pasca tindakan bedah. Besar subjek dalam penelitian ini yaitu 146 pasien yang terdiri dari 75 neonatal aterm dan 71 neonatal preterm. Penelitian dilaksanakan setelah memperoleh kelaikan etik (*ethical clearance*) dari komite etik penelitian RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Variabel bebas yaitu usia gestasi, sedangkan keberhasilan terapi merupakan variabel terikat. Variabel lain yang juga diperhitungkan dalam penelitian ini yaitu asupan ASI, terapi suportif, dan kewaspadaan isolasi.

Data subjek yang diambil meliputi usia gestasi, jenis kelamin, metode persalinan, berat badan lahir, asupan ASI, hasil kultur darah, jenis antibiotik empiris, terapi suportif yang diberikan, hasil pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan penunjang pada awal pemberian terapi antibiotik empiris dan pada hari ke-5 pasca pemberian antibiotik empiris. Usia gestasi ditentukan berdasarkan *New Ballard Score* pada saat bayi baru lahir.

Definisi infeksi neonatorum yaitu apabila didapatkan tanda klinis infeksi pada bayi baru lahir. Salah satu tanda klinis infeksi dapat berupa gangguan sistem saraf pusat (penurunan kesadaran, kejang, ubun-ubun cembung), gangguan kardiovaskular (laju nadi >160 x/menit atau <100 x/menit, *capillary refill time* ≥ 3 detik, terdapat kutis marmorata/mottling), gangguan respirasi (apneu atau henti napas > 20 detik atau henti napas < 10 detik disertai laju jantung < 100 x/menit, laju napas >60 x/menit, napas cuping hidung, retraksi suprasternal, retraksi intercostal, retraksi substernal, merintih, sianosis sentral, sianosis perifer), gangguan pencernaan (muntah, diare, distensi abdomen), gangguan genitourinaria (oliguria: output urin $<0,5$ ml/kg/jam, anuria: tidak ada output urin dalam 1 jam, udem), instabilitas suhu tubuh (suhu $\leq 35^{\circ}\text{C}$, atau $\geq 38^{\circ}\text{C}$), dan ditunjang dengan adanya marker infeksi pada pemeriksaan penunjang hematologi (leukosit ≤ 5.000 /uL, atau ≥ 25.000 /uL pada saat kelahiran, atau ≥ 30.000 /uL pada 12-24 jam, atau ≥ 21.000 /uL pada ≥ 48 jam), trombosit ≤ 150.000 /uL, skoring hematologi Rodwell ≥ 3 , GDS ≤ 50 mg/dl atau ≥ 150 mg/dl, Hs CRP $> 0,50$ mg/dl, ataupun prokalsitonin >2 ng/ml), kultur darah tumbuh bakteri ataupun pemeriksaan radiologi (gambaran infiltrat, *air bronchogram*, *cardiothoracic ratio* (CTR) $>60\%$, pengembangan paru asimetris, atelektasis, pneumothorax, atau gambaran efusi pleura).

Penelitian dimulai dengan pemberian antibiotik empiris berupa ampicilin pada bayi baru lahir yang didiagnosis infeksi neonatorum dan dikombinasi dengan gentamisin apabila didapatkan klinis sepsis.

Selama perawatan, semua tenaga kesehatan harus melaksanakan kewaspadaan standar dan kewaspadaan berdasarkan transmisi agar pasien terhindar dari kejadian HAIs. Pasien kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang evaluasi pada hari ke 5 pasca pemberian antibiotik empiris. Semua data subjek penelitian dicatat dan dikumpulkan untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik.

