

SKRIPSI

**SPEKTRUM MIKROBIOLOGI DAN POLA KEPEKAAN
ANTIBIOTIK TERHADAP PATOGEN PENYEBAB
BAKTEREMIA PADA PASIEN ANAK KEGANASAN
DISERTAI DEMAM NEUTROPENIA DI RSMH**



Dian Safirah

04011282025071

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

2023

SKRIPSI

SPEKTRUM MIKROBIOLOGI DAN POLA KEPEKAAN ANTIBIOTIK TERHADAP PATOGEN PENYEBAB BAKTEREMIA PADA PASIEN ANAK KEGANASAN DISERTAI DEMAM NEUTROPENIA DI RSMH

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



Dian Safirah

04011282025071

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

2023

HALAMAN PENGESAHAN

**SPEKTRUM MIKROBIOLOGI DAN POLA KEPEKAAN
ANTIBIOTIK TERHADAP PATOGEN PENYEBAB
BAKTEREMIA PADA PASIEN ANAK KEGANASAN
DISERTAI DEMAM NEUTROPENIA DI RSMH**

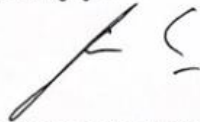
LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:
Dian Safirah
04011282025071

Palembang, 13 Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes., Ph.D.
NIP. 197904112006042021



.....

Pembimbing II
dr. Ella Amalia, M.Kes.
NIP. 198410142010122007



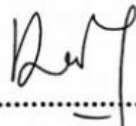
.....

Penguji I
Dr. dr. Yulia Iriani, Sp.A(K)
NIP. 197107151999032008



.....

Penguji II
dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A (K)
NIP: 198710292015042001



.....

Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001

Wakil Dekan I



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



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Spektrum Mikrobiologi dan Pola Kepekaan Antibiotik terhadap Patogen Penyebab Bakteremia pada Pasien Anak Keganasan disertai Demam Neutropenia di RSMH” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Desember 2023.

Palembang, 13 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes., Ph.D.

NIP. 197904112006042021



Pembimbing II

dr. Ella Amalia, M.Kes.

NIP. 198410142010122007



Penguji I

Dr. dr. Yulia Iriani, Sp.A(K)

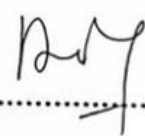
NIP. 197107151999032008



Penguji II

dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A (K)

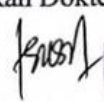
NIP: 198710292015042001



Mengetahui,

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP 197802272010122001

Wakil Dekan I



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

NIP 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dian Safirah

NIM : 04011282025071

Judul : Spektrum Mikrobiologi dan Pola Kepekaan Antibiotik terhadap Patogen Penyebab Bakteremia pada Pasien Anak Keganasan disertai Demam Neutropenia di RSMH

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

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



Palembang, 13 Desember 2023



Dian Safirah

ABSTRAK

Spektrum Mikrobiologi dan Pola Kepekaan Antibiotik Terhadap Patogen Penyebab Bakteremia pada Pasien Anak Keganasan disertai Demam Neutropenia di RSMH

(Dian Safirah, Desember 2023, 121 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Demam neutropenia merupakan salah satu komplikasi serius dari kemoterapi pada pasien keganasan. Salah satu penyebab utama demam neutropenia adalah infeksi bakteri. Pemberian antibiotik secara dini yang tepat sangat memengaruhi prognosis pasien. Pemilihan terapi antibiotik lini pertama untuk tata laksana demam neutropenia bervariasi tergantung pada antibiotik lokal di masing-masing institusi. Tujuan dari penelitian ini supaya mengetahui pola kepekaan antibiotik terhadap patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang pada periode 2020 – 2022.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan data sekunder dari Instalasi Rekam Medik dan Instalasi Laboratorium Sentral RSMH periode 2020 – 2022.

Hasil: Prevalensi demam neutropenia periode 2020 – 2022 didapatkan sebesar 19,1% dengan 366 episode demam neutropenia yang didominasi oleh laki-laki (56,3%) dan kelompok usia 2 – <6 tahun (35%) serta diagnosa paling banyak pada ALL (49,2%). Kelompok bakteri didominasi oleh bakteri Gram negatif (52,5%) dengan isolat paling banyak dari kelompok Gram negatif ialah *Klebsiella pneumoniae* (12,7%) dan Gram positif ialah CoNS (38,1%). Isolat *Klebsiella pneumoniae* resisten 100% terhadap *ampicillin* dan sensitif 100% terhadap *tigecycline* sedangkan isolat CoNS memiliki resistensi tertinggi terhadap *benzylpenicillin* (100%) dan paling sensitif terhadap linezolid dan *tigecycline* (100%).

Kesimpulan: Prevalensi kejadian demam neutropenia pada penelitian ini 19,1% dengan CoNS sebagai kuman yang paling banyak ditemukan. Benzylpenicillin merupakan antibiotik yang paling resisten terhadap isolat CoNS.

Kata Kunci: Demam Neutropenia, Keganasan, Pola Kepekaan, Anak, Antibiotik

ABSTRACT

Microbiological Spectrum and Susceptibility Patterns of Pathogens Causing Bacteraemia in Children With Malignancy-Associated Febrile Neutropenia at Mohammad Hoesin Hospital

(Dian Safirah, Desember 2023, 121 pages)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Background: Fever neutropenia is one of the serious complications of chemotherapy in malignant patients. One of the main causes of febrile neutropenia is a bacterial infection. Early administration of appropriate antibiotics greatly affects the prognosis of patients. The selection of first-line antibiotic therapy for the management of febrile neutropenia varies depending on the local antibiotic in each institution. The purpose of this study is to determine the antibiotic susceptibility patterns to pathogens that cause bacteremia in malignant pediatric patients accompanied by neutropenia fever at RSMH Palembang in the period 2020 – 2022.

