

ADMINISTRATION OF ANTIBIOTICS IN NEONATORY SEPSIS

PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA SEPSIS NEONATORUM

Ariadne Hapsari^{1*}, Kamal Wijayana²

¹*Departemen Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

²*Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman
Jl. Dr. Gumberg No.1, Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

ABSTRACT

Neonatal sepsis is still an unsolved problem in newborn baby services and care. In developing countries, almost the majority of newborn baby treated are related to sepsis. The same thing was found in developed countries in babies treated in newborn baby intensive care units. In addition to morbidity. High mortality was also found in BBL sepsis sufferers. Neonatal sepsis is a clinical syndrome of systemic disease accompanied by bacteremia that occurs in the first 28 days of life. Bacterial, viral or fungal invasion into the blood before or after birth can spread to other organs/systems causing meningitis, pneumonia, osteomyelitis and pyelonephritis. Patient treatment usually involves giving a combination of antibiotics which aims to expand the range of pathogenic microorganisms that the patient may be suffering from. It is hoped that the combination of antibiotics will have good sensitivity to both Gram-positive and Gram-negative germs. Depending on the pattern and resistance of germs in each hospital, usually the antibiotics chosen are the ampicillin/ cloxacillin/ vancomycin group and the aminoglycoside/cephalosporin group. The length of treatment depends on the type of germ causing it. In patients with gram-positive bacteria, antibiotics are recommended for 10-14 days, while for patients with gram-negative bacteria, treatment can be continued for 2-3 weeks.

Key words: *Antibiotics, Neonatal sepsis, newborn babies*

ABSTRAK

Sepsis neonatal masih merupakan masalah yang belum dapat terpecahkan dalam pelayanan dan perawatan BBL. Di negara berkembang, hampir sebagian besar BBL yang dirawat mempunyai kaitan dengan masalah sepsis. Hal yang sama ditemukan di negara maju pada bayi yang dirawat di unit perawatan intensif bayi baru lahir. Di samping morbiditas, mortalitas yang tinggi ditemukan pula pada penderita sepsis pada bayi baru lahir. Sepsis neonatal adalah sindrom klinis penyakit sistemik disertai bakteremia yang terjadi pada 28 hari pertama kehidupan. Invasi bakteri, virus atau jamur ke dalam darah sebelum atau sesudah kelahiran dapat menyebar ke organ/sistem lain yang menyebabkan meningitis, pneumonia, osteomielitis, dan pielonefritis. Pemberian pengobatan pasien biasanya dengan memberikan antibiotik kombinasi yang bertujuan untuk memperluas cakupan mikroorganisme patogen yang mungkin diderita pasien. Diupayakan kombinasi antibiotik tersebut mempunyai sensitifitas yang baik terhadap kuman Gram positif ataupun Gram

negatif. Tergantung pola dan resistensi kuman di masing-masing Rumah sakit biasanya antibiotik yang dipilih adalah golongan ampisilin/ kloksasilin/ vankomisin dan golongan aminoglikosid/ sefalosporin. Lamanya pengobatan sangat tergantung kepada jenis kuman penyebab. Pada penderita yang disebabkan oleh kuman Gram Positif, pemberian antibiotik dianjurkan selama 10-14 hari, sedangkan penderita dengan kuman Gram negatif pengobatan dapat diteruskan sampai 2-3 minggu.

Kata kunci: Antibiotik, Sepsis neonatorum, bayi baru lahir

Penulis korespondensi:

Ariadne Hapsari
Departemen Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman
Alamat: Jalan Dr. Gumbung No.1, Purwokerto Timur, Jateng
Email: Ariadne.hapsari@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Sepsis pada BBL (sepsis neonatal) masih merupakan masalah yang belum dapat terpecahkan dalam pelayanan dan perawatan BBL. Di negara berkembang, hampir sebagian besar BBL yang dirawat mempunyai kaitan dengan masalah sepsis. Hal yang sama ditemukan di negara maju pada bayi yang dirawat di unit perawatan intensif BBL. Di samping morbiditas, mortalitas yang tinggi ditemukan pula pada penderita sepsis BBL. Dalam laporan WHO yang dikutip Child Health Research Project Special Report Reducing perinatal and neonatal mortality (1999) dikemukakan bahwa 42% kematian BBL terjadi karena berbagai bentuk infeksi seperti infeksi saluran pernafasan, tetanus neonatorum, sepsis dan infeksi gastrointestinal. Di samping Tetanus neonatorum, case fatality rate yang tinggi ditemukan pada sepsis neonatal. Hal ini terjadi karena banyak faktor risiko infeksi pada masa perinatal yang belum dapat dicegah dan ditanggulangi.

Angka kejadian/insidens sepsis di negara yang sedang berkembang masih cukup tinggi (1.818/1000) dibanding dengan negara maju (1-5 pasien / 1000 kelahiran) Pada bayi laki-laki risiko sepsis 2 kali lebih besar dari bayi perempuan. Kejadian sepsis juga meningkat pada BKB dan BBLR. Pada bayi berat lahir amat rendah (<1000 g) kejadian sepsis terjadi pada 26 perseribu kelahiran dan keadaan ini berbeda bermakna dengan bayi berat lahir antara 1000-2000 g yang angka kejadiannya antara 8-9 perseribu kelahiran Demikian pula risiko kematian BBLR penderita sepsis lebih tinggi bila dibandingkan dengan bayi cukup bulan.

Secara Nasional kejadian/insidensi sepsis neonatal belum ada. Laporan angka kejadian di Rumah Sakit menunjukkan jauh lebih tinggi khususnya bila Rumah Sakit tersebut merupakan tempat rujukan. Di RS Cipto Mangunkusumo misalnya, angka kejadian sepsis neonatal memperlihatkan angka yang tinggi dan mencapai 13.7% sedangkan angka kematian mencapai 14%.