Hasil pengolahan data yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi dan tabel. Hubungan bivariat antara usia gestasi maupun faktor perancu dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris dianalisis dengan uji chi square. Hasil yang bermakna ($p < 0,25$) akan dilanjutkan dengan uji multivariat regresi logistik. Analisis data menggunakan program SPSS.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 146 neonatus dengan infeksi neonatorum yang mendapat terapi antibiotik empiris dan memenuhi kriteria inklusi. Subjek pada penelitian ini terdiri dari 2 kelompok, yaitu kelompok neonatal aterm sejumlah 75 subjek dan kelompok neonatal preterm sejumlah 71 subjek. Adapun karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Dari 146 subjek infeksi neonatorum yang telah mendapat terapi antibiotik empiris selama 5 hari, didapatkan data bahwa neonatal aterm yang mengalami keberhasilan terapi sebanyak 50 (34,2%) pasien, dan yang mengalami kegagalan terapi 25 (17,1%) pasien. Sementara neonatal preterm yang mengalami keberhasilan terapi sebanyak 28 (19,2%) pasien dan yang mengalami kegagalan terapi 43 (29,5%) pasien. Hasil uji statistik antara usia gestasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris didapatkan nilai *Pearson chi-square* yaitu 0,001 dan odds ratio 0,326 (IK 95%, 0,166 – 0,640) yang artinya bahwa secara statistik hubungan antara usia gestasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris bermakna secara signifikan. Adapun pada faktor perancu, yaitu asupan ASI, terapi suportif dan kewaspadaan isolasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris didapatkan hasil yang signifikan pada variabel terapi suportif dengan p value 0,110 dan odds ratio 1,706 (IK 95%, 0,884 – 3,292) dan pada variabel kewaspadaan isolasi dengan p value 0,018 dan odds ratio 0,185 (IK 95%, 0,039 – 0,865) yang artinya bahwa secara statistik hubungan antara terapi suportif

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Total (n)	Usia gestasi		p value
		Aterm (n)	Preterm (n)	
Jenis kelamin (%)				0,022*
Laki-laki	84 (57,5)	50 (34,2)	34 (23,2)	
Perempuan	62 (42,5)	25 (17,1)	37 (25,3)	
Cara persalinan (%)				0,718
Spontan	39 (26,7)	21 (14,4)	18 (12,3)	
SC	107 (73,3)	54 (37,0)	53 (36,3)	
Berat bayi lahir (%)				0,000*
BBLC	64 (43,8)	58 (39,7)	6 (4,1)	
BBLR	62 (42,5)	16 (11,0)	46 (31,5)	
BBLSR	20 (13,7)	1 (0,7)	19 (13,0)	
Kultur darah (%)				0,218
Tumbuh	14 (9,6)	5 (3,4)	9 (6,2)	
Tidak tumbuh	132 (90,4)	70 (47,9)	62 (42,5)	
Asupan ASI (%)				0,001*
Eksklusif	28 (19,2)	22 (15,1)	6 (4,1)	
Non eksklusif	118 (80,8)	53 (36,3)	65 (44,5)	
Terapi suportif (%)				0,391
Lengkap	79 (54,1)	38 (26,0)	41 (28,1)	
Tidak	67 (45,9)	37 (25,3)	30 (20,5)	
Kewaspadaan isolasi (%)				0,119
Ya	133 (91,1)	71 (48,6)	62 (42,5)	
Tidak	13 (8,9)	4 (2,7)	9 (6,2)	
Antibiotik (%)				0,013*
Ampicillin	73 (50)	45 (30,8)	28 (19,2)	
Ampicilin Gentamicin	73 (50)	30 (20,5)	43 (29,5)	

Data kategorik, uji *chi-square* disajikan dalam distribusi frekuensi (%); *signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 2. Analisis bivariat hubungan usia gestasi, asupan ASI, terapi suportif dan kewaspadaan isolasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris

Kelompok	Hasil pengobatan		P	OR	IK 95%	
	Berhasil	Gagal			Min	Maks
Usia gestasi (%)						
Aterm	50 (34,2)	25 (17,1)	0,001*	0,32	0,16	0,64
Preterm	28 (19,2)	43 (29,5)				
Asupan ASI (%)						
Non eksklusif	62 (42,5)	56 (38,4)	0,661	1,20	0,52	2,76
ASI eksklusif	16 (11,0)	12 (8,2)				
Terapi suportif (%)						
Tidak lengkap	31 (21,2)	36 (24,7)	0,110*	1,70	0,88	3,29
Lengkap	47 (32,2)	32 (21,9)				
Kewaspadaan isolasi (%)						
Tidak	11 (7,5)	2 (1,4)	0,018*	0,18	0,03	0,86
Ya	67 (45,9)	66 (45,2)				

Keterangan: Uji *chi square*; *signifikan ($p < 0,25$)

dan kewaspadaan isolasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris bermakna secara signifikan ($p \leq 0,25$). Hasil analisis statistik usia gestasi, asupan ASI, terapi suportif dan kewaspadaan isolasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris tertera pada Tabel 2.