Methods: This study is an observational descriptive study using secondary data from the Medical Record Installation and RSMH Central Laboratory Installation for the period 2020 – 2022.

Results: The prevalence of neutropenia fever for the period 2020 – 2022 was found at 19.1% with 366 episodes of neutropenia fever dominated by men (56.3%) and age group 2 – <6 years (35%) and the most diagnoses in ALL (49.2%). The bacterial group is dominated by Gram negative bacteria (52.5%) with the most isolates from the Gram negative group was *Klebsiella pneumoniae* (12.7%) and Gram positive was CoNS (38.1%). *Klebsiella pneumoniae* isolates are 100% resistant to *ampicillin* and 100% sensitive to *tigecycline* while CoNS isolates have the highest resistance to *benzylpenicillin* (100%) and most sensitive to linezolid and *tigecycline* (100%).

Conclusion: The prevalence of neutropenia fever in this study was 19.1% with CoNS as the most common germ. Benzylpenicillin is the most resistant antibiotic to CoNS isolates.

Keywords: Febrile neutropenia, Malignancy, Susceptibility patterns, Children, Antibiotics

RINGKASAN

SPEKTRUM MIKROBIOLOGI DAN POLA KEPEKAAN ANTIBIOTIK TERHADAP PATOGEN PENYEBAB BAKTEREMIA PADA PASIEN ANAK KEGANASAN DISERTAI DEMAM NEUTROPENIA DI RSMH

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, Desember 2023

Dian Safirah; Dibimbing oleh dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes., Ph.D. dan dr. Ella Amalia, M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Keokteran Universitas Sriwijaya
xx + 121 halaman, 24 tabel, 19 gambar, 8 lampiran

Demam neutropenia merupakan salah satu komplikasi serius dari kemoterapi pada pasien keganasan. Salah satu penyebab utama demam neutropenia adalah infeksi bakteri. Pemberian antibiotik secara dini yang tepat sangat memengaruhi prognosis pasien. Pemilihan terapi antibiotik lini pertama untuk tata laksana demam neutropenia bervariasi tergantung pada antibiotik lokal di masing-masing institusi. Tujuan dari penelitian ini supaya mengetahui pola kepekaan antibiotik terhadap patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang pada periode 2020 – 2022. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan data sekunder dari Instalasi Rekam Medik dan Instalasi Laboratorium Sentral RSMH periode 2020 – 2022. Prevalensi demam neutropenia periode 2020 – 2022 didapatkan sebesar 19,1% dengan 366 episode demam neutropenia yang didominasi oleh laki-laki (56,3%) dan kelompok usia 2 – <6 tahun (35%) serta diagnosa paling banyak pada ALL (49,2%). Kelompok bakteri didominasi oleh bakteri Gram negatif (52,5%) dengan isolat paling banyak dari kelompok Gram negatif ialah *Klebsiella pneumoniae* (12,7%) dan Gram positif ialah CoNS (38,1%). Isolat *Klebsiella pneumoniae* resisten 100% terhadap *ampicillin* dan sensitif 100% terhadap *tigecycline* sedangkan isolat CoNS memiliki resistensi tertinggi terhadap *benzylpenicillin* (100%) dan paling sensitif terhadap *linezolid* dan *tigecycline* (100%). Prevalensi kejadian demam neutropenia pada penelitian ini 19,1% dengan CoNS sebagai kuman yang paling banyak ditemukan. Benzylpenicillin merupakan antibiotik yang paling resisten terhadap isolat CoNS.

Kata Kunci: Demam Neutropenia, Keganasan, Pola Kepekaan, Anak, Antibiotik
Kepustakaan: 109

SUMMARY

MICROBIOLOGICAL SPECTRUM AND SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF PATHOGENS CAUSING BACTERAEMIA IN CHILDREN WITH MALIGNANCY-ASSOCIATED FEBRILE NEUTROPENIA AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL

Scientific Paper in the form of Thesis, December 2023

Dian Safirah; supervised by dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes., Ph.D. and dr. Ella Amalia, M.Kes.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
xx + 121 pages, 24 tables, 19 pictures, 8 attachments

Fever neutropenia is one of the serious complications of chemotherapy in malignant patients. One of the main causes of febrile neutropenia is a bacterial infection. Early administration of appropriate antibiotics greatly affects the prognosis of patients. The selection of first-line antibiotic therapy for the management of febrile neutropenia varies depending on the local antibiotic in each institution. The purpose of this study is to determine the antibiotic susceptibility patterns to pathogens that cause bacteremia in malignant pediatric patients accompanied by neutropenia fever at RSMH Palembang in the period 2020 – 2022. This study is an observational descriptive study using secondary data from the Medical Record Installation and RSMH Central Laboratory Installation for the period 2020 – 2022. The prevalence of neutropenia fever for the period 2020 – 2022 was found at 19.1% with 366 episodes of neutropenia fever dominated by men (56.3%) and age group 2 - <6 years (35%) and the most diagnoses in ALL (49.2%). The bacterial group is dominated by Gram negative bacteria (52.5%) with the most isolates from the Gram negative group was *Klebsiella pneumoniae* (12.7%) and Gram positive was CoNS (38.1%). *Klebsiella pneumoniae* isolates are 100% resistant to *ampicillin* and 100% sensitive to *tigecycline* while CoNS isolates have the highest resistance to *benzylpenicillin* (100%) and most sensitive to linezolid and *tigecycline* (100%). The prevalence of neutropenia fever in this study was 19.1% with CoNS as the most common germ. Benzylpenicillin is the most resistant antibiotic to CoNS isolates.