Walaupun infeksi bakterial berperan penting dalam sepsis neonatal, tetapi infeksi virus tetap perlu dipertimbangkan. Dari pengumpulan data selama 5 tahun terakhir, Shattuck (1992) melaporkan bahwa selain infeksi bakteri, infeksi virus khususnya enterovirus berperan pula sebagai penyebab sepsis/meningitis neonatal. Pada topik ini, sepsis neonatal yang dibahas adalah yang disebabkan oleh bakteri.

Dari tahun ke tahun insiden sepsis tidak banyak mengalami perbaikan, sebaliknya angka kematian memperlihatkan perbaikan yang bermakna. Di Inggris, angka kematian sepsis neonatal pada tahun 1985-1987 (25-30%) menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan tahun 1996-1997 (menjadi 10%). Hal ini terjadi karena kemajuan teknologi kedokteran serta penemuan berbagai macam antibiotika baru. Perbaikan angka kematian ini tidak disertai dengan perubahan insidens sepsis pada waktu tersebut.

Dalam 5-10 tahun terakhir ini terdapat informasi baru mengenai patogenesis sepsis. Informasi ini memberikan juga cakrawala baru dalam pencegahan dan manajemen bayi. Beberapa studi melaporkan cara diagnosis dan tata laksana sepsis yang lebih efisien dan efektif pada bayi yang berisiko. Cara terakhir ini membutuhkan teknologi kedokteran yang lebih canggih dan mahal yang mungkin belum dapat terjangkau untuk negara berkembang.

PEMBAHASAN

Sepsis Neonatorum

Definisi

Sepsis merupakan respons sistemik pejamu terhadap infeksi saat patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi (Kemenkes, 2017). Sepsis neonatal adalah sindrom klinis penyakit sistemik disertai bakteremia yang terjadi pada 28 hari pertama kehidupan. Invasi bakteri, virus atau jamur ke dalam darah sebelum atau sesudah kelahiran dapat menyebar ke organ/sistem lain yang menyebabkan meningitis, pneumonia, osteomielitis, dan pielonefritis (UNICEF, 2018). Keadaan ini sering terjadi pada bayi berisiko misalnya pada BKB, BBLR, bayi dengan sindrom gangguan napas atau bayi yang lahir dari ibu berisiko (IDAI, 2012). Menurut The American College of Chest Physicians (ACCP) dan The Society for Critical Care Medicine (SCCM) sepsis neonatorum didefinisikan sebagai terduga infeksi atau infeksi yang telah terbukti, ditambah dengan dua atau lebih kriteria Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) yang ditandai dengan demam, takikardia, takipnea, dan leukositosis yang terjadi pada bayi berusia kurang dari 28 hari (Davis et al., 2017). Sedangkan menurut Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, sepsis didefinisikan sebagai munculnya infeksi bersamaan dengan manifestasi infeksi sistemik (Dellinger et al., 2013). Definisi lainnya menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) sepsis neonatorum merupakan infeksi aliran darah yang bersifat invasif dan ditandai dengan ditemukannya bakteri dalam cairan tubuh seperti darah, cairan sumsum tulang atau air kemih (Simanjuntak et al., 2022).

Dalam praktik klinis, sering terjadi kendala pada aspek diagnosis sepsis. Hasil kultur darah baru bisa didapatkan klinisi setelah beberapa hari perawatan, sedangkan terapi empirik antimikroba perlu segera diberikan. Kultur hanya menunjukkan hasil positif pada 30-50% sampel (Kemenkes, 2017). Perjalanan penyakit sepsis bisa cepat sehingga seringkali tidak terpantau tanpa pengobatan yang memadai sehingga neonatus dapat meninggal dalam waktu 24 hingga 48 hari. Manifestasi klinis sepsis neonatal tidak spesifik, terkadang gejalanya tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi (Febriyanti dan Sirait, 2018).

Epidemiologi

Angka kejadian sepsis neonatal adalah 1-10 per 1000 kelahiran hidup, dan mencapai 13-27 per 1000 kelahiran hidup pada bayi dengan berat <1500 gram. Angka kematian 13-50%, terutama pada bayi premature (5-10 kali kejadian pada neonatus cukup bulan) dan neonatus dengan penyakit berat dini. Infeksi nosokomial pada bayi berat lahir sangat rendah, merupakan penyebab utama tingginya kematian pada umur setelah 5 hari kehidupan (Pusponegoro, 2016). Insiden sepsis lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi <1 tahun dibandingkan dengan usia >1-18 tahun (9,7 versus 0,23 kasus per 1000 anak). Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas (36-42%), bakteremia, dan infeksi saluran kemih (IDAI, 2016).

Etiologi

Pola kuman penyebab sepsis tidak selalu sama antara satu rumah sakit dengan rumah sakit yang lain. Perbedaan tersebut terdapat pula antar suatu negara dengan negara lain. Perbedaan pola kuman ini akan berdampak terhadap pemilihan antibiotik yang dipergunakan pada pasien. Perbedaan pola kuman mempunyai kaitan pula dengan prognosis serta komplikasi jangka panjang yang mungkin diderita BBL. Penderita sepsis yang disebabkan kuman *Streptokokus* Grup B ternyata mempunyai angka kematian yang lebih rendah dibandingkan penderita yang disebabkan kuman Gram negative. Hampir sebagian besar kuman penyebab di negara berkembang adalah kuman Gram negatif berupa kuman enterik seperti *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp dan *Coli* sp. Sedangkan di Amerika Utara dan Eropa Barat 40% penderita terutama disebabkan oleh *Streptokokus* grup B (IDAI, 2012).

Sepsis disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi. Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relative tinggi. Organ tersering yang merupakan infeksi primer, adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen (IDAI, 2016). Mikroorganisme patogen penyebab sepsis yaitu (Garna dan Nataprawira, 2014): Bakteri gram-positif (*Streptokokus* grup B/ penyebab paling sering, *Stafilokokus* koagulase/ penyebab utama bakteremia nosokomial, *Streptokokus* bukan grup B), Bakteri gram-negatif (*Escherichia coli* K1: penyebab nomor dua terbanyak, *Listeria monocytogenes*, *H. influenza*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Salmonella*, Bakteri anaerob, *Gardnerella vaginalis*).

