

## BAKTERI PENYEBAB SEPSIS NEONATORUM DAN POLA KEPEKAANNYA TERHADAP ANTIBIOTIKA

Ety Apriliana<sup>1)</sup>, Prambudi Rukmono<sup>2)</sup>, Devi Nurlia Erdian<sup>3)</sup>, Fira Tania<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Bagian Mikrobiologi FK Unila,

<sup>2)</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unila,

<sup>3)</sup>Pendidikan Dokter FK Unila

Jl Sumantri Brojonegoro No 1 Gedung Meneng Bandar Lampung, 35145

Surel : eapriliana@gmail.com

### ABSTRACT

Septicemia in neonates refers to generalized bacterial infection documented by positive blood culture in the first four weeks of life and is one of the four leading causes of neonatal mortality and morbidity. It might be possible to reduce these factors by early diagnosis and proper management. Aim: To isolate and identify the bacterial etiologic agents responsible for neonatal sepsis and to determine the susceptibility pattern of isolate in Abdoel Moeloek Hospital Bandar Lampung. Materials And Methods: Twenty four blood samples were collected and processed from patients clinically suspected septicemia in neonates accordance with standard protocols. The antibiotic susceptibility of the isolates was done by Kirby-Bauer's disc diffusion method. Results: Blood culture reports was positive in 79% cases. Gram-negative septicemia was encountered in 62% of the culture-positive cases. *Klebsiella* and *Pseudomonas* species were the predominant pathogens. Maximum resistance among organisms was seen in Penicillin (94,7%). Imipenem were found to be good alternatif drugs. Conclusion: Gram-negative organism (*Klebsiella* and *Pseudomonas sp*) are the leading cause of neonatal sepsis in this study and most of them resistant to multiple antibiotics.

Keywords : Antimicrobial resistance, antibiotics, neonatal septicemia

### PENDAHULUAN

Sepsis neonatorum sampai saat ini masih merupakan masalah utama di bidang pelayanan dan perawatan neonatus. Menurut perkiraan World Health Organization (WHO), terdapat 5 juta kematian neonatus setiap tahun dengan angka mortalitas neonatus (kematian dalam 28 hari pertama kehidupan) adalah 34 per 1000 kelahiran hidup, dan 98% kematian tersebut berasal dari negara berkembang (Depkes, 2007). Dimana angka kejadian sepsis neonatorum di negara berkembang cukup tinggi (1,8–18/1000 kelahiran hidup), sedangkan di negara maju (1–5/1000 kelahiran). (Gerdes, 2005). Secara khusus angka kematian neonatus di Asia Tenggara adalah 39 per 1000 kelahiran hidup (Depkes, 2007).

Di Indonesia menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2002 bahwa angka kelahiran bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa per tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant Mortality Rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup. Di RSUP Dr. Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus pada tahun 2004 adalah sebesar 33,1% dengan angka kematian 20,3%, di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2005 sekitar 13,68% terjadi infeksi dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian mencapai 14,18% (Rohsiswatmo, 2004). Sedangkan di RSUD dr H Abdul Moeloek Lampung, angka kejadian infeksi pada tahun 2009 adalah sebesar 30,1% dengan angka kematian 40%.

Pemeriksaan kultur merupakan baku emas dalam penegakan diagnosis pasti sepsis neonatorum. Penderita yang diduga sepsis harus dilakukan kultur, dengan spesimen dapat berupa darah, urin, atau cairan serebrospinal. Sepsis merupakan keadaan kedaruratan dimana keterlambatan pengobatan dapat menyebabkan kematian. Sehingga kultur harus dilanjutkan dengan uji sensitivitas antibiotika sehingga terapi antibiotika yang diberikan tepat sesuai dengan pola kepekaan antibiotik pada bakteri penyebab sepsis pada penderita. Penggunaan antibiotik spektrum luas yang berdampak buruk, mengingat semakin tingginya tingkat resistensi dan toksisitasnya. Selain itu, perawatan di Rumah Sakit menjadi lebih lama dan berdampak pada biaya serta meningkatkan risiko infeksi nosokomial (Depkes, 2007).

