

KORELASI ANTARA KEJADIAN BAKTERIMIA GRAM NEGATIF
***Multidrug Resistant Organisms* (MDRO) TERHADAP *OUTCOME* PASIEN**

Studi Observasi Analitik pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam

Sultan Agung

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Ainurrahma Kamila

30102100009

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2024

LEMBAR PENGESAHAN

**KORELASI ANTARA KEJADIAN BAKTERIMIA GRAM NEGATIF
Multidrug Resistant Organisms (MDRO) TERHADAP *OUTCOME* PASIEN
(Studi Observasi Analitik pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam
Sultan Agung)**

**Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Ainurrahma Kamila
30102100009**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 18 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



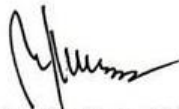
dr. Rahayu, Sp.MK., M.Biomed

Anggota Tim Penguji

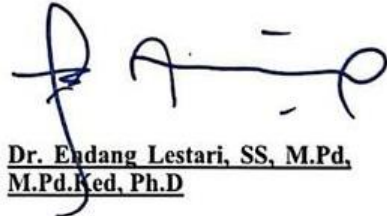


dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Pembimbing II



dr. Masfivah, M.Si. Med., Sp.MK



**Dr. Endang Lestari, SS, M.Pd,
M.Pd.Ked, Ph.D**

Semarang, 18 November 2024

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H

SURAT PERNYATAAN PENELITI

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ainurrahma Kamila
NIM/ NIP : 30102100009
Judul Penelitian : Korelasi Antara Kejadian Bakterimia Gram Negatif
Multidrug Resistant Organisms (MDRO) Terhadap Outcome Pasien (Studi Observasi
Analitik pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung)

Program Studi : S1 Kedokteran Umum
Fakultas / Asal Instansi : Kedokteran/Universitas Islam Sultan Agung

Dengan sesungguhnya menyatakan bahwa saya bersedia mematuhi semua prinsip yang tertuang dalam pedoman etik WHO 2011 dan CIOMS 2016. Apabila saya melanggar salah satu prinsip tersebut dan terdapat bukti adanya pemalsuan data, maka saya bersedia diberikansanksi sesuai dengankebijakandanaturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan untuk dipergunakan sebagaimana mestinya, atas perhatiannya saya mengucapkan banyak terima kasih.

Semarang, 6 Juli 2024

Yang Membuat



(Ainurrahma Kamila)

PRAKATA

Alhamdulillahirabbilamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah, rahmat, dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“KORELASI ANTARA KEJADIAN BAKTERIMIA GRAM NEGATIF *Multidrug Resistant Organisms* (MDRO) TERHADAP *OUTCOME* PASIEN”** ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penulis menyadari banyak keterbatasan dalam menyelesaikan skripsi ini. Oleh karenanya, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H, Sp.KF., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Rahayu, Sp.MK., M.Biomed dan dr. Masfiah, M.Si.Med., Sp.MK selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, mengarahkan, membimbing, dan membantu penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed dan Dr. Endang Lestari, SS, M.Pd, M.Pd.Ked, Ph.D selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu serta mengarahkan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Kedua orang tua saya, Maktal Budiarto dan Leli Saptawati yang telah selalu memberikan dukungan, nasehat, dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

5. Adik saya, Khalila Farannisa yang senantiasa memberikan semangat dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Sahabat saya sejak SMP (Aurellia Zalfa Sulistyanto) yang selalu memberikan saya dorongan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Sahabat saya sejak awal perkuliahan (Alya Hasna Hunafa, Laurenz Diffa Yunanda, Fina Anggita, dan Nanda Rahma Fatika) yang selalu kompak dan memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Asisten Laboratorium Mikrobiologi yang senantiasa memberikan motivasi dan memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Bagian Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung dan semua pihak yang terlibat dan berjasa dalam membantu penelitian ini.

Dalam pembuatan skripsi ini, penulis menyadari masih banyak kekurangan yang dimiliki. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan kesalahan yang mungkin pernah dibuat. Besar harapan penulis skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun pembaca serta dalam mengembangkan ilmu kedokteran.

Semarang, 5 November 2024

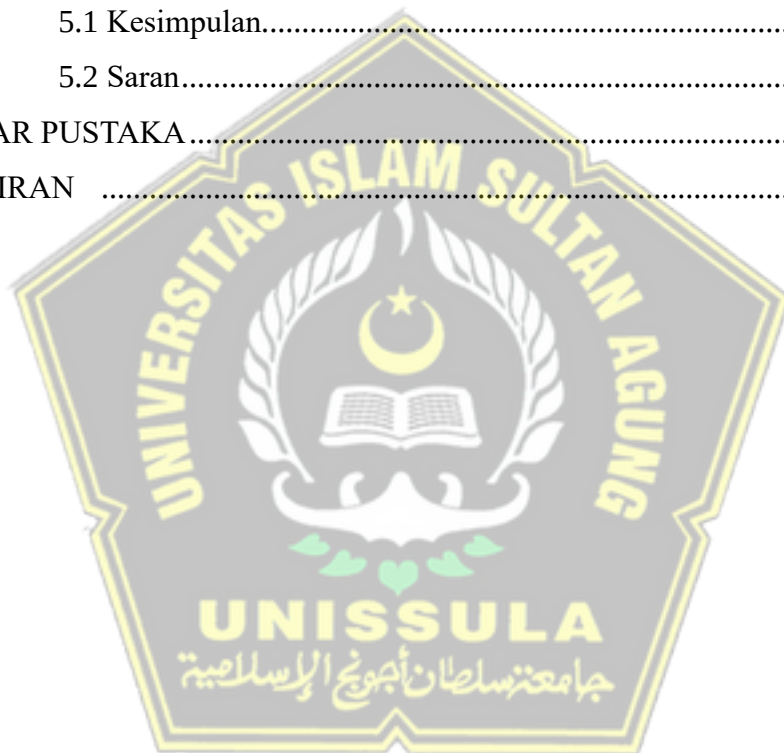
Ainurrahma Kamila

DAFTAR ISI

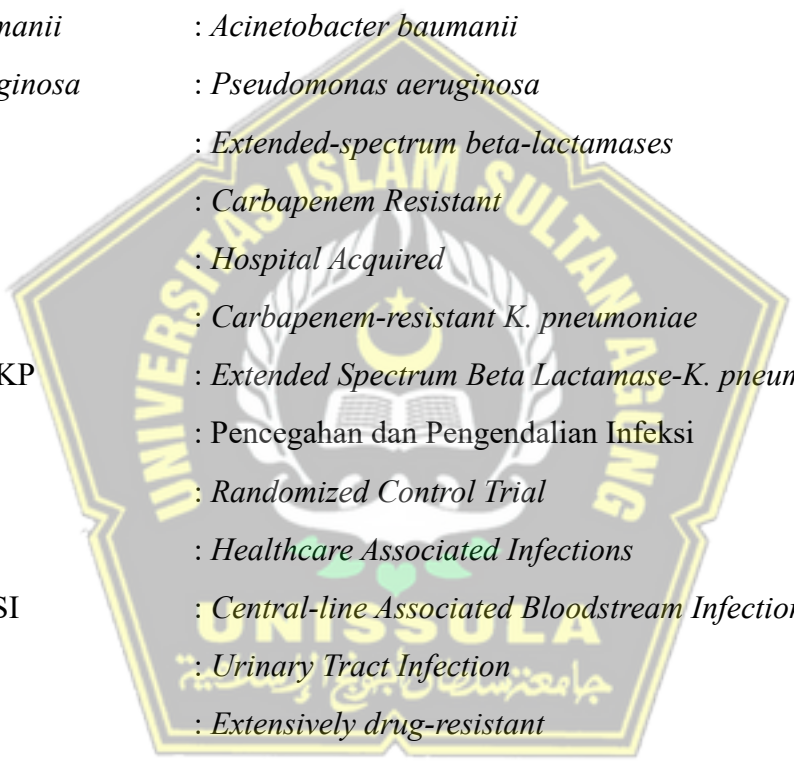
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN PENELITI.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Bakterimia	5
2.1.1 Klasifikasi Bakterimia.....	5
2.1.2 Penyebab Bakterimia.....	7
2.1.3 Pencegahan Bakterimia	9
2.1.4 Tatalaksana Bakterimia	11
2.1.5 <i>Multidrug Resistant Organisms</i> (MDRO)	13
2.2 Tingkat Mortalitas Kejadian Bakterimia Gram-negatif MDRO	16

2.2.1	Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Kejadian Bakterimia Gram negatif MDRO.....	16
2.2.2	Prevalensi Mortalitas Bakterimia Gram-negatif MDRO.....	18
2.3	Hubungan Kejadian Bakterimia Gram-negatif MDRO terhadap Outcome Pasien.....	20
2.4	Kerangka Teori.....	22
2.5	Kerangka Konsep.....	23
2.6	Hipotesis.....	23
BAB III	METODE PENELITIAN.....	24
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	24
3.2	Variabel dan Definisi Operasional.....	24
3.2.1	Variabel Penelitian.....	24
3.2.2	Definisi Operasional.....	24
3.3	Populasi dan Sampel.....	25
3.3.1	Populasi Target.....	25
3.3.2	Populasi Terjangkau.....	26
3.3.3	Sampel Penelitian.....	26
3.3.4	Kriteria Inklusi.....	26
3.3.5	Kriteria Eksklusi.....	26
3.3.6	Teknik Sampling.....	27
3.4	Instrumen Penelitian.....	28
3.5	Cara Penelitian.....	28
3.5.1	Pengurusan izin dan <i>etical clearance</i>	28
3.5.2	Pemilihan subjek.....	29
3.5.3	Pengambilan data.....	29
3.5.4	Pengolahan data.....	29
3.5.5	Menyusun laporan penelitian.....	29
3.5.6	Menyusun publikasi penelitian.....	29
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.7	Analisis Hasil.....	30

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1	Hasil Penelitian	32
4.1.1	Karakteristik Responden	34
4.1.2	Analisis Bivariat untuk Mengetahui Korelasi antara Kejadian Bakteriemia Gram Negatif MDRO Terhadap <i>Outcome</i> Pasien	37
4.2	Pembahasan	39
BAB V	PENUTUP	44
5.1	Kesimpulan	44
5.2	Saran	44
DAFTAR PUSTAKA		27
LAMPIRAN		52



DAFTAR SINGKATAN



MDRO	: <i>Multidrugs Resistant Organisms</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>K. pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ESBL	: <i>Extended-spectrum beta-lactamases</i>
CRE	: <i>Carbapenem Resistant</i>
HA	: <i>Hospital Acquired</i>
CRKP	: <i>Carbapenem-resistant K. pneumoniae</i>
ESBL-KP	: <i>Extended Spectrum Beta Lactamase-K. pneumoniae</i>
PPI	: Pencegahan dan Pengendalian Infeksi
RCT	: <i>Randomized Control Trial</i>
HAIs	: <i>Healthcare Associated Infections</i>
CLABSI	: <i>Central-line Associated Bloodstream Infection</i>
UTI	: <i>Urinary Tract Infection</i>
XDR	: <i>Extensively drug-resistant</i>
PDR	: <i>Pan Drug resistance</i>
MBL	: <i>Metallo-β-lactamases</i>
TDM	: <i>Therapeutic drug monitoring</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
PB	: Bakteriemia Persisten
AGP	: <i>Acute Graft Pyelonephritis</i>
WBC	: <i>White Blood Cells</i>
CIED	: <i>Cardiovascular Implantable Electronic Device</i>
Ang-2	: <i>Angiopoietin-2</i>