Penyebab terbesar sepsis adalah bakteri Gram negatif (60-70% kasus). *Staphylococci*, *pneumococci*, *streptococci*, dan bakteri Gram positif lain lebih jarang menimbulkan sepsis dengan angka kejadian antara 20-40% dari seluruh angka kejadian sepsis. Jamur oportunistik, virus, atau protozoa juga dilaporkan dapat menimbulkan sepsis dengan kekerapan lebih jarang (Kemenkes, 2017).

Terdapatnya lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin glikoprotein yang merupakan komponen utama dari membran terluar bakteri gram negative berpengaruh terhadap stimulasi pengeluaran mediator proinflamasi, kemudian menyebabkan terjadi inflamasi sistemik dan jaringan. Peptidoglikan merupakan komponen dinding sel kuman dilaporkan juga dapat menstimulasi pelepasan sitokin, juga berperan penting dalam proses agregasi trombosit (Kemenkes, 2017).

Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (IDAI, 2016): Bayi dan anak di komunitas (*Streptococcus*

pneumonia merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasive, *Neisseria meningitides*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptokokus* grup A, *Haemophilus influenzae* tipe B, *Bordetella pertussis*), Bayi dan anak di rumah sakit (Sesuai pola kuman di rumah sakit, Coagulase-negative *Staphylococcus*, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Organisme gram negatif: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E.coli*, dan *Acinetobacter* sp)

Klasifikasi

Sepsis neonatal biasanya dibagi dalam dua kelompok yaitu Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD) dan Sepsis Neonatorum Awitan Lanjut (SNAL) (Sarosa et al., 2014) :
Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD)

Kelainan ditemukan pada hari-hari pertama kehidupan (umur dibawah 3 hari). Infeksi terjadi secara vertikal karena penyakit ibu atau infeksi yang diderita ibu selama persalinan atau kelahiran.

Sepsis Neonatorum Awitan Lambat (SNAL)

Terjadi disebabkan mikroorganisme yang berasal dari lingkungan di sekitar bayi setelah hari ke-3 lahir atau lebih sering terjadi di atas 1 minggu. Proses infeksi semacam ini disebut juga infeksi dengan transmisi horizontal dan termasuk didalamnya ada infeksi nosokomial.

Selain perbedaan waktu paparan kuman, kedua bentuk infeksi juga berbeda jenis kuman penyebab infeksi. (Sarosa et al., 2014). Bakteri pathogen penyebab sepsis dapat dibedakan sebagai berikut (Yunanto, 2013): Sepsis awitan dini (*Streptokokus* grup B, Gram negative enteric, *Enterococcus* sp., *Stafilokokus* koagulase negatif), Sepsis awitan lambat (*Stafilokokus* koagulase negatif, *Stafilokokus aureus* (MRSA), Gram negative enteric, *Streptokokus* grup B)

Faktor Risiko

Pada sepsis awitan dini faktor risiko dikelompokkan menjadi (IDAI, 2012): Faktor ibu (Persalinan dan kelahiran kurang bulan, Ketuban pecah lebih dari 18-24 jam, Chorioamnionitis, Persalinan dengan tindakan, Demam pada ibu (>38,4 C), infeksi saluran kencing pada ibu, Faktor sosial ekonomi dan gizi ibu), Faktor bayi (Asfiksia perinatal, Berat lahir rendah, Bayi kurang bulan, Prosedur invasive, Kelainan bawaan).

Pada pasien awitan lambat, infeksi terjadi karena sumber infeksi yang berasal dari lingkungan tempat perawatan pasien. Keadaan ini sering ditemukan pada bayi yang dirawat di ruang intensif BBL, bayi kurang bulan yang mengalami lama rawat, nutrisi parenteral yang berlaru-larut, infeksi yang bersumber dari alat perawatan bayi, infeksi nosokomial atau infeksi silang dari bayi lain atau dari tenaga medik yang merawat bayi (IDAI, 2012).

Faktor risiko awitan dini maupun awitan lambat ini walaupun tidak selalu berakhir dengan infeksi, harus tetap mendapatkan perhatian khusus terutama bila disertai gejala klinis. Hal ini akan meningkatkan identifikasi dini dan tata laksana yang lebih efektif pada sepsis neonatal sehingga dapat memperbaiki mortalitas dan morbiditas pasien (IDAI, 2012).

Lemahnya pertahanan tubuh pada bayi kurang bulan atau pada bayi cukup bulan risiko tinggi disebabkan oleh (Pusponegoro, 2016): Sistem Imunitas Seluler, yaitu sel polimorfonuklear mempunyai kemampuan kemotaksis terbatas, menurunnya mobilisasi reseptor permukaan sel, kemampuan bakterisidal yang amat terbatas, dan fagositosis normal. Semua komponen komplemen kurang, terutama pada bayi kurang bulan juga, disertai kurangnya produksi zat kemotaktik opsonin. Sel limfosit T yang berfungsi dalam imunitas seluler telah normal pada gestasi muda, tetapi belum dapat memberikan respons terhadap

antigen asing yang spesifik, hal ini menyebabkan bayi rentan terhadap infeksi jamur dan virus, meningkatnya jumlah sel T supresor, dapat mengurangi produksi antibodi sewaktu antenatal. Sel limfosit B dalam makrofag membelah menjadi sel memori atau menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

Sistem Imunitas Humoral, yaitu kadar IgG pada neonatus tergantung dari transport aktif melalui plasenta oleh karena semua tipe IgG dari ibu dapat ditransport ke janin sedangkan IgM, IgA dan IgE tidak melalui plasenta, karena itu pada neonatus jumlahnya kurang. Antibodi yang ditransfer ke janin, akan menjadi pelindung terhadap infeksi spesifik yang pernah diderita ibu sebelumnya. Secara kuantitatif, jumlah IgG jelas kurang pada bayi berat lahir sangat rendah, karena sebagian besar IgG ditransfer melalui plasenta sesudah 32 minggu kehamilan; maka jumlah IgG pada bayi kurang bulan sangat rendah dibanding bayi cukup bulan. Jumlah ini berkurang pada beberapa bulan pertama sesudah lahir, keadaan ini disebut hipoimmunoglobulinemia fisiologis pascanatal. Hal inilah yang merupakan faktor risiko terjadinya infeksi nosokomial pada masa neonatal, terutama untuk bayi berat lahir sangat rendah atau bayi kurang bulan.