## **METODE**

Sampel darah vena perifer berasal dari penderita dengan diagnosis klinis sepsis neonatorum di Unit Perinatologi Rumah Sakit Abdul Muluk Bandar Lampung pada bulan November-Desember 2011. Diagnosis klinis sepsis neonatorum dilakukan oleh dokter spesialis anak. Penderita sepsis neonatorum dengan kelainan kongenital berat tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Dua mililiter darah vena diambil secara aseptik dari fossa cubiti anterior dan kemudian diinokulasi pada media kultur bakteri.

Identifikasi bakteri dilakukan berdasarkan serangkaian pemeriksaan, meliputi kultur pada media spesifik untuk mengisolasi bakteri penyebab, dilanjutkan dengan pewarnaan Gram dan uji biokimia (uji gula-gula, TSI, SIM, Simon's Citrate, katalase, koagulase, DNA-ase). Pola kepekaan terhadap antibiotika diketahui dengan pemeriksaan uji sensitivitas antibiotika dengan metode difusi cakram *Kirby Bauer*.

Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan kultur bakteri pada media agar Muller Hinton. *Disc* antibiotik yang digunakan terdiri dari penisilin, ampisilin, sefotaksim, gentamisin, amikasin, seftazidim, vankomisin, dan imipenem. Interpretasi hasil uji sensitivitas dibandingkan dengan standar zona hambat antibiotik dari *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) tahun 2010. Hasil pengukuran diameter zona hambat diinterpretasikan dalam Resisten (R), Intermediet (I) dan Sensitif (S). Setiap antibiotik memiliki karakteristik yang berbeda dan efek yang berbeda pula terhadap bakteri. Hal ini pula yang menyebabkan diameter zona hambat yang dihasilkan pada bakteri berbeda.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Karakteristik Penderita

Setelah dilakukan penelitian di Rumah Sakit Abdul Moeloek di Unit Perinatologi pada bulan November-Desember 2011, didapatkan 24 sampel yang terdiri atas pasien laki-laki 62% dan pasien perempuan 38%, dengan rentang usia 1-4 hari sebanyak 21% dan di atas usia 4 hari sebesar 79%.

### 2. Identifikasi Bakteri

Setelah dilakukan kultur pada 24 sampel penderita didapatkan hasil 5 (21%) sampel steril, 4 (17%) isolat bakteri Gram positif, dan 15 (62%) isolat bakteri Gram negatif. Berdasarkan hasil kultur, pewarnaan Gram dan uji biokimia didapatkan spesies bakteri seperti pada Tabel 1, dengan spesie terbanyak adalah *Pseudomonas sp.* (25%), dan *Klebsiella sp.* (25%).

Tabel 1. Hasil Identifikasi Isolat Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Unit Perinatologi RSAM berdasarkan Kultur dan Uji Biokimia

Isolat	Jumlah sampel	Persentase (%)
<i>Pseudomonas sp</i>	6	25
<i>Klebsiella sp</i>	6	25
<i>Staphylococcus sp</i>	4	17
<i>Enterobacter sp</i>	2	8
<i>Escherichia coli</i>	1	4
Negatif (steril)	5	21
Jumlah	25	100

### 3. Pola Resistensi Isolat Bakteri Terhadap Antibiotik

Seluruh isolat yang didapatkan dari penderita sepsis neonatorum dilakukan uji sensitivitas terhadap antibiotik. Antibiotik yang digunakan adalah antibiotik lini pertama dan lini kedua pada penatalaksanaan sepsis neonatorum. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Tabel 2, dimana pola resistensi terhadap antibiotika pada satu isolat bakteri berbeda dengan isolat lainnya.

Sedangkan apabila pola resistensi terhadap antibiotika dilihat dari jenis antibiotikanya, maka hasilnya dapat dilihat pada Gambar 1, dimana antibiotika penisilin memperlihatkan angka resistensi tertinggi, dimana hampir semua bakteri (94,7%) resisten terhadap Penisilin sedangkan Imipenem memiliki sensitivitas paling tinggi (73,7%).