Kata Kunci: Febrile neutropenia, Malignancy, Susceptibility patterns, Children, Antibiotics
Literature: 109

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan akhir skripsi yang berjudul “Spektrum Mikrobiologi dan Pola Kepekaan Antibiotik terhadap Patogen Penyebab Bakteremia pada Pasien Anak Keganasan disertai Demam Neutropenia di RSMH”. Laporan Akhir Skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir dalam mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Penulis mengucapkan terimakasih sedalam-dalamnya kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini hingga akhir, khususnya kepada:

1. Kepada dr. Ariesti Karmila, SpA(K), M.Kes., Ph.D selaku pembimbing 1 dan dr. Ella Amalia, M.Kes selaku pembimbing 2 yang telah meluangkan waktu serta memberikan arahan dan saran kepada saya dalam kelancaran pembuatan skripsi ini.
2. Kepada Dr. dr. Yulia Iriani, Sp.A(K) selaku penguji 1 dan dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K) selaku penguji 2 yang selalu memberikan bimbingan dan masukan agar skripsi ini dapat menjadi lebih baik.
3. Kepada keluarga saya terutama mama yang telah mendukung saya dan memberikan banyak dorongan dan kata motivasi serta kepada alm. papa yang menjadi salah satu alasan saya dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Kepada teman-teman yang selalu menemani dan membantu saya dalam pengurusan berkas bahkan pengolahan data, terimakasih karena telah meluangkan waktu untuk membantu saya.
5. Sahabat-sahabat skripsi saya, SQJA, dan PASKIB yang memotivasi saya supaya dapat menyelesaikan skripsi ini dan menjadi tempat saya bertanya apabila saya memiliki suatu kendala dalam penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa laporan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun terhadap laporan ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

Palembang, 13 Desember 2023



Dian Safirah

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dian Safirah

NIM : 04011282025071

Judul : Spektrum Mikrobiologi dan Pola Kepekaan Antibiotik terhadap Patogen Penyebab Bakteremia pada Pasien Anak Keganasan disertai Demam Neutropenia di RSMH

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

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

Palembang, 13 Desember 2022



Dian Safirah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana.....	5
1.4.3 Manfaat Masyarakat.....	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Keganasan Pada Anak.....	6
2.1.1 Epidemiologi	7
2.1.2 Faktor risiko.....	9
2.1.3 Manifestasi klinis.....	11
2.1.4 Klasifikasi.....	11
2.1.5 Kemoterapi pada anak	12
2.2 Demam Neutropenia	16
2.2.1 Epidemiologi	16
2.2.2 Etiologi	17
2.2.3 Patofisiologi.....	18
2.2.4 Manifestasi Klinis.....	20
2.2.5 Faktor Risiko	20
2.2.6 Tata Laksana.....	22
2.2.7 Pencegahan	27
2.3 Bakteremia	28
2.3.1 Bakteri	29
2.3.2 Epidemiologi	32
2.3.3 Patofisiologi	32
2.3.4 Diagnosis.....	33
2.3.5 Tata laksana.....	34
2.4 Kepekaan Antibiotik	35
2.4.1 Antibiotik.....	37
2.4.2 Uji Kepekaan Antibiotik.....	37
2.5 Kerangka Teori	41
 BAB 3 METODE PENELITIAN	 42
3.1 Jenis Penelitian.....	42
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3 Populasi dan Sampel	42
3.3.1 Populasi	42

3.3.1.1	Populasi Target.....	42
3.3.1.2	Populasi Terjangkau	42
3.3.2	Sampel.....	43
3.3.2.1	Besar sampel.....	43
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel.....	43
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	43
3.3.3.1	Kriteria Inklusi	43
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi.....	43
3.4	Variabel Penelitian	43
3.5	Definisi Operasional	45
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	53
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	53
3.8	Alur Kerja Penelitian	54
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		53
4.1	Hasil Penelitian	53
4.1.1	Prevalensi kejadian demam neutropenia pada pasien anak dengan keganasan di RSMH Palembang	57
4.1.2	Karakteristik demografi pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	57
4.1.3	Gambaran hasil kultur darah pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	59
4.1.4	Distribusi organisme spesimen darah pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022	60
4.1.5	Distribusi patogen bakteri spesimen darah berdasarkan pola kepekaan antibiotik pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022	63
4.1.6	Pola kepekaan bakteri Gram positif terhadap antibiotik pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022	66

4.1.7 Pola kepekaan bakteri Gram negatif terhadap antibiotik pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022	70
4.2 Pembahasan.....	77
4.2.1 Prevalensi kejadian demam neutropenia pada pasien anak dengan keganasan di RSMH Palembang	77
4.2.2 Karakteristik demografi pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	78
4.2.3 Gambaran hasil kultur darah pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	80
4.2.4 Distribusi patogen bakteri spesimen darah berdasarkan pola kepekaan antibiotik pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	81
4.2.5 Pola kepekaan antibiotik pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	85
4.3 Ketebatasan Penelitian	89
 BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	 90
5.1 Kesimpulan	90
5.2 Saran.....	91
 DAFTAR PUSTAKA	 92
LAMPIRAN.....	104
RIWAYAT HIDUP.....	121