Subjek neonatal infeksi dengan antibiotik ampicillin yang mengalami keberhasilan terapi sebanyak 29 (19,9%) pasien, dan yang mengalami kegagalan terapi 44 (30,1%) pasien. Sementara pasien dengan antibiotik ampicillin dan gentamicin yang mengalami keberhasilan terapi sebanyak 49 (33,6%) pasien, dan yang mengalami kegagalan terapi 24 (16,4%) pasien. Hasil uji statistik didapatkan nilai *Pearson chi-square* yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara pemakaian antibiotik kombinasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris. Analisis bivariat subgrup antibiotik terhadap keberhasilan terapi tertera pada Tabel 3.

Hasil statistik menunjukkan nilai odd ratio sebesar 0,32. Hal tersebut berarti bahwa usia gestasi aterm memiliki peluang keberhasilan terapi sebesar 32% dibandingkan usia gestasi preterm. Hasil statistik nilai risiko relatif gagal sebesar 0,55. Hal tersebut berarti bahwa usia gestasi aterm memiliki peluang kegagalan terapi sebesar 0,55 kali dibandingkan usia gestasi preterm. Nilai risiko relatif berhasil sebesar 1,69. Hal tersebut berarti bahwa usia gestasi aterm memiliki peluang keberhasilan terapi sebesar 1,69 kali dibandingkan usia gestasi preterm.

Analisis statistik kemudian dilanjutkan dengan analisis multivariat regresi logistik untuk mengetahui variabel yang lebih dominan. Hasil statistik menunjukkan hubungan usia gestasi didapatkan p value 0,001 dan odds rasio 0,289 (IK 95%, 0,137-0,612), kewaspadaan isolasi didapatkan p value 0,010 dan odds rasio 0,119 (IK 95%, 0,023-0,607) dan terapi suportif didapatkan p value 0,090 dan odds rasio 1,895 (IK 95%, 0,905-3,966) yang artinya bahwa secara statistik usia gestasi lebih dominan berpengaruh secara signifikan dibandingkan kewaspadaan isolasi dan terapi suportif. Hasil statistik multivariat regresi logistik tertera pada Tabel 4.

Hasil statistik menunjukkan nilai odd ratio sebesar 0,289 yang artinya bahwa usia gestasi aterm memiliki peluang keberhasilan terapi sebesar 28,9% dibandingkan usia gestasi preterm. Insidensi neonatal aterm terhadap keberhasilan terapi antibiotik empiris secara statistik yaitu 0,667 dan pada neonatal preterm 0,394. Dengan demikian, risiko relatif dapat dihitung dengan membagi antara *incidence rate* neonatal aterm dengan *incidence rate* neonatal preterm, maka risiko relatif (RR) pada penelitian ini yaitu 1,692. Peneliti menetapkan RR minimal yang dianggap bermakna secara klinis sebesar 1,5. Risiko relatif diperoleh 1,69 lebih besar dari RR minimal yang diinginkan. Dengan demikian, secara klinis hubungan antara usia gestasi dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris bermakna signifikan.

Tabel 3. Analisis bivariat subgrup antibiotik dengan keberhasilan terapi antibiotik empiris

Kelompok	Hasil pengobatan		p	OR	IK 95%	
	Berhasil	Gagal			Min	Maks
Antibiotik						
Ampicillin	29 (19,9%)	44 (30,1%)	0,001*	0,32	0,16	0,63
Ampicillin Gentamicin	49 (33,6%)	24 (16,4%)				

Keterangan: Uji *chi square*; *signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4. Analisis multivariat regresi logistik

Kelompok	p value	OR	IK 95%	
			Min	Maks
Usia gestasi	0,001*	0,289	0,137	0,612
Terapi suportif	0,090	1,895	0,905	3,966
Kewaspadaan isolasi	0,010	0,119	0,023	0,607
Antibiotik	0,005	0,351	0,169	0,730