Patofisiologi

Sepsis dini

Terjadi pada 0-3 hari pertama, tanda distress pernapasan lebih mencolok, organisme penyebab penyakit didapat dari intra partum, atau melalui saluran genital ibu. Pada keadaan ini kolonisasi patogen terjadi pada periode perinatal (Kardana, 2011). Selama dalam kandungan janin relatif aman terhadap kontaminasi kuman karena terlindung oleh berbagai organ tubuh seperti plasenta, selaput amnion, khorion, dan beberapa faktor anti infeksi pada cairan amnion. Walaupun demikian kemungkinan kontaminasi kuman dapat timbul melalui berbagai jalan yaitu (IDAI, 2012): 1) Infeksi kuman, parasit atau virus yang diderita ibu dapat mencapai janin melalui aliran darah menembus barier plasenta dan masuk sirkulasi janin. Keadaan ini ditemukan pada infeksi TORCH, *Triponema pallidum* atau *Listeria* dll, 2) Prosedur obstetri yang kurang memperhatikan faktor aseptik/antiseptik misalnya saat pengambilan contoh darah janin, bahan villi khorion atau amniosentesis. Paparan kuman pada cairan amnion saat prosedur dilakukan akan menimbulkan amnionitis dan pada akhirnya terjadi kontaminasi kuman pada janin, 3) Pada saat ketuban pecah, paparan kuman yang berasal dari vagina akan lebih berperan dalam infeksi janin. Kejadian kontaminasi kuman pada bayi yang belum lahir akan meningkat apabila ketuban telah pecah lebih dari 18-24 jam.

Dengan pecahnya selaput ketuban, mikroorganisme dalam flora vagina atau bakteri patogen lainnya secara ascendens dapat mencapai cairan amnion dan janin. Hal ini memungkinkan terjadinya khorioamnionitis atau cairan amnion yang telah terinfeksi kemudian teraspirasi oleh janin atau neonatus, yang kemudian berperan sebagai penyebab kelainan pernapasan. Adanya vernix atau mekoneum merusak peran alami bakteriostatik cairan amnion. Akhirnya bayi dapat terpapar flora vagina waktu melalui jalan lahir. Kolonisasi terutama terjadi pada kulit, nasofaring, orofaring, konjungtiva, dan tali pusat. Trauma pada permukaan ini mempercepat proses infeksi.

Sepsis Lambat

Umumnya terjadi setelah bayi berumur 4 hari atau lebih. Sepsis lambat sangat mudah menjadi berat, tersering menjadi meningitis. Setelah lahir, kontaminasi kuman terjadi dari

lingkungan bayi baik karena infeksi silang ataupun karena alat-alat yang digunakan bayi, bayi yang mendapat prosedur neonatal invasif seperti kateterisasi umbilikus, bayi dalam ventilator, kurang memperhatikan tindakan/anti sepsis, rawat inap yang terlalu lama dan hunian terlalu padat, dll (IDAI, 2012). Di sini transmisi horizontal memegang peran. Insiden sepsis lambat sekitar 5-25%, sedangkan mortalitas 10-20% namun pada bayi kurang bulan mempunyai risiko lebih mudah terinfeksi, disebabkan penyakit utama dan imunitas yang imatur (Kardana, 2011).

Bila paparan kuman pada kedua kelompok ini berlanjut dan memasuki aliran darah maka akan terjadi respons tubuh yang berupaya untuk mengeluarkan kuman dari tubuh. Berbagai reaksi tubuh yang terjadi akan memperlihatkan pula bermacam gambaran gejala klinis pada pasien. Tergantung dari perjalanan penyakit, gambaran klinis yang terlihat akan berbeda, karenanya penatalaksanaan penderita selain pemberian antibiotik, harus memperhatikan pula gangguan fungsi organ yang timbul akibat beratnya penyakit.

Gejala Klinis

Gambaran klinis pasien sepsis neonatal tidak spesifik. Tanda dan gejala sepsis neonatal tidak berbeda dengan penyakit non infeksi BBL lain seperti sindrom gangguan nafas, perdarahan intrakranial dan lain-lain (IDAI, 2012). Tanda dan gejala sepsis neonatal memiliki diagnosis banding yang sangat luas, termasuk gangguan napas, penyakit metabolik, penyakit hematologik, penyakit susunan syaraf pusat, penyakit jantung, dan proses penyakit infeksi lainnya (misalnya infeksi TORCH = toksoplasma, rubela, sitomegalo virus, herpes). Bayi yang diduga menderita sepsis bila terdapat gejala (PPM IDAI, 2011): Keadaan Umum (Suhu tubuh tidak normal (lebih sering hipotermia), Letargi atau lunglai, mengantuk atau aktivitas berkurang, Malas minum setelah sebelumnya minum dengan baik, Iritabel atau rewel, Kondisi memburuk secara cepat dan dramatis), Gastrointestinal (Muntah, diare, perut kembung, hepatomegaly, Tanda mulai muncul sesudah hari keempat), Kulit (Perfusi kulit kurang, sianosis, petekie, ruam, sklerema, ikterik), Kardiopulmonal (Takipnu, distres respirasi (napas cuping hidung, merintih, retraksi) takikardi, hipotensi), Neurologis (Iritabilitas, penurunan kesadaran, kejang, ubun-ubun, membonjol, kaku kuduk sesuai dengan meningitis)