IL	: <i>Interleukin</i>
TNF- α	: <i>Tumour Necrosis Factor-α</i>
APACHE	: <i>Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AMR	: <i>Antimicrobial Resistance</i>
NF-GNR	: <i>Non-fermentative Gram-negative Rods</i>
MRSA	: <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
VRE	: <i>vancomycin-resistant enterococci</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
CVC	: <i>Central Venous Catheter</i>
PIVC	: <i>Peripheral Venous Catheter</i>
PCT	: <i>Prokalsitonin</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
SSI	: <i>Surgical Site Infection</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Karakteristik Responden.....	34
Tabel 4.2	<i>Outcome</i> Pasien Terkait Faktor Risiko	37
Tabel 4.3	Tabel 2x2 Bakteriemia MDRO dan non MDRO Terhadap <i>Outcome</i>	38



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Bakteri Gram-negatif berkolonisasi untuk menginfeksi berbagai lokasi dan dapat berkembang menjadi bakterimia sekunder	6
Gambar 2	Patogenesis bakterimia Gram-negatif.....	7
Gambar 3	Kerangka Teori.....	22
Gambar 4	Kerangka Konsep.....	23



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Penggolongan Bakterimia MDRO dan Non MDRO Beserta *Outcome* Saat Keluar Rumah Sakit
- Lampiran 2 Hasil Analisis Uji Koefisien Kontingensi Korelasi Kejadian Bakterimia Gram-negatif MDRO Terhadap *Outcome* Pasien
- Lampiran 3 Tabel Frekuensi Gejala dan Tanda
- Lampiran 4 Tabel Frekuensi Kadar Leukosit
- Lampiran 5 Tabel Frekuensi Diagnosa Saat Dilakukan Kultur
- Lampiran 6 Tabel Frekuensi Riwayat Komorbid Pasien
- Lampiran 7 Tabel Frekuensi Lama Rawat Inap
- Lampiran 8 Tabel Frekuensi Riwayat Pemasangan Infus
- Lampiran 9 Tabel Frekuensi Riwayat Pemasangan CVC
- Lampiran 10 Tabel Frekuensi Riwayat Pemasangan Kateter Hemodialisa
- Lampiran 11 Tabel Frekuensi Riwayat Penggunaan Antibiotik
- Lampiran 12 Tabel Frekuensi Riwayat Pembedahan
- Lampiran 13 Tabel Frekuensi Hasil Kultur Darah
- Lampiran 14 Tabel Frekuensi *Outcome* Pasien
- Lampiran 15 *Ethical Clearance*
- Lampiran 16 Surat Keterangan Selesai Penelitian

INTISARI

Bakteri Gram-negatif *multidrug resistant organisms* (MDRO) merupakan ancaman yang serius bagi seluruh dunia. Kematian yang disebabkan oleh bakteri MDRO berpengaruh terhadap perpanjangan waktu rawat inap *intensive care unit* (ICU), tingginya biaya, hingga perburukan *outcome*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi antara kejadian bakterimia Gram negatif *multidrug resistant organisms* (MDRO) terhadap *outcome* pasien rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan Cross sectional. Sampel yang dibutuhkan sebanyak 33 pasien rawat inap dengan bakterimia oleh bakteri Gram Negatif MDRO di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Uji analisis data menggunakan uji Koefisien Kontingensi dengan SPSS 27.

Bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Klebsiella Pneumoniae*. Persentase *outcome* pasien dengan bakterimia Gram-negatif MDRO sebanyak 60,6% meninggal, dan 39,4% sembuh. Uji korelasi koefisien kontingensi menunjukkan terdapat korelasi yang bermakna antar dua variabel dengan nilai $p=0,044$. Nilai $value=0,331$ menunjukkan bahwa kekuatan korelasi tersebut adalah cukup ($>0,25-0,5$).

Hasil tersebut disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kejadian bakteremia Gram-negatif MDRO terhadap *outcome* pasien meninggal di RS Islam Sultan Agung.

Kata kunci: bakterimia Gram-negatif, MDRO, *outcome* pasien, korelasi

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bakterimia merupakan suatu keadaan dimana terdapat bakteri dalam aliran darah. Klasifikasi bakterimia berdasarkan sumber infeksi diklasifikasikan menjadi bakterimia primer dan sekunder. Sepsis merupakan komplikasi akibat bakterimia yang meningkatkan angka mortalitas sebesar 40-60% terutama pada pasien dengan komorbid (Vincent 2022). Mikroorganisme penyebab sepsis diantaranya *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes* (Mu et al. 2023). Bakteri Gram-negatif *multidrug resistant organisms* (MDRO) menjadi ancaman serius bagi seluruh dunia (Kanj et al. 2022). Kematian yang disebabkan oleh bakteri *multidrug resistant organisms* (MDRO) berkorelasi dengan perpanjangan lama rawat inap *intensive care unit* (ICU), tingginya biaya dan perburukan *outcome* (Di Franco et al. 2021).

Sebuah studi retrospektif tahun 2016-2020 meneliti sebanyak 5758 isolat bakteri Gram-negatif di lima rumah sakit dari lima kota di Arab Saudi. Hasil menunjukkan bahwa *E. coli* ditemukan paling banyak (2190; 38.03%), dilanjutkan *K. pneumoniae* (2154; 37.41%), *P. aeruginosa* (918; 15.94%), dan *A. baumannii* (494; 8.61%). *E. coli* banyak ditemukan di Riyadh, Al Ahsa, Dammam, dan Madinah (40%, 46.50%, 61.67%, and 43.66%) dengan usia pasien rata-rata 62, sedangkan di Jeddah banyak ditemukan *K. pneumoniae*

(42%) dengan rata-rata usia dewasa muda. Sebagian besar isolat didapat dari pasien laki-laki (3045; 52.9%), dibandingkan wanita (2713; 47.1%) (Aloraifi et al. 2023). Salah satu studi retrospektif meneliti prevalensi bakterimia Gram-negatif di Indonesia. Studi dilakukan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang pada Januari 2020-Juni 2020 dan menggunakan data pasien yang terinfeksi *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* dan *K. pneumoniae*. Dari 795 sampel, bakteri MDR Gram-negatif yang paling banyak ditemukan adalah *A. baumannii* (66.5%), *P. aeruginosa* (34.6%), *ESBL-E. coli* (61.3%), *CRE-E. coli* (2.7%), *ESBL-K. pneumoniae* (51.7%), dan *CRE-K. pneumoniae* (20.1%). Berdasarkan ruang rawat inap, prevalensi MDR Gram-negatif lebih banyak di ruang ICU dibandingkan non-ICU. Berdasarkan jenis specimen, MDR Gram-negatif ditemukan di semua spesimen sputum, darah, pus, swab, dan lainnya (Oktariana et al. 2022).

Bakteri Gram-negatif lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan bakteri Gram-positif pada pasien dengan bakterimia (Amanati et al. 2021). *Klebsiella pneumoniae* menempati urutan kedua tersering sebagai penyebab bakterimia Gram-negatif setelah *E. coli* (Cubero et al., 2018; Hyun et al., 2018). Proporsi kematian infeksi oleh *K. pneumoniae* sebanyak 29% dalam 30 hari. Hal-hal yang berhubungan secara signifikan dengan terjadinya kematian dalam 30 hari adalah lebih dari 50% perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU), *Hospital Acquired* (HA), *Carbapenem-resistant K. pneumoniae* (CRKP), dan *Extended Spectrum Beta Lactamase-K. pneumoniae* (ESBL-KP) (Li et al. 2023). Data pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa angka kematian dalam 28 hari

pada pasien ICU dengan infeksi bakteri Gram negatif MDRO lebih banyak daripada jumlah pasien yang sembuh (Tsachouridou et al. 2023). Diabetes melitus, riwayat pemakaian antibiotik, dan penggunaan kateter urin merupakan faktor risiko yang signifikan terjadinya infeksi MDRO Gram-negatif. Faktor risiko yang menyebabkan terjadinya kematian pada pasien dengan infeksi MDRO antara lain penyakit liver stadium akhir, sumber infeksi intra abdomen, riwayat pemakaian antibiotik yang tidak tepat, dan kateter urin sebagai sumber infeksi (Patolia et al. 2018).

Data mengenai korelasi tersebut sangat penting untuk diketahui karena dapat membantu klinisi untuk mendeteksi lebih dini risiko infeksi MDRO Gram-negatif maupun risiko kematian, sehingga klinisi dapat melakukan tata laksana pasien dengan lebih tepat. Mengidentifikasi korelasi sangat penting supaya dapat menentukan strategi terapeutik dan pencegahan yang tepat (Sabé et al. 2022). Hingga saat ini belum banyak penelitian di Indonesia mengenai korelasi bakterimia Gram-negatif MDRO terhadap *outcome* pasien, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini. Penelitian akan dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah korelasi kejadian bakterimia Gram negatif *multidrug resistant organisms* (MDRO) terhadap *outcome* pasien?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi kejadian bakterimia Gram negatif *multidrug resistant organisms* (MDRO) terhadap *outcome* pasien.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui prevalensi kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO.
2. Untuk mengetahui *outcome* pasien yang disebabkan oleh bakterimia MDRO Gram-negatif.
3. Untuk menganalisis korelasi kejadian bakterimia MDRO Gram-negatif dengan *outcome* pasien.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan data mengenai korelasi kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO dengan *outcome* pasien.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan pemilihan tatalaksana yang tepat untuk kasus bakterimia Gram-negatif MDRO.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