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Data diagnosis kanker anak 2015 – 2019, usia 1 – 18 tahun di Amerika Serikat	8
Tabel 2.2 Jenis kanker paling sering pada anak-anak, berdasarkan kelompok usia.10	
Tabel 2.3 Berbagai jenis komplikasi akibat kemoterapi	14
Tabel 2.4 Macam-macam penyebab demam neutropenia.....	17
Tabel 2.5 Nilai risiko demam neutropenia berdasarkan The Multinational Association For Supportive Care in Cancer (MASCC)	22
Tabel 2.6 Nilai risiko demam neutropenia berdasarkan The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia Score (CISNE)	22
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	45
Tabel 4.1 Karakteristik demografi pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	59
Tabel 4.2 Gambaran hasil kultur darah pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang selama periode 2020 – 2022.....	60
Tabel 4.3 Persebaran isolat secara keseluruhan	60
Tabel 4.4 Persebaran isolat berdasarkan jenis keganasan.....	63
Tabel 4.5 Frekuensi isolat MDR, XDR, PDR.....	64
Tabel 4.6 Pola kepekaan isolat <i>Enterococcus faecium</i> terhadap antibiotik (n=1) 66	
Tabel 4.7 Pola kepekaan isolat CoNS terhadap antibiotik (n=45).....	67
Tabel 4.8 Pola kepekaan isolat <i>Staphylococcus aureus</i> terhadap antibiotik (n=8) 68	
Tabel 4.9 Pola kepekaan isolat <i>Streptococcus spp</i> terhadap antibiotik (n=2).....	69
Tabel 4. 10 Pola kepekaan isolat <i>Escherichia coli</i> terhadap antibiotik (n=13).....	70
Tabel 4.11 Pola kepekaan isolat <i>Klebsiella pneumoniae</i> terhadap antibiotik (n=15)	71
Tabel 4.12 Pola kepekaan isolat <i>Pseudomonas spp</i> terhadap antibiotik (n=11)...	72
Tabel 4.13 Pola kepekaan isolat <i>Salmonella spp</i> terhadap antibiotik (n=4)	73
Tabel 4.14 Pola kepekaan isolat <i>Aeromonas spp</i> terhadap antibiotik (n=5).....	74

Tabel 4.15 Pola kepekaan isolat <i>Sphingomonas paucimobilis</i> terhadap antibiotik (n=5).....	75
Tabel 4.16 Pola kepekaan isolat <i>Acinetobacter baumannii</i> terhadap antibiotik (n=2)	76
Tabel 4.17 Pola kepekaan isolat bakteri Gram negatif lainnya terhadap antibiotik (n=7).....	77

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Jumlah diagnosis kanker anak per tahun di Amerika.....	8
Gambar 2.2 Jumlah diagnosis kanker pada anak di indonesia tahun 2018	9
Gambar 2.3 Alur penilaian risiko infeksi pada demam neutropenia.....	23
Gambar 2.4 Alur pemberian antibiotik pada pasien demam neutropenia	24
Gambar 2.5 Perbedaan sel prokariotik dan eukariotik	29
Gambar 2.6 Sel bakteri prokariotik	30
Gambar 2.7 Perbedaan bakteri Gram negatif dan bakteri Gram positif.....	31
Gambar 2.8 Uji kepekaan antibiotik menggunakan metode disk-diffusion.....	39
Gambar 2.9 Uji kepekaan antibiotik menggunakan metode dilusi	40
Gambar 2.10 Kerangka Teori.....	41
Gambar 3.1 Kerangka Operasional.....	54
Gambar 4.1 Rincian jumlah sampel penelitian.....	56
Gambar 4.2 Prevalensi kejadian demam neutropenia pada pasien anak dengan keganasan di RSMH Palembang	57
Gambar 4.3 Distribusi bakteri berdasarkan pewarnaan Gramnya	61
Gambar 4.4 Persebaran isolat bakteri Gram negatif	62
Gambar 4.5 Persebaran isolat bakteri Gram positif	62
Gambar 4.6 Distribusi persebaran isolat MDR, XDR, PDR terhadap bakteri Gram negatif.....	64
Gambar 4.7 Distribusi persebaran isolat MDR, XDR, PDR terhadap bakteri Gram positif	64
Gambar 4.8 Distribusi patogen ESBL, CRE, MR-CoNS.....	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Pengolahan Data Menggunakan SPSS.....	104
Lampiran 2. Sertifikat Kelayakan Etik.....	114
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya	115
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian RSMH	116
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian RSMH	117
Lampiran 6. Lembar Konsultasi Skripsi	118
Lampiran 7. Surat Persetujuan Sidang Skripsi.....	119
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Plagiasi dengan Turnitin	120

DAFTAR SINGKATAN

ALL	: <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
AML	: <i>Acute Myeloid Leukemia</i>
ANC	: <i>Abosulte Neutrophil Counts</i>
ARV	: <i>AntiRetroViral</i>
CGD	: <i>Chronic Granulomatous Disease</i>
CISNE	: <i>Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia</i>
CLSI	: <i>The Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
CoNS	: <i>Coagulase-Negative Staphylococci</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 2019</i>
CRE	: <i>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ESBL	: <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i>
ECOG PS	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
GST	: <i>Glutathione S-transferase</i>
HFE	: <i>Homeostatic Iron Regulato</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HL	: <i>Hodgkin Limfoma</i>
HLA-DR	: <i>Human Leucocyte Antigen-DR</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
HTLV1	: <i>Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
JIA	: <i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i>
LAD	: <i>Leukocyte Adhesion Deficiency</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MASSC	: <i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i>
MATE	: <i>Multi-Antimicrobial Extrusion Protein</i>
MBL	: <i>Metallo Beta-Lactamase</i>
MDR	: <i>Multidrug Resistant</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitor Concentration</i>

MRSA	: <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
MR-CoNS	: <i>Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci</i>
MTD	: <i>Maximum Tolerance Doses</i>
NARST	: National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand
NHL	: <i>Non Hodgkin Limfoma</i>
PBP	: Protein Binding Penicillin
PDR	: <i>Pandrug Resistant</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
T3SS	: <i>Type III Secretion System</i>
WHO	: <i>World Health Organizaion</i>
XDR	: <i>Extensively drug Resistant</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neutropenia merupakan salah satu komplikasi serius dari kemoterapi pada pasien keganasan.^{1,2} Pasien dengan keganasan memiliki risiko tinggi mengalami infeksi pada periode neutropenia.³ Hal ini dikarenakan rendahnya neutrofil yang ada di dalam tubuh akan menyebabkan terjadinya gangguan dalam mekanisme kekebalan tubuh yang dapat meningkatkan risiko terserang infeksi.¹ Akan tetapi, tidak semua pasien neutropenia akan mengalami infeksi, hanya 30% dari episode neutropenia yang terdokumentasi mengalami infeksi.^{3,4} Salah satu tanda awal dari infeksi ialah demam. Apabila terdapat pasien dengan kondisi neutropenia disertai demam, maka pasien tersebut diduga kuat sedang mengalami proses infeksi, terutama infeksi bakterial.⁵