Diagnosis

Anamnesis

Anamnesis yang dapat ditemukan pada sepsis neonatorum meliputi (PPM IDAI, 2011): Riwayat ibu mengalami infeksi intrauterin, demam dengan kecurigaan infeksi berat atau ketuban pecah dini; Riwayat persalinan tindakan, penolong persalinan, lingkungan persalinan yang kurang higienis; Riwayat lahir asfiksia berat, bayi kurang bulan, berat lahir rendah; Riwayat air ketuban keruh, purulen atau bercampur meconium; Riwayat bayi malas minum, penyakitnya cepat memberat; Riwayat keadaan bayi lunglai, mengantuk aktivitas berkurang atau iritabel/rewel, muntah, perut kembung, tidak sadar, kejang.

Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan (PPM IDAI, 2011): Kesulitan bernapas (misalnya: apnea, napas lebih dari 60 kali per menit, retraksi dinding dada, grunting pada waktu ekspirasi, sianosis sentral; Kejang; Tidak sadar; Suhu tubuh tidak normal (sejak lahir & tidak memberi respons terhadap terapi) atau suhu tidak stabil sesudah pengukuran suhu normal selama tiga kali atau lebih. Persalinan di lingkungan yang kurang higienis

(menyokong ke arah sepsis); Kondisi memburuk secara cepat dan dramatis (menyokong ke arah sepsis).

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan Laboratorium

Hematologi darah rutin, termasuk kadar hemoglobin Hb, hematokrit Ht, leukosit dan hitung jenis, trombosit. Pada umumnya terdapat neutropeni PMN 1500/ μ l, rasio neutrofil imatur: total $>0,2$. Adanya reaktan fase akut yaitu CRP (konsentrasi tertinggi dilaporkan pada infeksi bakteri, kenaikan sedang didapatkan pada kondisi infeksi kronik), LED, GCSF (granulocyte colonystimulating factor), sitokin IL-1 β , IL-6 dan TNF (tumour necrosis factor) (Pusponegoro, 2016).

Biakan darah atau cairan tubuh lainnya (cairan serebrospinalis). Sampai-saat ini, biakan darah masih merupakan baku emas dalam diagnosis sepsis BBL. Pemeriksaan biakan ini mempunyai kelemahan tersendiri. Hasil biakan kuman baru akan diketahui setelah 3-5 hari. Selain itu, hasil biakan dipengaruhi pula oleh pemberian antibiotik sebelumnya atau kemungkinan kontaminasi kuman nosocomial (IDAI, 2012).

Pada pemeriksaan cairan serebrospinal ditemukan peningkatan jumlah leukosit terutama PMN, jumlah leukosit >20 /mL (umur kurang dari 7 hari) atau >10 /mL (umur lebih 7 hari), peningkatan kadar protein, penurunan kadar glukosa serta ditemukan kuman pada pengecatan Gram. Gambaran ini sesuai dengan meningitis yang sering terjadi pada sepsis awitan lambat (PPM IDAI, 2011).

Pemeriksaan apusan Gram dari bahan darah maupun cairan liquor, serta urin (Pusponegoro, 2016). Ditemukan kuman pada pemeriksaan kultur dan pengecatan Gram pada sampel darah, urin dan cairan serebrospinal serta dilakukan uji kepekaan kuman (PPM IDAI, 2011). Pemeriksaan lainnya misalnya bilirubin, gula darah, dan elektrolit (natrium, kalium) (Pusponegoro, 2016). Pada sepsis neonatorum dapat ditemukan peningkatan kadar bilirubin dan gangguan metabolik seperti hipoglikemi atau hiperglikemi, asidosis metabolik, asidosis laktat dan hipoksia (PPM IDAI, 2011).

Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi yang diperlukan ialah foto dada, abdomen atas indikasi, dan ginjal. Pemeriksaan USG ginjal, skaning ginjal, sistoureterografi dilakukan atas indikasi (PPM IDAI, 2011). Foto toraks dilakukan jika ada gejala distress pernapasan. Pada foto toraks dapat ditemukan (Pusponegoro, 2016): Pneumonia kongenital berupa konsolidasi bilateral atau efusi pleura; pneumonia karena infeksi intrapartum, berupa infiltrasi dan destruksi jaringan bronkopulmoner, atelektasis segmental atau lobaris, gambaran retikulogranular difus (seperti penyakit membran hialin) dan efusi pleura; pada pneumonia karena infeksi pascanatal, gambarannya sesuai dengan pola kuman setempat.

Jika ditemukan gejala neurologis, dapat dilakukan CT scan kepala, dapat ditemukan obstruksi aliran cairan serebrospinal, infark atau abses. Pada ultrasonografi dapat ditemukan ventrikulitis. Pemeriksaan lain sesuai penyakit yang menyertai (PPM IDAI, 2011).

Pemeriksaan Penunjang Lain

Pemeriksaan plasenta dan selaput janin dapat menunjukkan adanya korioamnionitis, yang merupakan potensi terjadinya infeksi pada neonatus.

Tatalaksana Antibiotik

Pemilihan antibiotik dalam penatalaksanaan sepsis neonatal memerlukan pertimbangan yang matang. Seperti dikemukakan sebelumnya, kuman penyebab infeksi tidak selalu sama satu dengan lainnya, baik antar Rumah sakit ataupun antar waktu. Keterlambatan pengobatan akan meningkatkan mortalitas, sedangkan pemberian terlalu cepat sering menimbulkan over treatment yang dapat merugikan penderita. Oleh karena itu pemilihan spektrum antibiotik harus ditetapkan dengan tepat sesuai dengan pola kuman yang ditemukan serta diperhatikan pula toksisitas obat dan kemungkinan resistensi kuman dikemudian hari (IDAI, 2012).