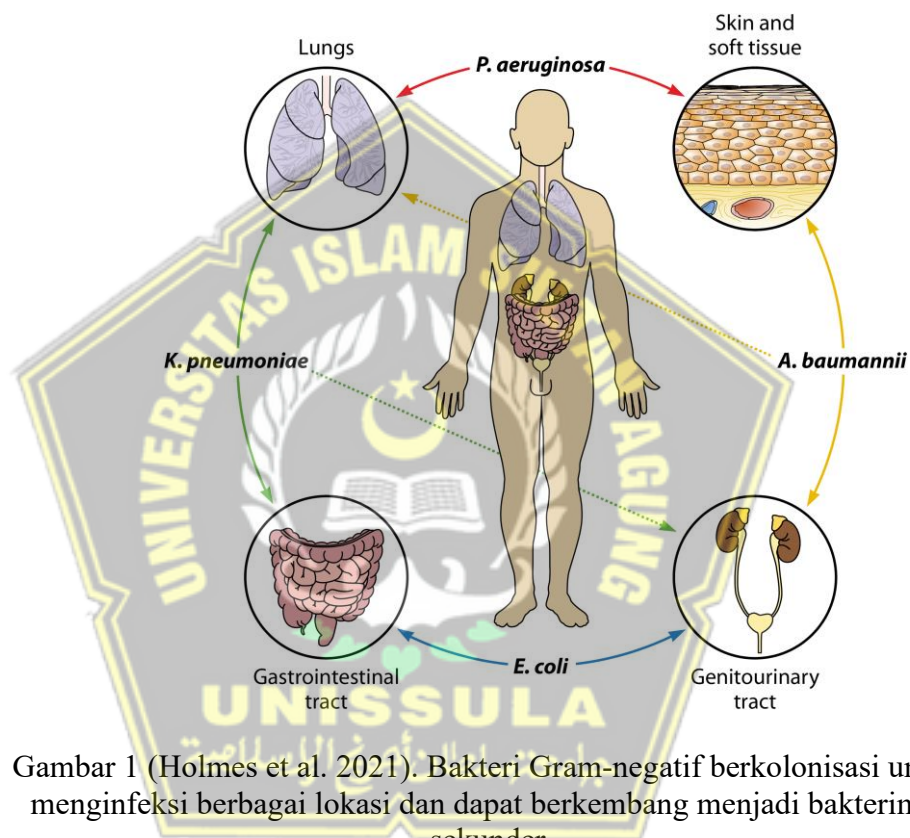
2.1 Bakterimia

2.1.1 Klasifikasi Bakterimia

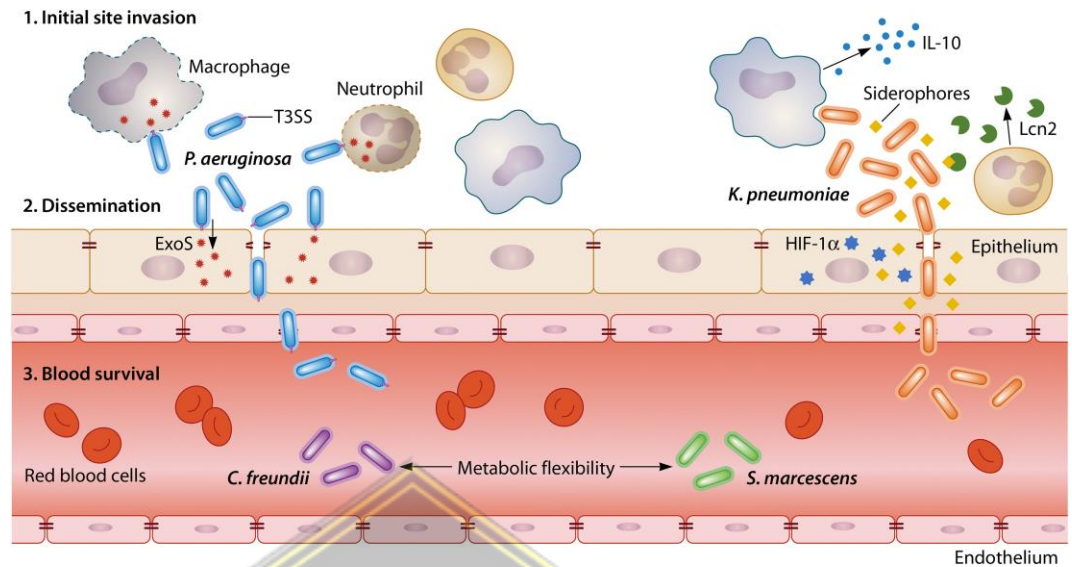
Bakterimia didefinisikan sebagai keberadaan mikroorganisme pada aliran darah dan dapat diklasifikasikan menjadi *transient*, *intermittent*, dan *persistent*. Bakterimia *transient* berlangsung selama beberapa menit atau jam dan sering terjadi akibat dari tindakan yang tidak steril, contohnya saat prosedur dental, setelah biopsi gastrointestinal, setelah kateterisasi perkutan, dan setelah debridemen atau drainase pembedahan. Bakterimia *intermittent* sering dikaitkan dengan infeksi tertutup yang tidak terdrainase seperti abses intra abdomen, abses liver, dan infeksi fokal seperti pneumonia, *osteomyelitis*, dan *spondylodiscitis*. Bakterimia *persistent* merupakan karakteristik dari *infective endocarditis* (IE) dan infeksi intravaskular lainnya. Bakterimia *persistent* juga terjadi pada fase awal infeksi bakteri sistemik, seperti *typhoid fever* (Seifert 2009).

Bakterimia juga bisa diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder. Bakterimia primer merupakan bakterimia tanpa sumber yang jelas sedangkan bakterimia sekunder merupakan bakterimia dengan sumber yang disebabkan infeksi lokal, seperti pneumonia, infeksi jaringan lunak, dan infeksi luka (Seifert 2009). Bakterimia sekunder dan patogenesis bakterimia

dapat dilihat pada gambar 1 dan 2. Bakterimia juga dapat timbul melalui sumber yang memiliki kontak langsung dengan darah, seperti peralatan medis yang terkontaminasi atau luka jaringan lunak, yang biasanya disebabkan *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* (Holmes et al. 2021).



Gambar 1 (Holmes et al. 2021). Bakteri Gram-negatif berkolonisasi untuk menginfeksi berbagai lokasi dan dapat berkembang menjadi bakterimia sekunder



Gambar 2 (Holmes et al. 2021). Patogenesis bakterimia Gram-negatif melalui 3 fase. (Fase 1) Invasi. Bakteri harus menginvasi lokasi awal infeksi dan menghindari sistem imun host menggunakan mekanisme produksi kapsul (*K. pneumoniae*) dan sekresi eksotoksin (*P. aeruginosa*). (Fase 2) Disseminasi. Setelah invasi, bakteri menembus barrier epitel host dan menuju ke darah. Disseminasi membutuhkan beberapa faktor seperti adhesin dan eksotoksin (*P. aeruginosa*) atau aktivasi jalur spesifik di sel epitel (HIF-1 α untuk *K. pneumoniae*). (Fase 3) Survival. Setelah berada dalam darah, spesies harus bertahan pada lingkungan baru melalui fleksibilitas metabolik (*C. freundii* dan *S. marcescens*) dan menghindari pembersihan imun menggunakan produksi kapsul.

2.1.2 Penyebab Bakterimia

Jumlah kasus bakterimia yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif meningkat dari 33% menjadi 43% antara tahun 1997 sampai 2013. (Diekema et al. 2019). Angka estimasi ini hanya untuk kasus bakterimia yang disebabkan oleh 10 spesies paling umum. Seiring dengan meningkatnya kasus bakterimia Gram-negatif, akan muncul resistensi antibiotik diantara spesies ini yang tentunya akan mempersulit pengobatan dan meningkatkan angka kematian. Terdapat 10 spesies yang terbanyak

menyebabkan bakterimia dari tahun 1997 sampai 2016, yaitu *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, dan *Acinetobacter baumannii* (Diekema et al. 2019). Penelitian oleh Holmes et al. pada tahun 2021 menyatakan bahwa *E. coli* menggantikan *S. aureus* sebagai patogen terbanyak penyebab bakterimia dan *A. baumannii* masuk 10 besar. *Klebsiella pneumoniae* secara konsisten berada pada urutan ketiga dan *P. aeruginosa* di urutan keempat untuk patogen penyebab bakterimia (Holmes et al. 2021).

Sumber bakterimia yang tersering pada pasien yang dirawat di rumah sakit adalah infeksi saluran nafas, dan pasien yang menggunakan kateter vena sentral. Infeksi pernapasan yang tidak diobati biasanya menyebabkan *community-acquired bacteremia*. *Escherichia coli* menjadi bakteri Gram-negatif tersering penyebab bakterimia dan *S. aureus* pada Gram-positif (Smith and Nehring 2023). Penelitian lain menunjukkan bahwa sebanyak 5-10% bakterimia muncul pada penerima transplantasi ginjal dan transplantasi hati. Persentase ini lebih banyak pada penerima transplantasi hepar dan transplantasi paru sebanyak 10-25%. Sumber dari bakterimia bisa berasal dari kateter sentral, saluran pernapasan, saluran urin, dan lokasi pembedahan. Meningkatnya resistensi antibiotik menjadi salah satu masalah dalam penerima transplantasi organ. Perawatan rumah sakit yang berkepanjangan, paparan terhadap prosedur invasif, dan penggunaan

berbagai obat antibiotik dapat menyebabkan pasien berisiko tinggi menderita bakterimia *multi drug-resistant* (MDR). Mengatasi infeksi yang disebabkan oleh pathogen ini sangat sulit. Mengontrol bakterimia MDR pada pasien merupakan sebuah tantangan bagi para klinisi (Yanik Yalçın et al. 2021). Yahav *et al.* melakukan studi pada tahun 2019 dan menyatakan bahwa sumber utama bakterimia adalah saluran kemih (411/604 [68%]), dan pathogen utamanya *Enterobacteriaceae* (543/604 [89.9%]) (Yahav et al. 2019).

2.1.3 Pencegahan Bakterimia

Kejadian bakterimia dapat dicegah melalui langkah pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) maupun melalui pemberian antibiotik profilaksis. Zeng *et al.* pada tahun 2019 melakukan penelitian *randomized control trial* (RCT) pada 2,147 partisipan. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengevaluasi intervensi profilaksis untuk pencegahan bakterimia pasca prosedur dental. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada efek samping serius yang dilaporkan, seperti syok anafilatik, kematian, dan perkembangan bakteri yang resisten antibiotik. Sementara itu penelitian Meta analisis yang dilakukan oleh Zeng *et al.* pada tahun 2019 menunjukkan bahwa *amoxicillin/clavulanic acid* intravena dan amoxicillin oral bisa menjadi intervensi profilatik terbaik diantara intervensi oral/topikal lain dalam pencegahan bakterimia pasca prosedur dental (Zeng et al. 2019).

Salah satu prosedur PPI yang dapat dilakukan untuk mencegah bakterimia adalah kepatuhan pelaksanaan bundel *Healthcare Associated Infections* (HAIs) (Septimus 2023). Patel *et al.* 2019 dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa *central-line associated bloodstream infection* (CLABSI) telah menjadi studi kasus yang berhasil. Langkah dalam mengurangi terjadinya CLABSI berkaitan dengan beberapa hal, yakni checklist cara pemasangan kateter intravaskuler, peningkatan penggunaan antiseptik yang lebih efisien contohnya alkohol yang mengandung chlorhexidine, dan kesadaran yang lebih baik yang mengarah pada masalah. Konsep pendekatan *bundel* kateter yang terstandarisasi saat ini digunakan untuk meningkatkan kualitas pemeliharaan kateter dan untuk memilih kateter vaskular yang paling sesuai untuk mengurangi risiko CLABSI (Patel *et al.* 2019).

Jumlah kasus bakterimia karena *E. coli* diperkirakan akan terus meningkat jika tidak dilakukan tindakan pencegahan yang tepat. Mayoritas akan muncul pada usia 65-74 tahun, dan terbanyak pada usia 65 tahun (Roberts *et al.* 2018), (United Nations 2019). Hal ini menunjukkan bahwa imunisasi untuk mencegah bakterimia karena *E. coli* harus dilakukan dan ditargetkan terutama sebelum usia 65 tahun. Selain itu pelaksanaan imunisasi dilaksanakan setelah kejadian bakterimia karena *E. coli* meningkat, dilaksanakan di tingkat masyarakat, dan harus mencegah *urinary tract infection* (UTI) yang menjadi sumber pada sebagian kasus bakterimia *E. coli*. Untuk mengidentifikasi populasi target yang optimal,

penentuan intervensi, dan memperkirakan dampaknya, penelitian tambahan mengenai *E. coli* dan juga faktor risikonya perlu dilakukan (Bonten et al. 2021).

2.1.4 Tatalaksana Bakterimia

Tatalaksana bakterimia antara lain dengan pemberian antibiotik. Pengobatan antibiotik secara dini banyak digunakan pada infeksi yang parah, namun, data yang menjelaskan durasi dan tipe (monoterapi atau kombinasi) yang tepat masih belum ada. Durasi dan jenis antibiotik umumnya ditentukan berdasarkan lokasi infeksi, keparahan penyakit, dan karakteristik patogen (seperti ukuran, virulensi, kerentanan, dan kapasitas pembentukan biofilm). Pemberian antibiotik yang terlalu lama tidak memberikan manfaat tambahan dan bisa menyebabkan berkembangnya resistensi antibiotik. Pada pemberian dengan durasi sesingkat mungkin bisa menjadi solusi untuk mengurangi komplikasi akibat antibiotik dan berkembangnya resistensi antibiotik dikarenakan dari kadar yang lebih rendah. Mengurangi penggunaan antibiotik yang berlebihan merupakan capaian penting dalam intervensi pengelolaan antibiotik (Corona et al. 2023).