Tabel 2. Hasil Uji Sensitivitas Terhadap Antibiotik Pada Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Unit Perinatologi RSAM.

No sampel	Bakteri	Hasil Uji Kepekaan							
		P	AMP	CAZ	CTX	IPM	VAN	GN	AMK
01	<i>Staphylococcus sp.</i>	R	R	R	R	S	R	R	S
02	<i>Klebsiella sp.</i>	R	R	S	S	S	R	S	S
03	<i>Staphylococcus sp.</i>	R	R	R	R	S	R	R	S
04	<i>Klebsiella sp.</i>	R	R	R	R	S	R	S	R
05	<i>Klebsiella sp.</i>	R	R	R	R	R	R	S	R
06	<i>Staphylococcus sp.</i>	S	S	R	S	S	S	R	S
07	<i>Pseudomonas sp.</i>	R	S	S	S	S	S	S	S
08	<i>Pseudomonas sp.</i>	R	R	I	I	S	I	R	S
09	<i>Pseudomonas sp.</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
10	<i>Pseudomonas sp.</i>	R	R	S	S	S	R	R	R
11	<i>Escherichia coli.</i>	R	R	R	R	S	R	R	S
12	<i>Klebsiella sp.</i>	R	R	R	S	S	R	R	R
13	<i>Klebsiella sp.</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
14	<i>Enterobacter sp.</i>	R	R	R	R	S	R	I	R
15	<i>Enterobacter sp.</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
16	<i>Staphylococcus sp.</i>	R	S	R	I	S	S	R	S
17	<i>Pseudomonas sp.</i>	R	R	S	S	S	R	S	S
18	<i>Pseudomonas sp.</i>	R	R	S	I	S	R	R	R
19	<i>Klebsiella sp.</i>	R	R	R	R	R	R	R	R

Keterangan : P (Penisilin), AMP (Ampisilin), CAZ (Seftazidim), CTX (Sefotaksim), IPM (Imipenam), VAN (Vankomisin), GN (Gentamisin), AMK (Amikasin), R (Resisten), S (Sensitif), I (intermediet).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan peneliti, didapatkan 21% neonatus yang usianya berkisar antara 1-4 hari dan 79% neonatus yang berusia di atas 4 hari. Usia neonatus pada kasus sepsis neonatorum dapat memberikan informasi mengenai kemungkinan asal mikroorganisme penyebab. Pada neonatus di bawah 4 tahun, penyebab umumnya berasal dari bakteri yang terdapat di jalan lahir dan bakteri yang menginfeksi ibu selama kehamilan. Selain itu, ada beberapa faktor resiko yang dapat mempengaruhi kejadian sepsis pada neonatus dengan usia di bawah 4 hari, antara lain usia kandungan, berat lahir bayi, apgar *score*, asfiksia, ketuban pecah dini lebih dari 12 jam, dan kelahiran prematur (Nasution, 2008).

Usia kandungan, terutama kurang dari 37 minggu, mempengaruhi kejadian sepsis dikarenakan bahwa transpor pasif imunoglobulin dimulai pada usia gestasi 8-12 minggu melewati plasenta, masuk sirkulasi fetal pada usia kehamilan 30-40 minggu, sehingga bayi yang lahir pada usia gestasi < 37 minggu (preterm) mempunyai kekebalan tubuh yang masih imatur dalam melawan infeksi sehingga mudah terjadi infeksi atau sepsis (Latif, 2003). Sedangkan pada bayi dengan berat lahir rendah mempunyai aktivitas sistem komplemen, monosit-makrofag, aktivitas kemotaksis bakterisid dan presentasi antigen oleh sel sebagai respon inflamasi jaringan masih belum sempurna, sehingga mempunyai risiko tinggi untuk terinfeksi (Nasution, 2008).