Selanjutnya dalam penatalaksanaan pasien perlu diperhatikan respons tubuh pasien terhadap perjalanan penyakit (cascade) infeksi yang terjadi. Perubahan respons tubuh yang dimulai dengan sepsis dan berturut-turut terjadi sepsis berat, syok sepsis dan gangguan fungsi multiorgan memerlukan antisipasi dan kemungkinan terapi tambahan (adjuvant therapy). Pemilihan terapi tambahan ini harus mempertimbangkan manfaat yang berbasis bukti (IDAI, 2012).

Menjaga patensi jalan napas dan pemberian oksigen untuk mencegah hipoksia. Pada kasus tertentu mungkin dibutuhkan ventilator mekanik (IDAI, 2016). Pasang jalur IV dan beri cairan dengan dosis rumatan serta lakukan pemantauan tekanan darah (bila tersedia fasilitas) dan perfusi jaringan untuk mendeteksi dini adanya syok. Pada gangguan perfusi dapat diberikan volume ekspander (NaCl fisiologis, darah atau albumin, tergantung kebutuhan) sebanyak 10 ml/kgBB dalam waktu setengah jam, dapat diulang 1-2 kali. Jangan lupa untuk melakukan monitor keseimbangan cairan. Pada beberapa keadaan mungkin diperlukan obat-obat inotropik seperti dopamine atau dobutamin (IDAI, 2016). Transfuse komponen jika diperlukan, atasi kelainan yang mendasari.

Tunjangan nutrisi adekuat juga diperlukan dan manajemen Khusus berupa pengobatan terhadap tanda khusus lain atau penyakit penyerta serta komplikasi yang terjadi (misal: kejang, gangguan metabolik, hematologi, respirasi, gastrointestinal, kardiorespirasi, hiperbilirubin). Pada kasus tertentu dibutuhkan imunoterapi dengan pemberian imunoglobulin, antibodi monoklonal atau transfusi tukar (bila fasilitas memungkinkan). Transfusi tukar diberikan jika tidak terdapat perbaikan klinis dan laboratorium setelah pemberian antibiotik adekuat.

Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada penderita dengan sepsis, terutama jika disertai dengan meningitis, adalah gangguan tumbuh kembang berupa gejala sisa neurologis seperti retardasi mental, gangguan penglihatan, kesukaran belajar dan kelainan tingkah laku (IDAI, 2016).

Prognosis

Angka kematian pada bayi BBLR 2 sampai 4 kali lebih tinggi dibandingkan bayi cukup bulan. Angka kematian keseluruhan pada sepsis awitan dini adalah 3 hingga 40% (angka kematian pada infeksi GBS awitan dini adalah 2 hingga 10%) dan sepsis awitan lambat adalah 2 hingga 20% (angka kematian pada GBS awitan lambat adalah sekitar 2%). Kematian pada sepsis awitan lambat sangat bergantung pada etiologi infeksi. Candida memiliki angka kejadian 32 hingga 36%. Selain angka kematian, bayi dengan berat lahir

sangat rendah yang mengalami sepsis akibat bakteri atau kandida memiliki risiko lebih besar terhadap hasil perkembangan saraf yang buruk.

Pemberian Antibiotik pada Sepsis Neonatorum

Penapisan pada pasien yang berpotensi menjadi sepsis perlu dilakukan secara rutin agar implementasi terapi dapat dilakukan lebih awal. Pengambilan kultur harus dikerjakan secara rutin dan sebaiknya dilakukan sebelum pemberian antibiotik (Kemenkes, 2017).

Terapi Antibiotik Rasional pada Sepsis

Pemberian antibiotik merupakan salah satu terapi utama yang harus diberikan pada kasus infeksi bakteri. Antibiotik didefinisikan sebagai suatu substansi yang dihasilkan dari berbagai jenis mikroorganisme seperti jamur dan bakteri yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Seiring tingginya angka kejadian infeksi maka penggunaan antibiotik menjadi luas. Pemberian antibiotik tidak rasional merupakan suatu faktor risiko tersendiri bagi munculnya karakteristik bakteri baru (Kemenkes, 2017).

Perlu diperhatikan aspek farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik. Efek farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Sementara itu, pada aspek farmakodinamik antibiotik dibagi menjadi dua, yaitu antibiotik yang bersifat bakteristatik (menghambat pertumbuhan mikroorganisme) dan antibiotik yang bersifat bakterisidal (membunuh mikroorganisme) (Kemenkes, 2017). Beberapa aspek pejamu yang perlu diperhatikan dalam pemberian antibiotik antara lain derajat infeksi intensitas infeksi, tempat infeksi, usia, berat badan, faktor genetik dan penyakit komorbid, status imun, kehamilan atau laktasi, riwayat alergi dan faktor sosial ekonomi. Adanya berbagai komorbid pada pejamu seringkali juga menyebabkan menurunnya efikasi dan adekuasi terapi antibiotik, sehingga juga merupakan sebuah faktor risiko terjadi resistensi antibiotik (Kemenkes, 2017).

Bakteri penyebab infeksi merupakan faktor penting dipertimbangkan untuk menentukan terapi kausatif. Studi epidemiologi mengenai pola sensitivitas dan resistensi bakteri merupakan hal sangat penting dilakukan guna kebijakan pemberian terapi antibiotik empiris. Terapi antibiotik perlu diberikan segera setelah diagnosis sepsis ditegakkan dengan menggunakan strategi deeskalasi, yaitu dimulai dengan pemberian antibiotik empiris kemudian disesuaikan atau dihentikan sesuai dengan respons klinis atau hasil kultur. Terapi antibiotik empiris yakni pemberian antibiotik spektrum luas dapat diberikan baik secara tunggal maupun kombinasi, dapat memiliki spektrum terhadap berbagai kemungkinan kuman penyebab berdasarkan sindrom klinis dan pola kuman yang telah dikumpulkan sebelumnya (antibiogram) (Kemenkes, 2017).