Keterangan: Uji regresi logistik; *paling signifikan ($p = 0,001$)

Pembahasan

Dalam penelitian ini neonatal aterm memiliki peluang keberhasilan terapi yang lebih besar dibandingkan neonatal preterm. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Kuppala dkk,¹⁴ di Amerika yaitu neonatal preterm yang mendapatkan terapi antibiotik empiris ≥ 5 hari berhubungan secara signifikan dengan kejadian kegagalan terapi yang berujung pada kejadian sepsis neonatorum awitan lambat, *necrotizing enterocolitis* (NEC) dan kematian. Penelitian lain yang mendukung hasil penelitian ini juga dilakukan oleh Cantey dkk,¹⁵ yaitu pemberian antibiotik yang berkepanjangan pada 14 hari pertama kehidupan berhubungan secara signifikan dengan kejadian sepsis neonatorum awitan lambat, NEC, dan kematian.

Pemberian terapi antibiotik empiris berpotensi merugikan neonatus preterm pada 14 hari awal kehidupan yang bertepatan dengan awal kolonisasi gastrointestinal. Meskipun tidak diketahui sejauh mana paparan antibiotik empiris mengganggu kolonisasi saluran pencernaan neonatus yang sedang berkembang, neonatal preterm memiliki mikroflora usus yang berbeda dari neonatal aterm. Selain itu, beberapa pengamatan menunjukkan pentingnya kolonisasi gastrointestinal terhadap kesehatan neonatal preterm.¹⁶ Hal ini sesuai dengan asupan ASI yang direkomendasi pada neonatal preterm, bahwa ASI merupakan nutrisi yang sangat dibutuhkan karena efek imunoprotektif, stimulasi maturitas fungsi gastrointestinal, dan faktor bioaktif yang berkontribusi untuk luaran neurodevelopmental. Meskipun ASI saja tidak selalu dapat memenuhi kecukupan nutrisi neonatal preterm, namun pemberian ASI memiliki manfaat jangka pendek maupun jangka panjang.¹⁵

Asupan ASI eksklusif merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum.¹⁷ Dalam penelitian ini asupan ASI tidak berhubungan secara signifikan karena banyak faktor yang menyebabkan keterlambatan pemberian ASI eksklusif, salah satunya yaitu karena faktor klinis. Kondisi demikian mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Kuppala dkk,¹⁴ mengenai asupan ASI eksklusif yang cenderung lebih sedikit karena faktor kontraindikasi sesuai dengan klinis pasien. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Cotten dkk,¹⁸ yang tidak menjadikan asupan ASI eksklusif sebagai faktor perancu pada penelitian mengenai pemberian antibiotik empiris

yang lebih dari 5 hari meskipun hasil kultur darah steril, tetapi hasil penelitian tersebut tidak mengacaukan hubungan antara terapi antibiotik dan hasil pengobatan.

Penelitian mengenai kewaspadaan isolasi yang dilakukan oleh Lande-Paige dkk¹⁹ yang mencakup mencuci tangan sebelum kontak antar pasien secara signifikan dapat mengurangi risiko terjadinya HAIs. Penelitian lain yang mendukung hasil penelitian ini telah dilakukan oleh Flidel-Remon dkk²⁰ dalam studi kohort selama 2 periode, dalam penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa cuci tangan sebelum kontak antar pasien, maupun setelah menyentuh bahan infeksius (darah dan cairan tubuh), dan melakukan isolasi terhadap pasien yang terinfeksi bakteri resisten secara signifikan dapat menurunkan angka kejadian HAIs. Sistem kekebalan bayi baru lahir yang belum matang, berkontribusi terhadap kejadian HAIs. Adapun kejadian HAIs berupa terjadinya resistensi bakteri merupakan salah satu indikator terhadap kegagalan penanganan infeksi sehingga memengaruhi keberhasilan terapi antibiotik empiris yang sedang dilakukan.^{18,20}

Dengan demikian, secara keseluruhan pembahasan hasil penelitian kami sejalan dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya yang telah dipaparkan di atas. Hal ini dapat dilihat bahwa usia gestasi berhubungan secara signifikan terhadap keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum.