Data literatur terbaru menyarankan untuk menerapkan terapi kombinasi sinergis yang lebih lama ($\geq 10-14$ hari) dikarenakan tingginya prevalensi produksi ESBL (45-50%), MDR (35%), XDR (15-20%), PDR (5.9-6.2%), dan produksi carbapenem/metallo- β -lactamases (MBL) (12.5-

20%) mikroorganisme Gram-negatif (misalnya, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *A. baumannii*). Di sisi lain, durasi yang lebih pendek ($\leq 5-7$ hari) dari monoterapi harus dibatasi dalam pengobatan infeksi akibat Gram-negatif dengan kerentanan antibiotik yang lebih tinggi (≥ 3 golongan antibiotik). Pendekatan umum harus berdasarkan (i) *cephalosporin* generasi tiga atau lebih baru $\pm$ *fosfomycin/aminoglycoside* pada kasus Gram-negatif MDR; (ii) *carbapenems* $\pm$ *fosfomycin/aminoglycosides* untuk ESBL; dan (iii) hubungan pengobatan lama dengan inhibitor ESBL baru untuk mikroorganisme XDR, PDR, dan *carbapenem*. *Therapeutic drug monitoring* (TDM) yang dikombinasikan dengan *minimum inhibitory concentration* (MIC), antiobiotik bakterisidal vs. bakteriostatik, dan adanya korelasi resistensi (berkaitan dengan pasien, antibiotik, dan mikroorganisme) harus mewakili variabel yang mempengaruhi strategi pengobatan infeksi Gram-negatif (Corona et al. 2023).

Penyebaran isolat bakteri Gram-negatif MDR, termasuk *extended-spectrum β -lactamase*, *carbapenem-resistant Enterobacterales*, *A. baumannii*, dan *P. aeruginosa*, meningkat di seluruh dunia. Penggunaan obat-obat yang baru dikembangkan seperti *tigecycline*, *ceftolozane-tazobactam*, dan *ceftazidime-avibactam* sebagai terapi empiris membuktikan bahwa obat-obat ini efektif dalam mengobati bakterimia Gram-negatif dan hal ini bisa menjadi harapan bagi terapi yang masih ada saat ini, namun pilihan pengobatan yang tersedia masih belum memadai. Infeksi yang disebabkan

rantai MDR, termasuk bakterimia, meningkatkan morbiditas dan mortalitas yang masih menjadi masalah dalam sistem kesehatan (Kitaya et al. 2023).

Jumlah basil Gram-negatif *ceftriaxone-resistant* makin meningkat, dengan 25% Enterobacteriaceae yang resisten. Pada September 2018, Peterson *et al.* melakukan percobaan MERINO, yaitu *randomized control trial* terbesar di dunia yang membandingkan carbapenem-sparing option (piperacillin/tazobactam) vs. carbapenem (meropenem) untuk pasien dengan infeksi aliran darah akibat *E. coli* atau *K. pneumoniae* yang *ceftriaxone-resistant*. Percobaan MERINO menyatakan bahwa tingkat kematian infeksi aliran darah setelah 30 hari lebih rendah ketika menggunakan meropenem daripada piperacillin/tazobactam. Hal ini berarti carbapenem intravena, seperti meropenem, masih menjadi pilihan pengobatan untuk infeksi aliran darah yang disebabkan oleh basil Gram-negatif *ceftriaxone-resistant* (Paterson et al. 2020).

2.1.5 **Multidrug Resistant Organisms (MDRO)**

Multidrug Resistant Organisms (MDRO) merupakan bakteri yang resisten terhadap minimal satu jenis antibiotik dalam tiga atau lebih golongan (Alkofide et al. 2020). Meskipun sebagian besar nama dari MDRO menggambarkan resistensi terhadap satu golongan saja (contoh: MRSA dan VRE), patogen-patogen ini seringkali resisten terhadap sebagian besar antibiotik sehingga membutuhkan perhatian khusus pada fasilitas kesehatan. Selain MRSA dan VRE, ada bakteri batang Gram-negatif yang

menghasilkan ESBL dan resisten terhadap beberapa golongan antibiotik (Siegel et al. 2019). Pada gambar 3, *World Health Organization* (WHO) telah menuliskan beberapa patogen prioritas yang berisiko menjadi MDRO pada tahun 2024 (World Health Organization 2024).



Gambar 3 (World Health Organization 2024). Patogen prioritas menurut WHO tahun 2024.

Bakteri bisa menghindari antibiotik melalui beberapa cara, yaitu menetralkan antibiotik, memompa antibiotik keluar sel, atau merubah lapisan luarnya, yang menyebabkan inhibisi antibiotik. Semua mekanisme ini menyebabkan bakteri resisten antibiotik. Terdapat empat mekanisme resistensi antibiotik pada bakteri, yaitu pertama adalah resistensi intrinsik, dimana bakteri memodifikasi struktur dan komponennya, kedua yaitu resistensi didapat, ketika resisten didapat dari gen atau DNA resisten bakteri lain. Ketiga, perubahan genetik tertentu pada gen yang didapat akan menyebabkan modifikasi protein, sehingga menghasilkan komponen dan reseptor baru yang dapat diidentifikasi antibiotik. Keempat, DNA ditransmisikan ke bakteri melalui kombinasi, transduksi, atau transformasi. (Bharadwaj et al. 2022).

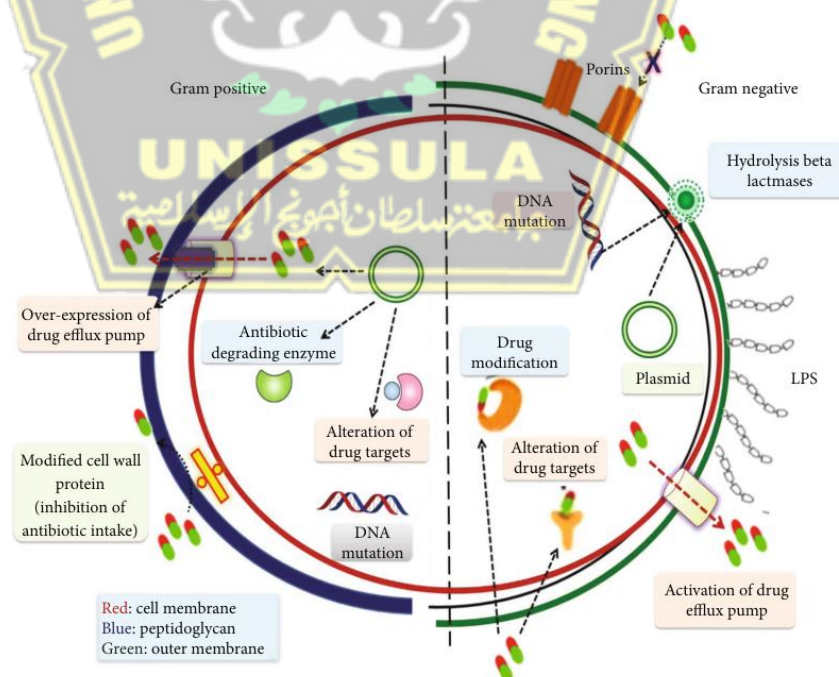


FIGURE 1: Resistance mechanisms found in Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Gambar 4 (Bharadwaj et al. 2022). Mekanisme resistensi bakteri MDRO

2.2 Tingkat Mortalitas Kejadian Bakterimia Gram-negatif MDRO

2.2.1 Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Kejadian Bakterimia Gram negatif MDRO

Bakterimia persisten (PB) yang disebabkan oleh basil Gram-negatif memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dari non PB oleh karena itu manajemen yang lebih teliti dibutuhkan dalam pengobatannya. Telah dilakukan beberapa studi tentang faktor risiko bakterimia persisten Gram-negatif. Peralatan medis, hemodialisis, kortikosteroid, abses epidural, dan multidrug resistance (MDR) seperti resistensi *extended spectrum β -lactamase* atau *carbapenem*, diidentifikasi menjadi faktor risiko (Kitaya et al. 2023).

Saat ini, munculnya bakteri MDR menimbulkan kekhawatiran di seluruh dunia. Pada penerima transplantasi ginjal, tingkat infeksi saluran kemih dikarenakan basil Gram-negatif MDR meningkat beberapa tahun terakhir. Infeksi basil Gram-negatif MDR ini dikaitkan dengan insiden komplikasi yang tinggi, kematian, dan kekambuhan. Perkembangan antibiotik baru yang terbatas memiliki arti bahwa infeksi MDR sulit ditangani, dan pilihan pengobatan yang tersedia mungkin akan meningkatkan toksisitas ginjal. Mengidentifikasi faktor risiko yang berhubungan antara *acute graft pyelonephritis* (AGP) dengan bakterimia Gram-negatif MDR sangat penting supaya dapat menentukan strategi terapeutik dan pencegahan yang tepat. Dalam studi yang dilakukan Sabe et al. pada tahun 2022 menunjukkan bahwa

sebanyak 68 (24.5%) pasien menerima pengobatan antibiotik yang tidak tepat, namun tingkat kematian dalam 30 hari pada bakterimia AGP penerima transplantasi ginjal cenderung rendah (1.1%). Tiga pasien yang meninggal mengalami syok septik, dan dua lainnya membutuhkan ventilator dan penanganan ICU. Kegagalan organ terjadi pada semua kasus. Satu dari kematian ini disebabkan oleh ESBL yang memproduksi *K. pneumoniae*, satu penyebab kematian karena *Enterococcus faecalis*, dan yang lain karena *Enterococcus faecium*. Penerima transplantasi ginjal dengan bakterimia Gram-negatif MDR lebih sering mendapatkan penanganan antibiotik empiris yang tidak tepat, dan membutuhkan antibiotik intravena yang lebih lama serta rawat inap di rumah sakit. Bakterimia yang disebabkan oleh basil Gram-negatif MDR pada penerima transplantasi organ berkaitan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi, terutama pada kejadian penggunaan antibiotik yang tidak tepat (Sabé et al. 2022).

Pada studi yang dilakukan oleh Amanati *et al.* pada tahun 2021, didapatkan bahwa infeksi Gram-negatif MDRO lebih sering dialami oleh pasien dengan jumlah *White Blood Cell* (WBC) <4000. (Amanati et al. 2021). Studi lain yang dilakukan oleh Leal *et al.* pada tahun 2019 menunjukkan bahwa laki-laki dengan umur ≥ 60 tahun, memiliki riwayat penggunaan antibiotik, penyakit liver, dan bakterimia karena *K. pneumoniae* memiliki faktor risiko yang lebih tinggi terhadap bakterimia Gram-negatif MDRO (Leal et al. 2019). Riwayat

penggunaan *device* juga menjadi faktor risiko dari bakterimia Gram-negatif MDRO. Penggunaan *central venous catheter (CVC)* menjadi faktor risiko pada sebagian besar kasus bakterimia dengan lebih dari 250.000 kasus CLABSI di Amerika Serikat setiap tahunnya (Pitiriga et al. 2020). Selain kateter, penggunaan infus juga dapat menjadi faktor risiko bakterimia Gram-negatif MDRO. Obat dan cairan dalam bentuk intravena (IV) dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri batang Gram-negatif yang berisiko terjadinya komplikasi serius. Kontaminasi ekstrinsik karena standar keperawatan yang rendah di rumah sakit banyak terjadi dan menyebabkan meningkatnya bakterimia. Bakteri pada bakterimia yang berhubungan dengan kontaminasi infus tumbuh secara bersamaan pada kultur darah dan infus. Rumah sakit mengabaikan kemungkinan bakteremia yang berhubungan dengan infus karena tidak melakukan kultur infus (Macias et al. 2010).