Satu dari tiga anak-anak dengan pengobatan kanker atau transplantasi sel induk hematopoietik akan mengalami demam neutropenia selama episode neutropenia.⁶ Onset dari demam neutropenia ini biasanya akan terjadi kira-kira satu minggu setelah menjalani kemoterapi sitotoksik.⁷

Menurut data demografi di Vietnam, anak-anak yang terserang demam neutropenia memiliki usia yang terbilang muda. Demam neutropenia yang diamati di dua kelompok usia tercatat bahwa 48% anak dengan demam neutropenia dideteksi pada usia 24 bulan ke bawah. Sebanyak 25,9% merupakan anak dengan usia 12 – 24 bulan dan diikuti oleh anak berusia di bawah 1 tahun sebanyak 22,1%.⁸ Studi yang dilakukan Sjahrudin, *et al* di Surabaya menyatakan bahwa 81,5% anak yang menderita keganasan dengan demam neutropenia terjadi pada pasien usia di bawah 10 tahun dan 18,5% sisanya berada di atas 10 tahun. Sjahrudin juga menyatakan bahwa 87,6% diantaranya merupakan pasien keganasan darah dan 12,4% merupakan pasien dengan tumor padat.⁹ Penelitian yang

dilakukan di RSMH Palembang periode Juli hingga Desember 2018 menyatakan terdapat 19 pasien anak keganasan disertai demam neutropenia yang memiliki usia rerata 99,31 bulan (8 tahun 3 bulan).¹⁰

Dalam 10 tahun terakhir, kejadian kematian akibat demam neutropenia telah mengalami peningkatan secara signifikan. Risiko kematian akan lebih besar apabila terdapat faktor komorbid pada pasien seperti sepsis, pneumonia, dan meningitis.⁹ Dari seluruh pasien pasca kemoterapi yang mengalami demam neutropenia, 5 – 10% diantaranya mengalami kematian walaupun sudah diberikan terapi antimikroba spektrum luas serta terdapat 80% risiko kematian pada pasien tanpa terapi antimikroba.^{9,11}

Studi yang dilakukan di Saudi Arabia mendapati bahwa terdapat 13% kejadian positif demam neutropenia dan sebanyak 5,4% memiliki kultur darah basil Gram negatif serta 5,1% basil Gram positif.¹² Nguyen menemukan data di Vietnam bahwa dari 25 pasien dengan demam neutropenia, 52% diantaranya disebabkan oleh bakteri Gram positif dan 48% sisanya disebabkan oleh bakteri Gram negatif.⁸ Sedangkan studi yang dilakukan Sjahrudin, *et al* di Surabaya menyatakan bahwa sebanyak 43,1% memiliki kultur darah bakteri Gram positif dan 56,9% sisanya memiliki kultur darah bakteri Gram negatif. Bakteri Gram negatif tertinggi yang terdapat di studi ini adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli* sedangkan bakteri Gram positif terbanyak adalah *Staphylococcus hominis* dan *Staphylococcus epidermidis*. Diantara kedua kelompok bakteri tersebut, yang paling sering ditemukan dalam studi ini adalah *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen yang sensitif terhadap antibiotik meropenem sedangkan *Staphylococcus hominis* resisten terhadap klindamisin.⁹ Pada tahun 2014, penelitian mengenai pasien anak keganasan dengan demam neutropenia dilakukan di RSMH Palembang untuk periode Desember 2012 hingga Juli 2013 dan didapatkan 46 episode demam neutropenia dengan hasil sebanyak 16 sampel yang mengalami

bakteremia. Patogen yang mendominasi dalam kultur darah adalah *Staphylococcus sp* dan *Klebsiella pneumoniae*.¹³

Pemilihan terapi antibiotik lini pertama untuk tata laksana demam neutropenia ini masih tidak jelas dan sangat bervariasi tergantung pada antibiotik lokal di masing-masing institusi.¹⁴ Demi mengatasi hal ini, ada baiknya setiap institusi mengenal patogen yang dominan serta pola kepekaannya terhadap antimikroba di tempat masing-masing. Hal ini dikarenakan hasil dari kultur dan sensitivitas tidak langsung tersedia dan masih harus menunggu beberapa hari. Oleh karena itu, data isolat mikroorganisme yang paling banyak ditemui dan sensitivitasnya dapat memberikan pola, serta di hari yang akan datang dapat memberikan kemudahan dalam menatalaksana pasien dengan demam neutropenia.¹⁵ Terapi antibiotik empiris merupakan terapi yang harus dimulai dalam satu jam pertama setelah kecurigaan klinis ditemukan dan harus berlandaskan terhadap pola bakteri serta sensitivitasnya atas antibiotik di rumah sakit setempat.¹⁶ Penggunaan antibiotik dalam waktu yang lama dapat mengubah pola dari patogen dan kepekaannya terhadap antibiotik bahkan dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi.¹⁷

Berdasarkan uraian diatas, karena adanya keberagaman patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia serta data yang ada di RSMH merupakan data terdahulu, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi pola kepekaan antibiotik terhadap patogen penyebab demam neutropenia di RSMH Palembang saat ini dengan tujuan memperbarui data yang sebelumnya sudah ada sehingga dapat meningkatkan potensi kesembuhan pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana spektrum mikrobiologi serta pola kepekaan antibiotik terhadap patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui spektrum mikrobiologi serta pola kepekaan antibiotik terhadap patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi kejadian demam neutropenia pada pasien anak keganasan di RSMH Palembang.
2. Mengetahui karakteristik demografi pasien anak dengan keganasan dan demam neutropenia di RSMH Palembang.
3. Mengetahui distribusi jenis keganasan pada anak dengan demam neutropenia di RSMH Palembang.
4. Mengetahui gambaran hasil kultur darah pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang.
5. Mengetahui distribusi organisme yang menyebabkan bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang.
6. Mengetahui distribusi patogen MDR (*Multidrug Resistant*), XDR (*Extensively Drug Resistant*), PDR (*Pandrug Resistant*), CRE (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae), ESBL (*Extended Spectrum β -Lactamase*), MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*), dan MR-CoNS (*Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci*) pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang.