Keterbatasan penelitian ini yaitu sulitnya membagi subjek penelitian menjadi kelompok ASI eksklusif dan non eksklusif. Sebab ASI pada setiap pasien tidak selalu tersedia, dan pada kondisi tertentu infeksi neonatorum dipuaskan oleh karena didapatkan gangguan sistem gastrointestinal. Peneliti juga kesulitan dalam memastikan infeksi sekunder yang dialami oleh subjek penelitian bukan berasal dari HAIs, sebab pemantauan 24 jam terhadap subjek penelitian tidak memungkinkan dilakukan. Oleh karena itu setiap tenaga kesehatan yang akan melakukan tindakan medis apapun telah diberikan edukasi dan dilakukan pemantauan menggunakan *checklist* kewaspadaan isolasi agar setiap tenaga kesehatan selalu melakukan kewaspadaan standar dan kewaspadaan isolasi setiap akan berinteraksi dengan pasien.

Kesimpulan

Terdapat hubungan antara usia gestasi dengan

keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum. Usia gestasi dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan terapi antibiotik empiris pada infeksi neonatorum.

Daftar pustaka

1. WHO and Maternal and Child Epidemiology Estimation Group (MCEE). Estimates for child causes of death 2000-2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Anker JNVD. Antibiotic Use for Sepsis in Neonates and Children: 2016 Evidence Update. Jenewa: WHO; 2016.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013. Kementerian Kesehatan 2013.
4. Liang LD, Kotadia N, English L, Kissoon N, Ansermino JM, Kabakyenga J, dkk. Predictors of Mortality in Neonates and Infants Hospitalized With Sepsis or Serious Infections in Developing Countries: A Systematic Review. *Front Pediatr* 2018;6:277.
5. Polin RA, Denson S, Brady MT, Strategies for Prevention of Health Care-Associated Infections in the NICU. *Pediatrics* 2012;129:e1085-93.
6. Yuniati T, Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir. Dalam: Wandita S, Sarosa GI, Wibowo T, Alasiry E, Hidayah D, Anggraini A, penyunting. *Buku Ajar Neonatologi Anak*. Edisi Kedua. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2021, h.160-79.
7. Bard JD, Te Kippe EM. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 2016;54:1418-24.
8. Morriss FH Jr, Lindower JB, Bartlett HL, Atkins DL, Kim JO, Klein JM. Neonatal enterovirus infection: Case series of clinical sepsis and positive cerebrospinal fluid polymerase chain reaction test with myocarditis and cerebral white matter injury complications. *AJP Rep* 2016;6:344-51.
9. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RE, Stocker M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr* 2018;6:285.
10. Chirico G, Barbieri F, Chirico C. Antibiotics for the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22 Suppl 3:46-9.
11. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018;142:e20182896.
12. RSCM. Bacterial and Antibiotics Susceptibility Profile at Ciptomangunkusumo General Hospital January - June 2017. Jakarta: RSCM; 2017.
13. Wang L, Du KN, Zhao YL, Yu YJ, Sun L, Jiang HB. Risk factors of nosocomial infection for infants in neonatal intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2019;25:8213-20.
14. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *Pediatr* 2011;159:720-5.
15. Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hyman LS, Sánchez PJ. Early antibiotic exposure and adverse outcomes in preterm, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2018;203:62-7.
16. Champion M, Scully G. Antibiotic use in the intensive care unit: optimization and de-escalation. *J Intensive Care Med* 2018;33:647-55.
17. Kadim M, Roeslani RD, Nurmalia LD, penyunting. *Konsensus asuhan nutrisi pada bayi prematur*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016.
18. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, dkk. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:58-66.
19. Landre-Peigne C, Ka AS, Peigne V, Bougere J, Seye MN, Imbert P. Efficacy of an infection control programme in reducing nosocomial bloodstream infections in a Senegalese neonatal unit. *J Hosp Infect* 2011;79:161-5.
20. Flidel-Rimon O, Friedman S, Gradstein S, Bardenstein R, Shinwell ES. Reduction in multiresistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. *Acta Paediatr* 2003;92:1205-7.