2.2.2 Prevalensi Mortalitas Bakterimia Gram-negatif MDRO

Sebuah studi di US dan Eropa menyatakan bahawa tingkat kematian dari *Enterobacter carbapenem-resistant*, *MDR Acinetobacter spp.*, dan *MDR P. aeruginosa* sekitar 6-7% (Amanati et al. 2021). Studi oleh Yahav et al. 2019 membagi kelompok menjadi kelompok *short-duration* (7 hari penggunaan antibiotik) dan *long-duration* (14 hari penggunaan antibiotik). Tingkat kematian, kekambuhan, dan penambahan lama rawat inap selama 90

hari muncul pada 140 dari 306 (45.8%) pasien kelompok *short-duration* dan 144 dari 298 pasien kelompok *long-duration*. Tidak ada perbedaan yang signifikan pada tingkat kematian masing-masing kelompok. Dengan 36 (11.8%) kematian pada kelompok *short-duration* dan 32 (10,7%) kematian pada *long- duration* (48.3%) (Yahav et al. 2019).

The American of Transplantation Infectious Disease Community MDR Gram-negative Bacteremia Guidelines menyatakan tingkat kematian *Enterobacteriaceae carbapenem-resistant* sebanyak 30-50%, MDR *P. aeruginosa* 40%, dan *carbapenem-resistant A. baumannii* lebih dari 52% (Pouch and Patel 2019). Studi oleh Yanik et al. 2021 didapatkan bahwa tingkat kematian pada 7 hari sebanyak 18.1% dan 26.3% pada 30 hari. Sebagian pasien pada studi ini merupakan penerima transplantasi liver. Tingkat kematian tertinggi pada 7 hari dan 30 hari terdapat pada penerima transplantasi jantung dan diikuti dengan transplantasi paru-paru (Yanik Yalçın et al. 2021).

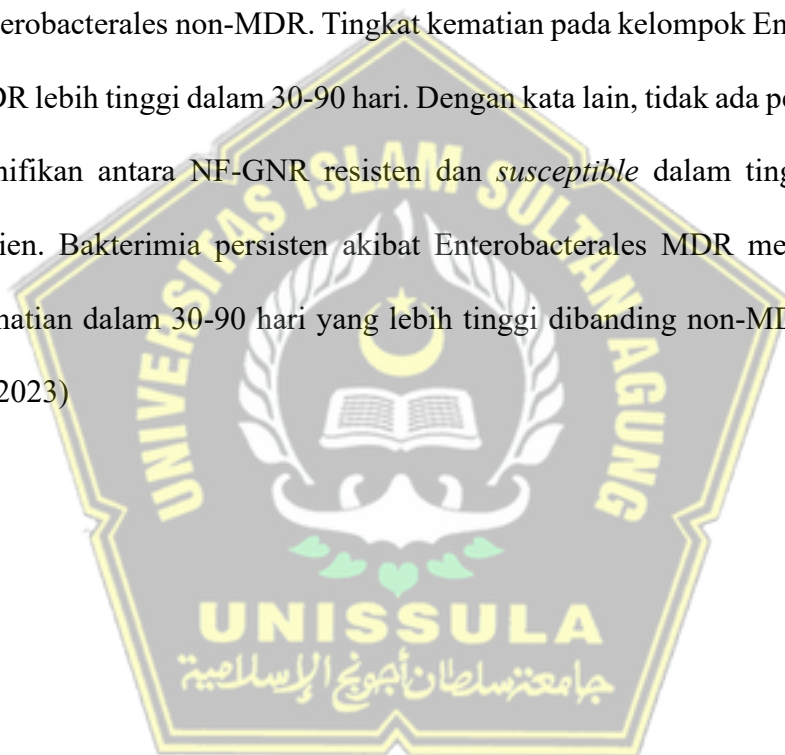
Hampir sebagian kasus bakterimia disebabkan oleh Gram-negatif, dan tingkat kematian bisa mencapai 40% pada kondisi yang parah. Prevalensi *nosocomial acquired* bakterimia Gram-negatif berkisar antara 41-65%, dengan kematian 6.9-60% pada *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* (60%), dan *Pseudomonas spp.* (>40%). Dalam tiga dekade terakhir, kejadian *community acquired*

bakterimia Gram-negatif meningkat dari 63.5 menjadi lebih dari 141.9 pada 100,000 penduduk dan mengakibatkan meningkat pula tingkat kematiannya (44.5-77.4%) (Corona et al. 2023).

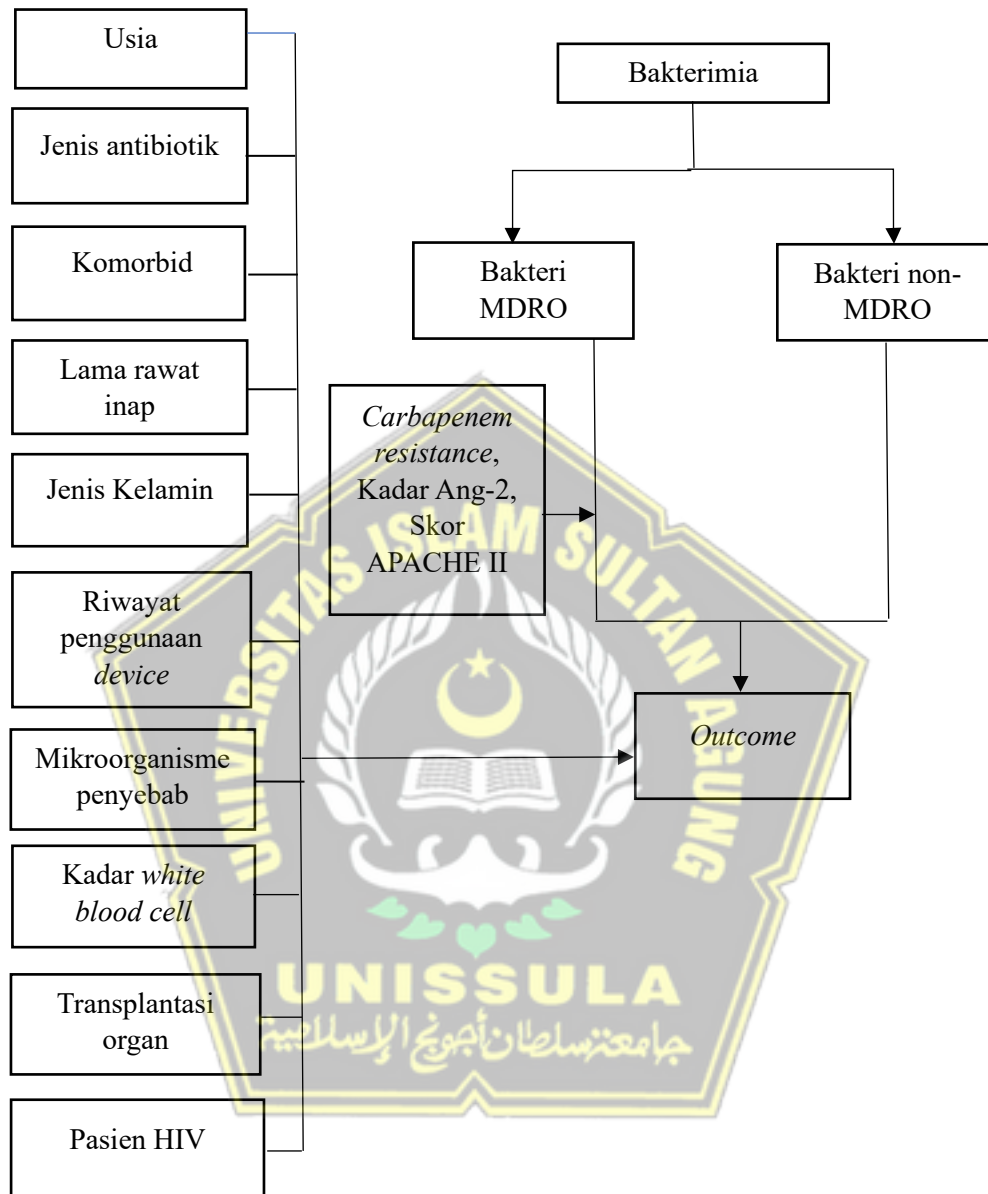
2.3 Hubungan Kejadian Bakterimia Gram-negatif MDRO terhadap *Outcome* Pasien

Komplikasi dari bakterimia disebut sepsis. Sepsis merupakan sindrom mengancam jiwa yang ditandai dengan peningkatan sitokin. Sebanyak 128 pasien sepsis yang dirawat di ICU dimasukkan ke dalam studi Karamouz et al. 2021. Konsentrasi plasma angiopoietin-2 (Ang-2), interleukin (IL)-6, dan *tumour necrosis factor-α* (TNF-α) diukur. Terdapat 90 pasien menderita sepsis non-MDR dan 38 lainnya sepsis Gram-negatif MDR. Kadar TNF-α cenderung lebih tinggi pada pasien sepsis non-MDR dan semua sitokin pro inflamasi meningkat pada pasien yang sakit dibandingkan dengan pasien dengan skor *physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II yang lebih rendah. Pasien positif MDR memiliki tingkat pertahanan hidup yang lebih rendah dalam 28 hari. Faktor-faktor yang berkaitan dengan tingkat kematian pada bakterimia dalam 28 hari adalah *carbapenem resistance*, skor APACHE II, dan Ang-2. Meskipun patogen MDR menyebabkan sistem imun menjadi lemah yang ditandai dengan rendahnya kadar TNF-α, hal ini tidak menjadikan kelangsungan hidup lebih baik. Meningkatnya kadar Ang-2, skor APACHE II, dan *carbapenem resistance* merupakan faktor penting yang berkaitan dengan tingkat kematian pasien. (Karamouz et al. 2021).

Kitaya *et al.* 2023 membandingkan karakteristik bakterimia persisten yang berhubungan dengan *antimicrobial resistance* (AMR) dengan implantasi alat medis intravaskular. Tingkat implantasi alat medis intravaskular lebih tinggi pada kelompok *Non-fermentative Gram-negative Rods* (NF-GNR) resisten dibandingkan dengan kelompok NF-GNR susceptible. Kadar protein c-reaktif lebih tinggi pada kelompok Enterobacterales MDR dibandingkan Enterobacterales non-MDR. Tingkat kematian pada kelompok Enterobacterales MDR lebih tinggi dalam 30-90 hari. Dengan kata lain, tidak ada perbedaan yang signifikan antara NF-GNR resisten dan *susceptible* dalam tingkat kematian pasien. Bakterimia persisten akibat Enterobacterales MDR memiliki tingkat kematian dalam 30-90 hari yang lebih tinggi dibanding non-MDR. (Kitaya *et al.* 2023)

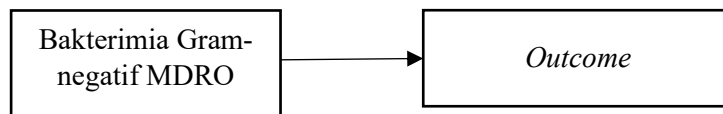


2.4 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Terdapat korelasi antara kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO terhadap *outcome* pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO.

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung adalah *outcome* pasien.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO

Kejadian bakterimia adalah suatu keadaan dimana terdapat bakteri dalam darah (Vincent 2022). MDRO merupakan bakteri yang resisten terhadap minimal satu jenis antibiotik dalam tiga atau lebih golongan (Alkofide et al. 2020). Data diambil dari rekam medik pasien.

Kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO diklasifikasikan menjadi dua, yaitu ya (bakterimia Gram-negatif MDRO baik ESBL maupun non ESBL) dan tidak (bakterimia Gram-negatif non MDRO).

Skala: nominal.

0: Ya

1: Tidak

3.2.2.2 *Outcome*

Outcome merupakan kondisi pasien saat keluar dari rumah sakit. *Outcome* yang dinilai berupa pasien dinyatakan sembuh dan meninggal.

Data diambil dari rekam medik pasien.

Skala: nominal.

0: Meninggal

1: Sembuh

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Target

Pasien bakterimia MDRO Gram-negatif yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Pasien bakterimia MDRO Gram-negatif yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang selama periode Januari 2021-Desember 2023.

3.3.3 Sampel Penelitian

Seluruh pasien rawat inap dengan bakterimia yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif MDRO di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Januari 2021-Desember 2023 yang memenuhi kriteria inklusi.

3.3.4 Kriteria Inklusi

- a. Pasien usia ≥ 18 tahun
- b. Pasien memiliki data hasil kultur darah positif bakterimia Gram-negatif

3.3.5 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien transplantasi organ
- b. Pasien dengan HIV
- c. Data rekam medik tidak lengkap
- d. Pasien yang pulang Atas Permintaan Sendiri (APS)

3.3.6 Teknik Sampling

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *total sampling*. Metode yang digunakan adalah *total sampling* dimana semua populasi dijadikan sebagai sampel penelitian. Besar sampel pada penelitian ini menggunakan seluruh rekam medis pasien dengan diagnosis bakterimia Gram-negatif MDRO yang ada di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada Januari 2021-Desember 2023. Sedangkan penentuan jumlah sampel minimal, menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \ln [(1 + r) / (1 - r)]} \right\}^2 + 3$$

Keterangan:

n : Jumlah Sampel

Z_{α} : adalah nilai Z. Untuk nilai α (kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah, sehingga $Z_{\alpha} = 1,64$

Z_{β} : adalah nilai Z. Untuk nilai β (kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 10%, sehingga $Z_{\beta} = 1,28$

In : Natural logaritma

r : Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,5.

Perhitungannya adalah sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \ln [(1 + r) / (1 - r)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{1,64 + 1,28}{0,5 \ln [(1 + 0,5) / (1 - 0,5)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2,92}{0,5 \ln (3)} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2,92}{0,549} \right\}^2 + 3$$

$$n = \{5,318\}^2 + 3$$

$$n = 28,2 + 3$$

$$n = 31,2$$

Sampel 31 adalah sampel minimal keseluruhan dari populasi.

3.4 Instrumen Penelitian

a. Rekam medik pasien yang meliputi data:

- Nama
- Umur
- Jenis kelamin
- Klinis pasien saat dilakukan kultur darah (Tanda-Tanda Vital)
- Data laboratorium
- Riwayat pemakaian alat medis
- Diagnosa
- Data antibiotik
- *Outcome* pasien

b. Form pencatatan data

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Pengurusan izin dan *ethical clearance*

Pengurusan izin dilakukan dengan mengajukan surat izin kepada pihak Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang serta menyerahkan surat izin penelitian kepada pihak Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2 Pemilihan subjek

Subjek yang dipilih adalah pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi.

3.5.3 Pengambilan data

Data diambil dari rekam medik pasien.

3.5.4 Pengolahan data

Data yang didapat selanjutnya diolah menggunakan SPSS versi 27.

3.5.5 Menyusun laporan penelitian

Laporan penelitian dilengkapi dengan hasil dan pembahasan berdasarkan hasil penelitian observasional analitik yang sudah dilakukan.

3.5.6 Menyusun publikasi penelitian

Laporan penelitian yang selesai disusun dan telah melewati tahap *reviewer* akan dipublikasikan.

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1 Tempat

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2 Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2024.

3.7 Analisis Hasil

1. Univariat

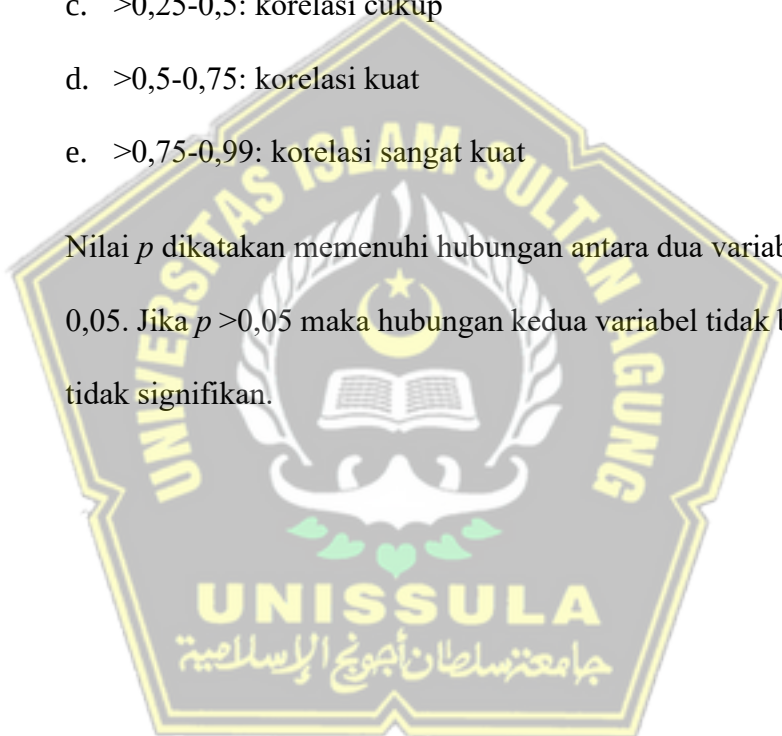
Uji univariat digunakan untuk mengetahui karakteristik pada sampel yang meliputi gejala dan tanda, jumlah sel darah putih, diagnosa pasien, komorbid, lama rawat inap, riwayat pemasangan alat medis, riwayat antibiotik empiris, riwayat pembedahan, hasil kultur, dan *outcome* pasien. Data dibuat dalam bentuk tabel berdasarkan yang didapat pada rekam medik pasien.

2. Bivariat

Untuk mengukur korelasi antara bakterimia Gram-negatif MDRO dengan *outcome* pasien dilakukan uji koefisien kontingensi. Kriteria hasil yang digunakan yaitu:

- a. 0: tidak ada korelasi antara dua variabel
- b. $>0-0,25$: korelasi sangat lemah
- c. $>0,25-0,5$: korelasi cukup
- d. $>0,5-0,75$: korelasi kuat
- e. $>0,75-0,99$: korelasi sangat kuat

Nilai p dikatakan memenuhi hubungan antara dua variabel apabila $p \leq 0,05$. Jika $p > 0,05$ maka hubungan kedua variabel tidak bermakna atau tidak signifikan.

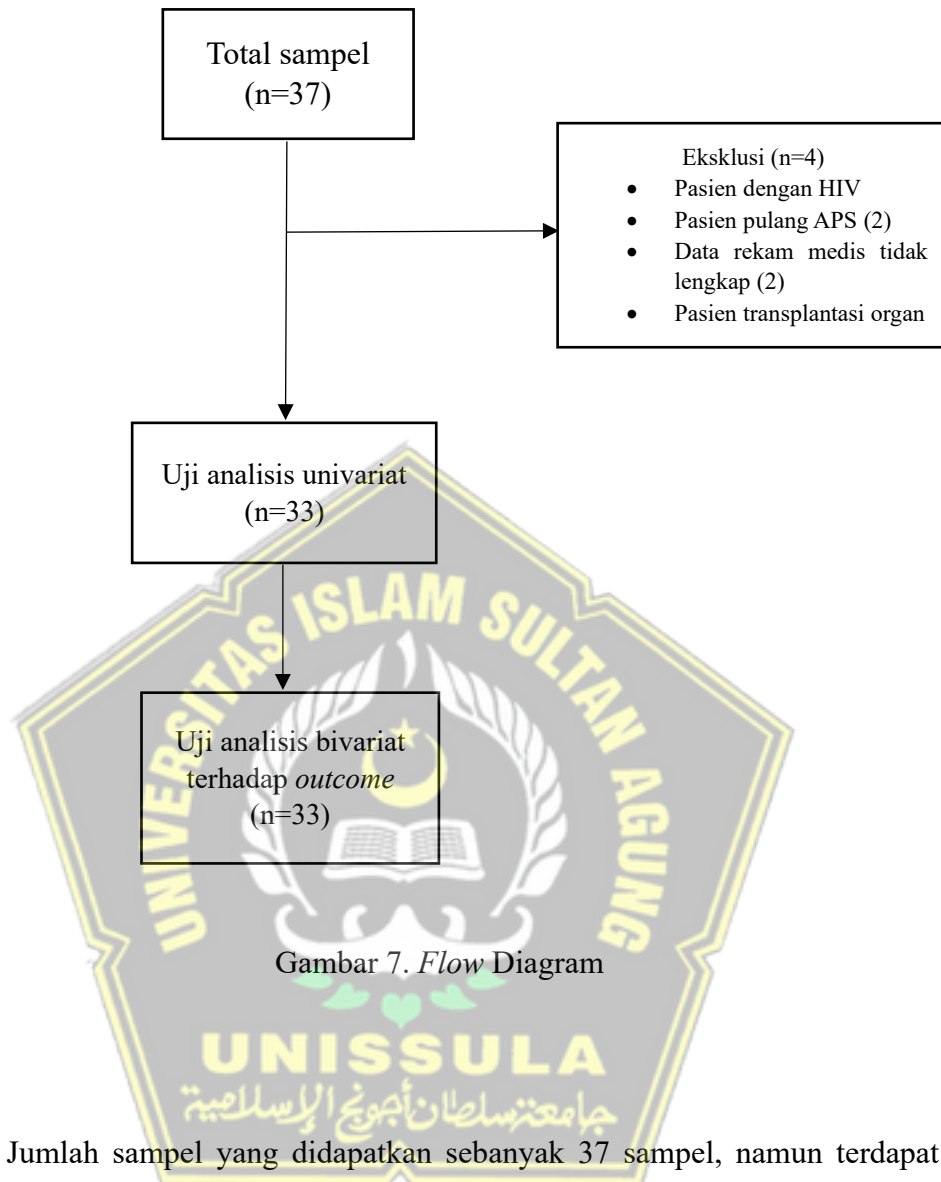


BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian korelasi kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO dengan *outcome* pasien rawat inap di RSI Sultan Agung Semarang telah dilakukan dengan mengambil data rekam medis periode Januari 2021 hingga Desember 2023. Data karakteristik pasien yang digunakan meliputi gejala dan tanda, diagnosa, komorbid, lama rawat inap, riwayat pemasangan alat medis (infus, CVC, dan kateter hemodialisa), riwayat antibiotik empiris, riwayat pembedahan saat rawat inap, hasil kultur, dan *outcome*. Berdasarkan data total *sampling* pada periode penelitian tersebut, data yang diperoleh sebanyak 33 sampel.



Jumlah sampel yang didapatkan sebanyak 37 sampel, namun terdapat 4 pasien yang tereksklusi dikarenakan 2 pasien pulang Atas Permintaan Sendiri (APS) dan 2 pasien memiliki data rekam medis yang tidak lengkap (data hasil laboratorium tidak tersedia). Jumlah sampel setelahnya menjadi 33 sampel yang akan dianalisis univariat dan bivariat terhadap *outcome*. Dari total 33 sampel didapatkan 20 pasien meninggal dan 13 sembuh.