Pemberian pengobatan pasien biasanya dengan memberikan antibiotik kombinasi yang bertujuan untuk memperluas cakupan mikroorganisme patogen yang mungkin diderita pasien. Diupayakan kombinasi antibiotik tersebut mempunyai sensitivitas yang baik terhadap kuman Gram positif ataupun Gram negatif. Tergantung pola dan resistensi kuman di masing-masing Rumah sakit biasanya antibiotik yang dipilih adalah golongan ampicilin/ kloksasilin/ vankomisin dan golongan aminoglikosid/ sefalosporin. Lamanya pengobatan sangat tergantung kepada jenis kuman penyebab. Pada penderita yang disebabkan oleh kuman Gram Positif, pemberian antibiotik dianjurkan selama 10-14 hari, sedangkan penderita dengan kuman Gram negatif pengobatan dapat diteruskan sampai 2-3 minggu (IDAI, 2012).

Sepsis neonatorum awitan dini

Neonatus dengan kecurigaan klinis terkena sepsis sebelum ada hasil kultur dan resistensi (UNICEF, 2018): First line dengan Ampisilin 50mg/kgBB/12 jam IV dan Gentamisin 5mg/kgBB/24 jam IV untuk neonatus di atas 32 tahun minggu dan setiap 36 jam untuk neonatus kurang dari 32 minggu. Second line dengan Cefotaxime 50mg/kgBB/8 jam IV. Third line dengan Meropenem. Ampisilin secara tunggal tidak dapat digunakan lagi karena 100% resisten terhadap semua kuman penyebab sepsis. Cephalosporin generasi ketiga (cefatoximme atau ceftazidime) bisa menggantikan gentamicin jika ada kecurigaan klinis meningitis atau jika gram negative dominan di unit ini. Neonatus dengan kecurigaan terkena meningitis (UNICEF, 2018): First line dengan pemberian Ampisilin 50mg/kgBB/12 jam IV dan Cefotaxime 50mg/kgBB/6 jam IV.

Sepsis neonatorum awitan lambat

Staphylococcus sp. merupakan penyebab predominan infeksi nosocomial awitan lanjut. Vankomicin atau sodium kloksasilin bersamaan dengan gentamicin atau sefalosporin harus dipertimbangkan pada kasus resistensi penicillin. Metisilin juga dapat digunakan

Terapi Antibiotik pada Mikroorganisme Resisten Antibiotik**Patogenesis resistensi bakteri secara mikrobiologik**

Kuman yang sejak awal memang tidak pernah sensitif terhadap antibiotik tertentu dikatakan memiliki resistensi alami, misalnya: *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap kloramfenikol, dan sebagainya. Untuk menangani bakteri yang telah memiliki resistensi alami terhadap suatu jenis antibiotik tertentu, pemberian antibiotik lain yang secara empiris terbukti memiliki sensitivitas tinggi terhadap bakteri tersebut diperlukan (Kemenkes, 2017).

Resistensi didapat adalah suatu keadaan dimana kuman yang awalnya sensitive terhadap antibiotik tertentu mengalami perubahan sifat menjadi resisten. Untuk menangani bakteri dengan resistensi didapat, perlu diketahui berbagai penyebab terjadi resistensi didapat tersebut. Resistensi didapat bisa disebabkan oleh 2 faktor (Kemenkes, 2017): Faktor endogen yang menyebabkan resistensi adalah perubahan sifat kuman yang terjadi bukan akibat transfer genetik dari kuman lain. Mutasi genetik terjadi secara internal, namun hal ini dapat tidak disertai perubahan patogenitas dan viabilitas mikroorganisme tersebut. Contoh: pemberian antibiotik amoksisilin yang tidak adekuat atau tidak sesuai indikasi dapat menyebabkan terjadi perubahan enzim internal kuman dan perubahan sifat kuman. Kuman yang pada awalnya sensitif terhadap amoksisilin, berubah menjadi resisten. Faktor eksogen yang menyebabkan resistensi adalah perubahan sifat kuman yang terjadi akibat transfer genetik dari kuman lain, misal melalui plasmid dan transposon yang membawa gen pengkode tertentu. Faktor eksogen dapat mengakibatkan terjadinya perubahan sifat kuman yang mendapat transfer gen pengkode tersebut sehingga kuman yang awalnya sensitive terhadap antibiotik tertentu menjadi resisten. Plasmid merupakan konjugat yang mampu membawa gen pengkode protein yang diperlukan untuk proses konjugasi. Transposon merupakan konjugat terdapat pada kromosom sel bakteri dan dapat berpindah sendiri dari spesies satu ke spesies lain, bahkan juga dari bakteri Gram negatif ke bakteri Gram positif atau sebaliknya.

Selain mutasi genetik, perubahan yang terjadi pada komponen bakteri juga berperan pada terjadinya resistensi antibiotik, misal penurunan permeabilitas membran luar mikroorganisme (misalnya pada kuman Gram negatif) terhadap antibiotik tertentu akan mengakibatkan penurunan infiltrasi antibiotik ke dalam sitoplasma bakteri atau perubahan

komponen enzimatis bakteri misalnya terbentuknya beta lactamase yang menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotik golongan beta laktam.

Saat ini bakteri patogen resisten kerap dihubungkan dengan produksi enzim betalaktamase oleh bakteri yang mampu menghidrolisis cincin beta-laktam yang terdapat pada antibiotik golongan penisilin dan turunannya serta golongan sefalosporin. Terjadinya perubahan endogen dan eksogen bakteri membuat bakteri yang awalnya tidak memproduksi betalaktamase, menjadi mampu memproduksi betalaktamase. Bakteri yang dapat memproduksi extended spectrum beta lactamase (ESBL) antara lain: *Klebsiella pneumoniae* dan *Enterobacter* (*E. coli*) (Kemenkes, 2017).