7. Mengetahui pola kepekaan antibiotik terhadap patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terbaru mengenai spektrum mikrobiologi dan pola kepekaan patogen penyebab bakteremia pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data referensi bagi penelitian lebih lanjut mengenai demam neutropenia pada pasien anak disertai keganasan.

1.4.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana

Hasil dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi acuan data yang dapat membantu klinisi dalam memilih antibiotik terhadap pasien anak keganasan disertai demam neutropenia di RSMH Palembang.

1.4.3 Manfaat Masyarakat

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan peningkatan potensi kesembuhan pasien anak yang terdiagnosis demam neutropenia dengan keganasan.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai patogen dan kepekaan antibiotik pada pasien anak keganasan disertai demam neutropenia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gupta A. Management of Chemotherapy Induced Neutropenia – an Unmet Clinical Need. *Am J Biomed Sci Res.* 10 Agustus 2019;4(5):313–8.
2. Sapkota B, Shrestha R, Chapagai S, Shakya DK, Bista P. Validation of risk of chemotherapy-induced neutropenia: Experience from oncology hospital of Nepal. *Cancer Manag Res.* 2020;12:3751–8.
3. O JC, Marcelin JR, Abu Saleh OM, Barwise AK, Odean PM, Rivera CG, dkk. Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population. *Journal of Oncology Practices* [Internet]. 2019;15(9):843–8. Tersedia pada: <https://doi.org/10.>
4. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *Pharmacy & Therapeutic.* April 2018;43(4):228–32.
5. Cancers Research UK. Symptoms of infections and where infections commonly start. *Cancers Research UK.* 2023.
6. Kara SS, Tezer H, Polat M, Cura Yayla BC, Bedir Demirdağ T, Okur A, dkk. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci.* 2019;49(4):1198–205.
7. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 2019;15(1):19–24.
8. Nguyen SN, Vu LT, Vu Q Van, Tran TT, Dinh VTT. Clinical Epidemiology Characteristics and Etiology of Febrile Neutropenia in Children: Analysis of 421 Cases. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2022;14(3):245–52.
9. Sjahrudin DD, Husada D, Ugrasena IDG. Microbiological profile and antibiotic susceptibility pattern in children with malignancy and febrile neutropenia. *Int J Health Sci (Qassim).* 27 April 2022;6(S1):7866–80.

10. Liana P, Larasati V, Yakub KM, Agustin B. Korelasi Hitung Leukosit dan Neutrofil dengan kadar Neutrophil Extracellular Traps (NETs) pada Pasien Keganasan dengan Demam Neutropenis. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 12 April 2023;2(2):76–82.
11. Çeken S, Gedik H, Iskender G, Demirelli M, Mert D, Toros GY, dkk. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(8):886–92.
12. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, dkk. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health*. 2019;12(3):364–6.
13. William A, Purnamasari R, Iriani Y, Theodorus. Perbandingan Efektivitas Kombinasi Ceftazidime + Amikasin dan Ceftazidime sebagai Antibiotik Empiris Demam Neutropenia pada Keganasan. *Sari Pediatri*. Desember 2014;16(4):241–7.
14. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *Journal Pediatric Hematology Oncology* [Internet]. 2020;42(6):445–51. Tersedia pada: www.jphe-online.com
15. Nursyirwan SR, Windiastuti E. Kejadian Demam Neutropenia pada Anak dengan Keganasan. *Sari Pediatri*. 4 Desember 2017;19(4):220–5.
16. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. *Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;11(1):1–19.
17. Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba RSUD Dr. Saiful Anwar. *Paduan Umum Penggunaan Antimikroba*. Malang: Pemerintah Provinsi Jawa Timur; 2016.

18. P2PTM Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Penemuan Dini Kanker Pada Anak. Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular . November 2011;
19. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Saku Deteksi Dini Kanker Pada Anak Kemenkes 2018. Jakarta: Kemenkes; 2018.
20. World Health Organization (WHO). WHO Global Initiative for Childhood Cancer Increasing access, advancing quality, saving lives. Geneva: World Health Organization; 2021.
21. Marcdante KJ, Kliegman RM. Nelson Essentials of Pediatrics. Vol. 8. Philadelphia: Elsevier; 2019.
22. Endang W, et all. Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
23. Pan American Health Organization. Early Diagnosis of Childhood Cancer [Internet]. Washington, D.C.: PAHO HQ Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014. Tersedia pada: www.paho.org/publications/copyright-forms
24. American Cancer Society. Number of Childhood Cancer Diagnosed per Year. 2019.
25. World Health Organization. Childhood Cancer New Cases in Indonesia. 2019.
26. NCCR cancer statistics. Number of childhood cancer Years 2015-2019, Ages 1-18. 2020.
27. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta; 2019.
28. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology . 7 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
29. Chambers JB, Mansi J. Complications of cancer. Dalam: Acute Medicine: A Practical Guide to the Management of Medical Emergencies. 5 ed. John Wiley & Sons Ltd; 2018. hlm. 605–11.
30. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, dkk. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults

- Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 10 Mei 2018;36(14):1443–53. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
31. Todd KH, Thomas CR, Kumar A. *Oncologic Emergency Medicine: Principles and Practice*. 2 ed. Switzerland: Springer; 2021.
 32. Kenyon M, Babic A. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. London; 2017. 259 hlm.
 33. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on febrile neutropenia in pediatric oncological patients undergoing chemotherapy. Vol. 8, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 2021.
 34. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, Doosti M, Amid N. Bacterial spectrum and antimicrobial resistance pattern in cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(5):1471–4.
 35. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Pediatric and Child Health*. 2019;30(3):93–7.
 36. Gede Budiana IN, Febiani M. Febrile Neutropenia pada Pasien Pasca-kemoterapi. *Indonesian Journal of Cancer*. 14 Juni 2017;11(2):77–82.
 37. Netter FH. *Netter’s Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2022.
 38. Lynne Strasfeld M. Febrile neutropenia Straight to the point of care. Dalam: *Febrile Neutropenia*. BMJ Best Practice; 2022.
 39. Baluch A, Shewayish S. Neutropenic Fever. *Infections in Neutropenic Cancer Patients*. 11 Agustus 2019;105–17.
 40. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. *Febrile Neutropenia*. StatPearls. 2023.
 41. Firmansyah R, Khambri D, Edison E, Rofinda ZD. KEJADIAN DEMAM NEUTROPENIA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA

- YANG MENDAPAT KEMOTERAPI. *Majalah Kedokteran Andalas*. 21 Maret 2015;38(1):12–9.
42. Tjønnfjord SKV, Ali MM, Tjønnfjord GE. Chronic neutropenia in adults. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 13 Juni 2023;143(9).
 43. Wibisono EA, Wiliyanto O. Adjuvant chemotherapy-associated febrile neutropenia in a patient with breast malignancy: A case report. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 31 Agustus 2020;11(2):214–8.
 44. Dale DC. Neutropenia (Agranulocytosis; Granulocytopenia). *MSD Manual Professional Edition*. 2023;1–11.
 45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prevention and treatment of cancer-related infections [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2022 [dikutip 27 Juni 2023]. Tersedia pada: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
 46. Miall L, Rudolf M, Smith D. *Paediatrics at a Glance*. Vol. 4. Oxford: Wiley Blackwell; 2016.
 47. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, dkk. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. September 2016;27:v111–8.
 48. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Nelson W. *Nelson Textbook of Pediatric*. 21 ed. Vol. 1–5. Philadelphia: Elsevier; 2020.
 49. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, Ltd.; 2013.
 50. Kaye KS, Belley A, Barth P, Lahlou O, Knechtel P, Motta P, dkk. Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With

- Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 Oktober 2022;328(13):1304–14.
51. Ram R, Halavy Y, Amit O, Paran Y, Katchman E, Yachini B, dkk. Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 28 September 2018;67(8):1153–60.
 52. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Amsterdam; 2019 Mar.
 53. Sastry J. Management of neutropenia & fever: antibiotic policy. NHSGGC Paediatrics for Health Professionals. 1 November 2021;
 54. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: Epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. Vol. 13, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2015. hlm. 1073–88.
 55. Bush LM, Schmidt CE. Bacteremia. *Merck Manuals Professional Edition* [Internet]. September 2022; Tersedia pada: https://www-merckmanuals-com.translate.goog/professional/infectiou...ease/bacteremia?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc#
 56. Wakabayashi T, Iwata H. Outcome, diagnosis, and microbiological profile comparison of community- and hospital-acquired bacteremia: A retrospective cohort study. *J Gen Fam Med*. 1 November 2021;22(6):327–33.
 57. Murray PR. *Medical Microbiology*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
 58. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbin's Basic Pathology*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
 59. Sherris JC, Ryan KJ. *Sherris and Ryan's Medical Microbiology*. 8 ed. New York: McGraw Hill; 2022.
 60. Harvey RA, Fisher BD, Cornelissen CN. *Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

61. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia. Dalam: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022.
62. Perez P, Patiño J, Estacio M, Pino J, Manzi E, Medina D. Bacteremia in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther.* 1 Januari 2020;42(1):5–11.
63. Chanda W, Manyepa M, Chikwanda E, Daka V, Chileshe J, Tembo M, dkk. Evaluation of antibiotic susceptibility patterns of pathogens isolated from routine laboratory specimens at Ndola Teaching Hospital: A retrospective study. *PLoS One.* 1 Desember 2019;14(12).
64. Zven SE, Susi A, Mitre E, Nylund CM. Association between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatr.* 1 Februari 2020;174(2):199–200.
65. Nassar MSM, Hazzah WA, Bakr WMK. Evaluation of antibiotic susceptibility test results: How guilty a laboratory could be? *Journal of the Egyptian Public Health Association.* 2019;94(1):1–5.
66. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, dkk. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18(3):268–81.
67. Centers for Disease Control and Prevention. CRE Technical Information. 2019 Nov.
68. Biutifasari V. Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL). *Oceana Biomedicina Journal.* 5 Januari 2018;1(1):3.
69. Centers for Disease Control and Prevention. MRSA in Healthcare Settings. 2019 Feb.
70. Siciliano V, Passerotto RA, Chiuchiarelli M, Leanza GM, Ojetti V. Difficult-to-Treat Pathogens: A Review on the Management of Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Life.* 4 Mei 2023;13(5):1126.

71. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use Questions and Answers. 2021 Okt.
72. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Vol. 51, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2019. hlm. 72–80.
73. Riedel S, Morse SA, Mietzner TA, Miller S. Jawetz, Melnick & Adelberg's *Medical Microbiology*. 28 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
74. Williams K, Thomson D, Seto I, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Curtis S, dkk. Standard 6: Age Groups for Pediatric Trials. *Pediatric Official Journal of The American Academy of Pediatrics*. 2012;129.
75. Aryani Perwitasari D, Andalusia R, Aisyi M, Dahlan A, Sakit Kanker Dharmais Jakarta R. Pengaruh Kemoterapi Pada Pasien Pediatri Leukimia Limfoblastik Akut Dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. *Jurnal Pharmascience [Internet]*. 2017;04(01):11–7. Tersedia pada: <http://jps.unlam.ac.id/>
76. Lekshminarayanan A, Bhatt P, Linga VG, Chaudhari R, Zhu B, Dave M, dkk. National Trends in Hospitalization for Fever and Neutropenia in Children with Cancer, 2007-2014. *Journal of Pediatrics*. 1 November 2018;202:231-237.e3.
77. Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, Yantri L, Erginöz E, Apak H, dkk. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: Single center experience. *Turk Pediatri Ars*. 1 Juni 2016;51(2):79–86.
78. Departement of Health. *Cancer in children*. Better Health Channel. 2015.
79. Dwi M, Setiawan P, Suega K. GAMBARAN KARAKTERISTIK PASIEN DEMAM NEUTROPENIA DI RSUP SANGLAH PERIODE JANUARI-OKTOBER 2014. *E-Journal Medika Udayana*. 2015;4(2).

80. Adrieanta, Windiastuti E, Handryastuti S. Etiologi Demam Neutropenia pada Anak dengan Rondinelli. *Sari Pediatri*. 2014;16(4):229–35.
81. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2021;34(2). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1128/CMR>
82. Garrido MM, Garrido RQ, Cunha TN, Ehrlich S, Martins IS. Comparison of epidemiological, clinical and microbiological characteristics of bloodstream infection in children with solid tumours and haematological malignancies. *Epidemiol Infect*. 8 November 2019;147:e298.
83. Eltwisy HO, Twisy HO, Hafez MHR, Sayed IM, El-Mokhtar MA. Clinical Infections, Antibiotic Resistance, and Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*. Vol. 10, *Microorganisms*. MDPI; 2022.
84. Mendoza-Olazarán S, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Llaca-Díaz J, Flores-Treviño S, González-González GM, dkk. Microbiological and Molecular Characterization of *Staphylococcus hominis* Isolates from Blood. *PLoS One*. 9 April 2013;8(4).
85. Obeng-Nkrumah N, Labi AK, Acquah ME, Donkor ES. Bloodstream infections in patients with malignancies: Implications for antibiotic treatment in a Ghanaian tertiary setting. *BMC Res Notes*. 1 Desember 2015;8(1).
86. Asante J, Hetsa BA, Amoako DG, Abia ALK, Bester LA, Essack SY. Multidrug-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from bloodstream in the umgungundlovu district of kwazulu-natal province in south africa: Emerging pathogens. *Antibiotics*. 1 Februari 2021;10(2):1–11.
87. Nagvekar V, Sawant S, Amey S. Prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria cases at admission in a multispeciality hospital. *J Glob Antimicrob Resist*. 1 September 2020;22:457–61.

88. Worku M, Belay G, Tigabu A. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns in cancer patients. *PLoS One*. 1 April 2022;17(4 April).
89. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. *J Pathog*. 2016;2016:1–5.
90. Tosi M, Roat E, De Biasi S, Munari E, Venturelli S, Coloretti I, dkk. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*. Desember 2018;2:103–103.
91. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, dkk. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog*. 29 Maret 2021;2021:1–9.
92. National Antimicrobial Resistance Surveillance T (NARST). Percentage of Susceptible Organisms Isolated from All Specimen, 33 Hospitals. Thailand; 2019.
93. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram-positive bacterial infections in patients with cancer. Vol. 53, *Leukemia and Lymphoma*. 2012. hlm. 8–18.
94. Gedik H, Simsek F, Yildirmak T, Kanturk A, Arica D, Aydin D, dkk. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal – cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag*. September 2014;743.
95. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. Vol. 7, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2016. hlm. 280–97.
96. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Antibacterial prodrugs to overcome bacterial resistance. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.
97. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.

98. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33 ed. CLSI Supplement M100, Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.; 2023.
99. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E, Sholeh M, dkk. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2022;41:1003–22. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
100. Kim DH, Kim JH. Efficacy of Tigecycline and Linezolid Against Pan-Drug-Resistant Bacteria Isolated From Companion Dogs in South Korea. *Front Vet Sci*. 6 Agustus 2021;8.
101. Gitau W, Masika M, Musyoki M, Museve B, Mutwiri T. Antimicrobial susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* isolates from clinical specimens at Kenyatta National Hospital. *BMC Res Notes*. 3 April 2018;11(1).
102. Bialvaei AZ, Rahbar M, Yousefi M, Asgharzadeh M, Kafil HS. Linezolid: A promising option in the treatment of Gram-positives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 Februari 2017;72(2):354–64.
103. Huda M. Resistensi Bakteri Gram Negatif Terhadap Antibiotik Di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Lampung Tahun 2012-2014. *Jurnal Analisis Kesehatan*. 2016;5(1).
104. Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. Vol. 6, *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2019. hlm. 109–19.
105. Li M, Liu Q, Teng Y, Ou L, Xi Y, Chen S, dkk. The resistance mechanism of *Escherichia coli* induced by ampicillin in laboratory. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2853–63.

106. Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Vol. 45, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2018. hlm. 131–9.
107. Khare V, Gupta P, Haider F, Begum R. Study on MICs of tigecycline in clinical isolates of carbapenem resistant enterobacteriaceae (CRE) at a tertiary care centre in North India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 1 Maret 2017;11(3):DC18–21.
108. Squires RA, Postier RG. Tigecycline for the treatment of infections due to resistant Gram-positive organisms. *Expert Opin Investig Drugs*. Februari 2006;15(2):155–62.
109. Sulviana AW, Puspawati N, Rukmana RM. Identifikasi *Pseudomonas aeruginosa* dan Uji Sensitivitas terhadap Antibiotik dari Sampel Pus Infeksi Luka Operasi di RSUD Dr. Moewardi. *Biomedika*. 2017;10(2).