4.1.1 Karakteristik Responden

Karakteristik pasien bakterimia Gram-negatif MDRO di RSI

Sultan Agung Semarang dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Gejala dan tanda		
Demam	6	18,2
Penurunan kesadaran	17	51,5
Pusing	3	9,1
Sesak napas	7	21,2
Total	33	100,0
Leukositosis		
Ya	28	84,8
Tidak	5	15,2
Total	33	100,0
Diganosa		
Gagal napas	18	54,5
<i>Chronic kidney disease</i>	3	9,1
<i>Post craniotomy</i>	3	9,1
<i>Post laparotomy appendix</i>	1	3,0
Infark thalamus	1	3,0
<i>Post debridement</i>	1	3,0
Syok septik	1	3,0
<i>Colic abdomen</i>	1	3,0
Sepsis	1	3,0
Kanker prostat	1	3,0
Pneumonia	1	3,0
Bronkopneumonia	1	3,0
Total	33	100,0
Komorbid		
Ya	11	33,3
Tidak	22	66,7
Total	33	100,0
Lama rawat inap		
<5 hari	6	18,2
≥5 hari	27	81,8
Total	33	100,0

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Riwayat infus		
Ya	33	100,0
Tidak	0	0
Total	33	100,0
Riwayat CVC		
Ya	17	51,5
Tidak	16	48,5
Total	33	100,0
Riwayat kateter hemodialisa		
Ya	17	51,5
Tidak	16	48,5
Total	33	100,0
Riwayat antibiotik empiris		
Tidak	10	30,3
< 3 hari	12	36,4
≥ 3 hari	11	33,3
Total	33	100,0
Riwayat pembedahan		
Ya	13	39,4
Tidak	20	60,6
Total	33	100,0
Hasil kultur		
<i>K. pneumoniae</i>	13	39,4
<i>P. aeruginosa</i>	6	18,2
<i>E. cloacae</i>	4	12,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	9,1
<i>E. coli</i>	3	9,1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	3,0
<i>P. luteola</i>	1	3,0
<i>Serratia marcescens</i>	1	3,0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,0
Total	33	100,0
Outcome		
Meninggal	20	60,6
Sembuh	13	39,4
Total	33	100,0

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui sebaran karakteristik responden. Berdasarkan uji univariat diketahui bahwa penurunan kesadaran merupakan manifestasi klinis yang paling banyak ditemukan dengan persentase 51,5% (17/33). Sebagian besar responden menunjukkan peningkatan leukosit yaitu sebesar 84,8% (28/33). Sebanyak 54,5% (18/33) menunjukkan diagnosis gagal nafas. Sebagian besar pasien tidak memiliki komorbid, yaitu sebanyak 33,3% (11/33). Sebanyak 81,8% (27/33) pasien memiliki lama rawat inap di rumah sakit lebih dari lima hari.

Penelitian ini juga menganalisis penggunaan alat medis pada pasien, yaitu infus, CVC, dan kateter hemodialisa. Seluruh pasien memiliki riwayat penggunaan infus, sedangkan CVC dan kateter hemodialisa memiliki persentase yang sama yaitu sebesar 51,5% (17/33). Data mengenai riwayat pemakaian antibiotik empiris (pemakaian antibiotik selama minimal 3 hari) didapatkan dengan hasil sebanyak 33,3% (11/33). Pasien dengan riwayat pembedahan selama rawat inap menunjukkan persentase 39,4% (13/33). Jenis bakteri yang paling banyak ditemukan dari hasil kultur darah adalah *K. pneumoniae* yaitu sebanyak 39,4% (13/33). Jumlah responden yang meninggal lebih banyak daripada responden yang sembuh, berturut-turut sebanyak 60,6% (20/33)

dan 39,4% (13/33). Data *outcome* pasien terkait faktor-faktor risiko disajikan dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2 *Outcome* Pasien Terkait Faktor Risiko

No.	Faktor Risiko	<i>Outcome</i>	
		Sembuh (n=13)	Meninggal (n=20)
1.	Penggunaan antibiotik		
	Tidak menggunakan	3	7
	< 3 hari	1	11
	≥ 3 hari	9	2
	Total	13	20
2.	Komorbid		
	Ya	4	7
	Tidak	9	13
	Total	13	20
3.	Lama rawat inap		
	<5 hari	2	4
	≥5 hari	11	16
	Total	13	20
4.	Penggunaan CVC		
	Ya	6	11
	Tidak	7	9
	Total	13	20
5.	Penggunaan kateter hemodialisa		
	Ya	5	12
	Tidak	8	8
	Total	13	20
6.	Riwayat pembedahan		
	Ya	4	9
	Tidak	9	11
	Total	13	20

Berdasarkan data pada tabel 4.2 dapat diketahui bahwa pasien yang meninggal lebih banyak ditemukan pada pasien yang tidak menerima antibiotik atau antibiotik < 3 hari, lama rawat ≥5

hari, pasien tanpa komorbid, dalam penggunaan CVC sekaligus kateter hemodialisa, dan yang memiliki riwayat pembedahan.

4.1.2 Analisis Bivariat untuk Mengetahui Korelasi antara Kejadian Bakterimia Gram Negatif MDRO Terhadap *Outcome* Pasien

Studi uji bivariat ini untuk mengetahui korelasi antara kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO dengan *outcome* yang timbul, yaitu sembuh atau meninggal. Jumlah data MDRO dan non MDRO didapatkan 84,8% (28/33) dan 15,2% (5/33) yang dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Tabel 2x2 Bakterimia MDRO dan non MDRO Terhadap *Outcome*

	Meninggal (n=20)	Sembuh (n=13)	Total
MDRO	19	9	28
Non MDRO	1	4	5
Total	20	13	33

Pada uji bivariat menggunakan uji koefisien kontingensi, menunjukkan korelasi yang bermakna antar dua variabel dengan nilai $p=0,044$. Nilai $value=0,331$ menunjukkan bahwa kekuatan korelasi tersebut adalah cukup ($>0,25-0,5$).

4.2 Pembahasan

Bakterimia merupakan suatu keadaan dimana terdapat bakteri dalam aliran darah (Vincent 2022). Data lama rawat inap pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dirawat selama ≥ 5 hari (81,8%%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wagner et al. 2021 dan Awada et. al 2024. Resistensi antibiotik yang terjadi pada bakterimia Gram-negatif MDRO menyebabkan waktu rawat inap di rumah sakit yang lebih lama (≥ 5 hari), peningkatan morbiditas dan mortalitas, dan peningkatan biaya rumah sakit (Wagner et al. 2021). Awada et al. 2024 menyatakan bahwa *Multidrug resistance* memperpanjang lama rawat inap dan meningkatkan risiko bakterimia berulang. Lama rawat inap dan paparan antibiotik sebelumnya juga menjadi faktor risiko bakterimia Gram-negatif MDRO. Data penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien telah mendapatkan antibiotik empirik sebelumnya. Pada pasien yang tidak memiliki riwayat penggunaan antibiotik, didapatkan *outcome* meninggal lebih besar daripada yang sembuh. Pada pasien dengan penggunaan antibiotik < 3 hari didapatkan *outcome* meninggal lebih besar daripada yang sembuh. Hal ini berarti durasi pemberian antibiotik belum adekuat. Pada pasien dengan penggunaan antibiotik ≥ 3 hari didapatkan *outcome* sembuh lebih besar daripada meninggal yang menunjukkan bahwa pemakaian antibiotik sudah bijak dan rasional. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Awada et al. 2024. Terdapat hubungan antara paparan antibiotik dengan resistensi antibiotik. Terbukti bahwa paparan

antibiotik sebelumnya menjadi faktor risiko bakterimia Gram-negatif MDRO (Awada et al. 2024).

Data leukosit pada penelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien memiliki kadar leukosit yang tinggi. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Phungoen et al. 2022 yang menyatakan bahwa pasien bakterimia cenderung memiliki kadar leukosit yang tinggi, yakni dengan rata-rata 11.800 sel/mm³ (Phungoen et al. 2022). Begitu juga dengan Awada et. al 2024, pasien bakterimia Gram-negatif MDRO memiliki rata-rata kadar leukosit 11.500 sel/mm³ (Awada et al. 2024). Leukositosis merupakan salah satu temuan klinis yang disebabkan beberapa hal, seperti infeksi, peradangan, dan kanker (Mank et al. 2024). Parameter laboratorium yang paling banyak diteliti untuk kasus bakterimia adalah kadar leukosit. Kadar leukosit yang tinggi berhubungan dengan peningkatan terjadinya bakterimia (Bennet 2022). Data penggunaan peralatan medis invasif menunjukkan bahwa semua pasien pada penelitian ini memerlukan pemasangan infus intravena. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Macias et al. 2010. Bakteri batang Gram-negatif, yang dapat menyebabkan komplikasi dan infeksi serius, dapat tumbuh dalam cairan dan obat sediaan intravena. Rumah sakit dengan standar keperawatan rendah memiliki tingkat kontaminasi yang tinggi. Hal ini bisa memicu terjadinya bakterimia (Macias et al. 2010). Data pada penelitian ini menunjukkan bahwa *outcome* meninggal pada pasien dengan riwayat penggunaan CVC dan kateter hemodialisa lebih tinggi. Studi oleh Ruiz-giardin et al. 2019 juga

mengatakan bahwa penggunaan kateter menjadi faktor risiko terjadinya bakterimia serta meningkatkan lama rawat inap, biaya, morbiditas, dan mortalitas. Bakterimia akibat penggunaan kateter seringkali disebabkan oleh CVC dan *peripheral venous catheter* (PIVC), terutama pada ICU. CVC memiliki persentase yang lebih tinggi pada kejadian bakterimia dibanding dengan PIVC, yakni 77% dan 23% (Ruiz-giardin et al. 2019). Penyakit komorbid dan penggunaan peralatan medis cenderung berkontribusi terhadap lama rawat inap di rumah sakit pada pasien bakterimia (Holmes et al. 2021). Studi oleh Patolia et. al 2018 menyatakan bahwa faktor risiko terjadinya bakterimia Gram-negatif MDRO adalah diabetes melitus, riwayat penggunaan antibiotik, kateter urin sebagai sumber infeksi, penggunaan CVC lebih dari 48 jam, dan rawat inap di rumah sakit lebih dari 72 jam sebelum onset bakterimia (Patolia et al. 2018).

Data penelitian ini menunjukkan bahwa *outcome* pasien meninggal lebih besar daripada yang sembuh. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan Tsachouridou et. al pada tahun 2023, didapatkan bahwa tingkat mortalitas bakterimia Gram-negatif MDRO dari 157 pasien mencapai 50,3%. Jumlah pasien ICU yang meninggal lebih banyak dibandingkan yang sembuh dalam 28 hari dengan jumlah 37 meninggal dan 29 sembuh. Terapi empiris yang inadkuat pada pasien bakterimia Gram-negatif MDRO menyebabkan perburukan *outcome*, yaitu tingginya angka mortalitas dan lama rawat inap yang lebih lama. Penyakit komorbid juga berkontribusi secara signifikan terhadap perburukan *outcome* dan tingginya mortalitas

(Tsachouridou et al. 2023). Studi oleh Baltas et al. 2021 menyatakan persentase kematian pasien pasien bakterimia Gram-negatif MDRO sebanyak 36,2% (286/789). Jumlah ini termasuk 143 pasien (18,1%) yang mengalami kematian dini (sebelum hari ke 30) dan 143 pasien (18,1%) yang mengalami kematian terlambat (antara hari ke 31 sampai 365).