Berbagai macam bakteri patogen resisten saat ini dikenal antara lain Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), dan Multi Drug Resistant *Pseudomonas* (MDR *Pseudomonas*) (Kemenkes, 2017).

Pemilihan antibiotik pada bakteri resistensi antibiotik

Saat ini antibiotik pilihan yang digunakan untuk terapi pada infeksi MRSA adalah vankomisin, teikoplanin, linezolid, ceftobiprol. Vankomisin merupakan antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces orientalis*, bersifat bakterisidal kuat untuk stafilokokus dan bekerja pada target dinding sel bakteri (Kemenkes, 2017). Kasus VRSA pertama ditemukan di Jepang. Dikatakan bahwa kasus *Staphylococcus aureus* resisten terhadap vankomisin masih jarang. Tingkat resistensi yang dijumpai masih berada pada taraf intermediate, sehingga banyak ahli menyebut sebagai Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA). Belum dapat dijelaskan sepenuhnya mengenai mekanisme bagaimana terjadinya perubahan genetik dan biokimiawi pada *Staphylococcus aureus* menjadi resisten terhadap vankomisin. Hingga saat ini belum ditemukan drug of choice pada kasus infeksi VRSA. Benquan dkk. pada laporan kasus menyebutkan bahwa pemberian kombinasi vankomisin dan imipenem memberi hasil cukup baik.

Antibiotik golongan oxazolidinon mungkin dapat dipikirkan sebagai salah satu alternatif pengobatan VRSA (Kemenkes, 2017). MDR *Pseudomonas* merupakan bakteri gram negatif yang memproduksi betalaktamase. Berbagai kepustakaan dan para ahli masih berkesimpulan bahwa kepekaan antibiotik golongan meropenem dan imipenem masih tinggi terhadap MDR *Pseudomonas*, sehingga digunakan dalam pengobatan infeksi nosokomial disebabkan *Pseudomonas* spp (Kemenkes, 2017). Kepekaan ESBL masih tergolong cukup tinggi terhadap antibiotik golongan karbapenem, kuinolon, ceftazidim, piperacillin-tazobactam. Sehingga karbapenem masih sebagai terapi pilihan pada kasus individu dengan infeksi ESBL. Pemberian antibiotik dengan antibeta laktamase, seperti sulbatam, tazobactam dan asam klavulanat juga merupakan terapi pilihan yang dapat diberikan pada ESBL (Kemenkes, 2017).

KESIMPULAN

Sepsis neonatal adalah respons sistemik pejamu terhadap infeksi patogen (paling sering bakteri) yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi yang terjadi pada 28 hari pertama kehidupan. Sepsis neonatal terbagi menjadi 2 awitan yang dibedakan berdasarkan waktu, transmisi dan patogen penyebab, yaitu awitan dini dan awitan lama. Sepsis neonatal dapat memiliki klinis yang berbeda pada tiap pasien

dan dapat menyerang ke berbagai sistem. Kultur adalah gold standard dari sepsis neonatal yang bertujuan untuk menentukan terapi yang akan digunakan. Antibiotik empiris dapat diberikan sembari menunggu hasil kultur dan pemberian antibiotik dapat disesuaikan/dihentikan sesuai dengan respons klinis/hasil kultur.

DAFTAR PUSTAKA

- Davis, A.L., Carcillo, J.A., Aneja, R.K., Deymann, A.J., Lin, J.C., Nguyen, T.C., Okhuysen-Cawley, R.S., Relvas, M.S., Rozenfeld, R.A., Skippen, P.W. and Stojadinovic, B.J., 2017. The American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 18(9):884.
- Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Douglas, I.S., Jaeschke, R. and Osborn, T.M., 2013. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 39:165-228.
- Febriyanti, D. and Sirait, N.A., 2018. Related Factors To Sepsis Neonatorum For Newborn In Hospital. *Malaysian Journal of Medical Research (MJMR)*. 2(1):81-87.
- Garna, H., Nataprawira H. M. 2014. Pedoman Diagnosis dan Terapi Ilmu Kesehatan Anak edisi ke-5. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran : 247-254
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2009. Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2012. Buku Ajar Neonatologi. Jakarta.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2012. Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan Anak.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2013. Panduan Praktik Klinik Neonatologi.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2016. Konsensus Diagnosis dan Tatalaksana Sepsis pada Anak. Jakarta.
- Iskandar, T.R., et al. 2016. Validitas Skoring Hematologi Rodwell Untuk Deteksi Dini Sepsis Neonatorum Awitan Dini. *Sari Pediatri*:16(5).
- Kardana, I.M., 2011. Incidence and factors associated with mortality of neonatal sepsis. *Paediatrica Indonesiana*. 51(3):144-8.
- Kemendes. 2017. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis Pada Anak.
- Pusponegoro, T.S., 2016. Sepsis pada neonatus (sepsis neonatal). *Sari Pediatri*: 2(2):96-102.
- Sarosa, G.I., Rahmadi, F.A., Kosim, M.S. and Rahardjani, K.B., 2014. Correlation between nucleated red blood cells and pulse oxygen saturation in neonatal asphyxia. *Paediatrica Indonesiana*. 54(6):314-7.
- Simanjuntak, S.K., Herawati, S., Sukmawati, M., Yasa, I.W.P.S., Mulyantari, N.K., Lestari, A.A.W., Wande, I.N. and Wirawan, I.M.A., 2022. Diagnostic test of Immature Granulocyte Ratio (IG Ratio) to detect Early-Onset Neonatal Sepsis (EONS). *Bali Medical Journal*. 11(3):1565-1571.
- Tesini. 2022. Neonatal Sepsis. MSD Manual. University of Rochester School of Medicine and Dentistry
- UNICEF. 2018. Ministry Of Health Neonatal Care Clinical Guidelines. United Nations Child.