Pada penelitian ini didapatkan *K. pneumoniae* menjadi bakteri yang paling banyak ditemukan pada kultur darah dengan persentase 39,4% (13/33), diikuti dengan *P. aeruginosa* 18,2% (6/33) dan *E. cloacae* 12,1% (4/33). Studi oleh Lea et al. 2019 juga menyatakan bahwa *K. pneumoniae* banyak menjadi penyebab bakterimia Gram-negatif MDRO bersamaan dengan faktor lain, yaitu jenis kelamin laki-laki, usia ≥ 60 tahun, dan riwayat penggunaan antibiotik. Dalam beberapa dekade terakhir, *K. pneumoniae* diidentifikasi menjadi penyebab utama infeksi di rumah sakit dan memiliki kemampuan untuk menularkan determinan resistensi. Organisme ini telah dikaitkan menjadi penyebab utama bakterimia Gram-negatif MDRO di Amerika, Asia, dan Eropa (Leal et al. 2019). Data pada penelitian ini menunjukkan pasien yang memiliki riwayat pembedahan memiliki *outcome* meninggal yang lebih besar. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Ali dan Al-Jaff 2021 yang menyatakan bahwa bakteri Gram-negatif menyebabkan infeksi pada lokasi operasi atau *surgical site infection* (SSI). Lebih dari 25% kasus SSI disebabkan oleh bakteri Gram-negatif, yang dilaporkan juga menjadi organisme penyebab SSI dalam beberapa tahun terakhir. Bakteri Gram-negatif penyebab SSI adalah *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Acinetobacter*

spp. dan *Pseudomonas aeruginosa*. SSI bisa menyebabkan perburukan *outcome*, termasuk meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya yang tinggi dikarenakan lama rawat inap. (Ali and Al-Jaff 2021).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, belum membahas lebih lanjut terkait dengan masing-masing jenis MDRO (ESBL, CRE, CRA, CRP) sehingga belum dapat memberikan informasi secara lebih spesifik terkait faktor risiko dan *outcome* masing-masing jenis MDRO tersebut. Kedua, penelitian ini baru menganalisis leukosit sebagai salah satu biomarker infeksi. Biomarker yang lain yang berpengaruh terhadap proses infeksi, misalnya albumin, laktat, prokalsitonin (PCT), CRP belum dianalisis lebih lanjut.



BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

1. Prevalensi kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO adalah sebesar 84,8% (28/33).
2. *Outcome* pasien yang disebabkan oleh bakterimia MDRO Gram-negatif menunjukkan 39,4% hidup dan 60,6% meninggal.
3. Korelasi kejadian bakterimia Gram-negatif MDRO terhadap *outcome* pasien menunjukkan tingkat korelasi cukup dengan nilai $value=0,331$ ($>0,25-0,5$).

5.2 Saran

Untuk penelitian selanjutnya dapat membahas secara lebih lanjut keterkaitan masing-masing jenis MDRO (ESBL (*Extended Spectrum Beta Lactamase*), CRE (*Carbapenemase Resisten Enterobacteriaceae*), CRA (*Carbapenemase Resisten Acinetobacter baumannii*), CRP (*Carbapenemase Resisten Pseudomonas aeruginosa*), KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase Resistance*) dengan *outcome* pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, Kameran M., and Bahrouz M.A. Al-Jaff. 2021. "Source and Antibiotic Susceptibility of Gram-Negative Bacteria Causing Superficial Incisional Surgical Site Infections." *International Journal of Surgery Open* 30: 100318. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.01.007>.
- Alkofide H, Alhammad A, Alruwaili A, Aldemerdash A, Almangour T, Alsawayegh A, Almoqbel D, Albati A, Alsaud A, Enani M. 2020. "Multidrug-Resistant and Extensively Drugresistant Enterobacteriaceae: Prevalence, Treatments, and Outcomes – a Retrospective Cohort Study." *Infection and Drug Resistance* 13: 4653–62.
- Aloraifi Rayan I et al. 2023. "Prevalence of Carbapenem Non-Susceptible Gram-Negative Bacteria at Tertiary Care Hospitals in Saudi Arabia." *Cureus* 15(1): 1–9.
- Amanati Ali, Sajedianfard S, Khajeh S, Ghasempour S, Mehrangiz S, Nematollahi S, Shahhosein Z. 2021. "Bloodstream Infections in Adult Patients with Malignancy , Epidemiology , Microbiology , and Risk Factors Associated with Mortality and Multi-Drug Resistance." : 1–14.
- Awada Bassem, Abarca J, Mumtaz S, Al-Khirbash A, Al-Sayegh H, Milupi M, Garcia A, Al Harthy M, Al Qarshoubi I, Al Baimani K, Varghese G. 2024. "Predictors and Outcomes of Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in Patients with Cancer: A Retrospective Cohort Study at a

Tertiary Cancer Center in Oman.” *IJID Regions* 12(April): 100399.
<https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100399>.

Bennet, Nicholas John. 2022. “Bacteremia Workup.”
<https://emedicine.medscape.com/article/961169-workup?form=fpf>.

Bharadwaj, Alok, Amisha Rastogi, Swadha Pandey, and Saurabh Gupta. 2022.
 “Review Article Multidrug-Resistant Bacteria : Their Mechanism of Action
 and Prophylaxis.” 2022.

Bonten Marc, Johnson J, Van Den Biggelaar A, Georgalis L, Geurtsen J, De
 Palacios P, Gravenstein S, Verstraeten T, Hermans P, Poolman J. 2021.
 “Epidemiology of Escherichia Coli Bacteremia: A Systematic Literature
 Review.” *Clinical Infectious Diseases* 72(7): 1211–19.

Corona, Alberto et al. 2023. “Antibiotic Therapy Strategies for Treating Gram-
 Negative Severe Infections in the Critically Ill : A Narrative Review.” : 1–30.

Diekema, Daniel J. et al. 2019. “The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-
 Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.”
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 63(7).

Di Franco, Sveva et al. 2021. “Blood Stream Infections from Mdr Bacteria.” *Life*
 11(6): 1–20.

Holmes, Caitlyn L., Mark T. Anderson, Harry L.T. Mobley, and Michael A.
 Bachman. 2021. “Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia.” *Clinical
 Microbiology Reviews* 34(2).

<https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00234-20> (March 12, 2024).

Kanj, Souha S. et al. 2022. "Clinical Data from Studies Involving Novel Antibiotics to Treat Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections." *International Journal of Antimicrobial Agents* 60(3): 106633. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106633>.

Karamouzos, Vasileios et al. 2021. "Cytokine Production and Outcome in MDR versus Non-MDR Gram-Negative Bacteraemia and Sepsis." *Infectious Diseases* 53(10): 764–71. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2021.1925738> (February 20, 2024).

Kitaya, Shiori, Hajime Kanamori, Yukio Katori, and Koichi Tokuda. 2023. "Impact of Persistent Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia on Clinical Outcome and Mortality." *Antibiotics* 12(2): 1–15.

Leal, Helena Ferreira et al. 2019. "Bloodstream Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiological, Clinical and Microbiological Features." *BMC Infectious Diseases* 19(1): 1–11.

Li, Dan et al. 2023. "Klebsiella Pneumoniae Bacteremia Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13(April): 1–9.

Macias, Alejandro E. et al. 2010. "Contamination of Intravenous Fluids: A Continuing Cause of Hospital Bacteremia." *American Journal of Infection Control* 38(3): 217–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2009.08.015>.

- Mank, Victoria, Waqas Azhar, and Kevin Brown. 2024. "Leukocytosis." *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560882/> (November 4, 2024).
- Mu, Andre et al. 2023. "Integrative Omics Identifies Conserved and Pathogen-Specific Responses of Sepsis-Causing Bacteria." *Nature Communications* 14(1).
- Oktariana, Desi et al. 2022. "Prevalence and Sensitivity Pattern of Gram-Negative Bacilli Multidrug-Resistant (Mdr) in Mohammad Hoesin Hospital Palembang." *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya* 9(1): 1–12.
- Patel, Payal K. et al. 2019. "A Tiered Approach for Preventing Central Line-Associated Bloodstream Infection." *Annals of internal medicine* 171(7_Suppl): S16–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569225/> (March 10, 2024).
- Paterson, David L., Andrew Henderson, and Patrick N.A. Harris. 2020. "Current Evidence for Therapy of Ceftriaxone-Resistant Gram-Negative Bacteremia." *Current Opinion in Infectious Diseases* 33(1): 78–85. https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/fulltext/2020/02000/current_evidence_for_therapy_of.12.aspx (March 12, 2024).
- Patolia, Swati et al. 2018. "Risk Factors and Outcomes for Multidrugresistant Gram-Negative Bacilli Bacteremia." *Therapeutic Advances in Vaccines* 9(6):

259–61.

Phungoen, Pariwat et al. 2022. “Original Article Clinical Factors Predictive of Gram-Negative Bloodstream Infection at the Emergency Department.” 12(June): 231–37.

Pitiriga, Vassiliki et al. 2020. “Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infection and Colonization: The Impact of Insertion Site and Distribution of Multidrug-Resistant Pathogens.” *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 9(1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00851-1>.

Pouch, Stephanie M., and Gopi Patel. 2019. “Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Solid Organ Transplant Recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.” *Clinical transplantation* 33(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102483/> (March 11, 2024).

Roberts, Andrew W, Stella U Ogunwole, Laura Blakeslee, and Megan A Rabe. 2018. “The Population 65 Years and Older in the United States: 2016 American Community Survey Reports.” www.census.gov/acs (March 21, 2024).

Ruiz-giardin, Jose Manuel et al. 2019. “Blood Stream Infections Associated with Central and Peripheral Venous Catheters.” 2: 1–9.

Sabé, Núria et al. 2022. “Risk Factors and Outcomes of Acute Graft Pyelonephritis with Bacteremia Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli among Kidney Transplant Recipients.” *Journal of Clinical Medicine* 11(11): 7–9.

- Seifert, Harald. 2009. "The Clinical Importance of Microbiological Findings in the Diagnosis and Management of Bloodstream Infections." *Clinical Infectious Diseases* 48(SUPPL. 4).
- Septimus, Edward J. 2023. "Society for Healthcare Epidemiology of America Compendium Updates 2022." *Current Opinion in Infectious Diseases* 36(4): 263–69.
- Smith, David A., and Sara M. Nehring. 2023. "Bacteremia." *Pediatric Emergency Medicine*: 530–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441979/> (February 20, 2024).
- Tsachouridou, Olga et al. 2023. "Mortality Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in an Endemic Region: No Better than a Toss of a Coin." *Microorganisms* 11(7).
- United Nations. 2019. "World Population Prospects 2019: Data Booklet."
- Vincent, Jean Louis. 2022. "Current Sepsis Therapeutics." *eBioMedicine* 86: 104318. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104318>.
- Wagner, Jamie L. et al. 2021. "Optimizing Rapid Diagnostics and Diagnostic Stewardship in Gram-Negative Bacteremia." *Pharmacotherapy* 41(8): 676–85.
- World Health Organization. 2024. Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance *Bacterial Priority*

Pathogens List, 2024.

Yahav, Dafna et al. 2019. “Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial.” *Clinical Infectious Diseases* 69(7): 1091–98.

Yanik Yalçın, Tuğba et al. 2021. “Evaluation of Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteremia among Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter Study.” *Turkish Journal of Medical Sciences* 51(4): 1960–68.

Zeng, B. S. et al. 2019. “Prevention of Postdental Procedure Bacteremia: A Network Meta-Analysis.” <https://doi.org/10.1177/0022034519870466>
98(11): 1204–10.
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034519870466?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
(February 19, 2024).