Pada sepsis neonatorum awitan lambat (usia neonatus lebih dari 4 hari), bakteri penyebab biasanya berasal dari lingkungan luar atau rumah sakit. Selain itu, kurangnya kepatuhan tenaga medis dalam mencuci tangan sebelum dan sesudah memeriksa bayi, lokasi tempat mencuci tangan terlalu jauh dari posisi tempat tidur bayi, kapasitas pasien rawat inap yang terlalu banyak, jumlah tenaga medis yang banyak dan sering masuk keluar ruang perawatan neonatus risiko tinggi (Nasution, 2008), penggunaan alat dan tindakan invasif seperti pemberian nutrisi parenteral, pemasangan kateter perkutaneus, atau pemasangan ventilasi mekanik dapat menyebabkan transmisi bakteri terutama ke neonatus yang rentan terinfeksi (Távora, 2008).

Pada penelitian ini didapatkan bakteri Gram negatif lebih banyak didapatkan pada penderita sepsis neonatorum, dimana *Pseudomonas sp* dan *Klebsiella sp* merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan sebagai penyebab sepsis neonatorum. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kayange (2010) yang

mendapatkan *Klebsiella sp* sebagai penyebab terbanyak sepsis neonatorum. Penelitian yang dilakukan oleh Altayeb (2011) juga mendapatkan *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp* dan *Escherichia coli* sebagai bakteri Gram negatif penyebab sepsis neonatorum.

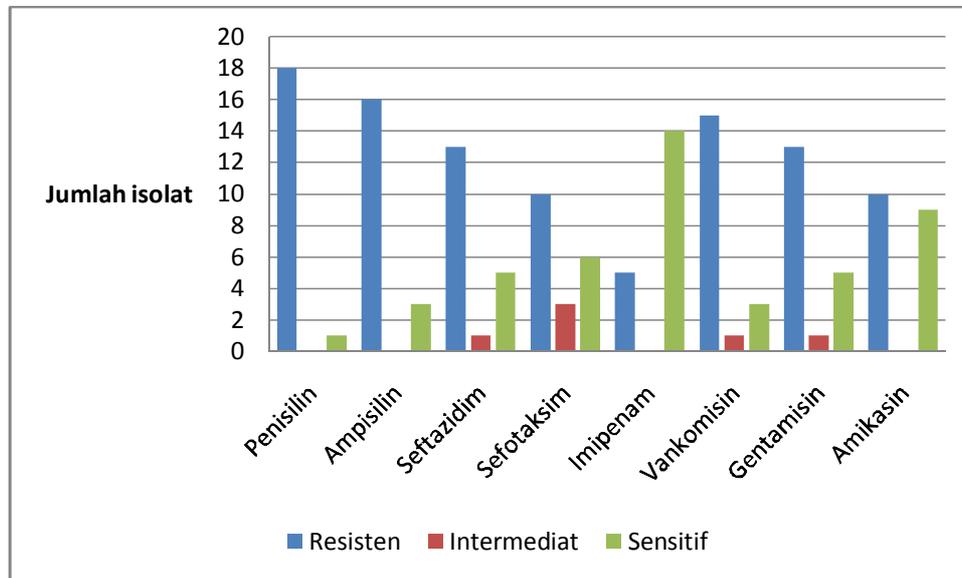
*Klebsiella sp* merupakan bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan berbagai infeksi di rumah sakit, seperti pneumonia, sepsis, infeksi luka operasi dan juga meningitis. *Klebsiella sp* umumnya ditemukan di saluran pernafasan dan juga feses manusia. Di tempat pelayanan kesehatan, *Klebsiella sp* dapat menginfeksi pasien yang sedang mendapatkan perawatan, terutama pasien yang menggunakan alat-alat seperti ventilator dan selang infus (Brooks, 2007).

*Pseudomonas sp* merupakan salah satu bakteri pathogen nosokomial dan dapat tumbuh subur pada lingkungan yang basah. *Pseudomonas sp* sering dijumpai pada daerah lembab di kulit dan dapat membentuk koloni pada saluran pernafasan bagian atas pada pasien yang dirawat di rumah sakit, juga pada alat-alat yang sering digunakan di rumah sakit seperti kateter ataupun selang infus. Neonatus sangat rentan terhadap infeksi, sehingga mudah untuk tertular melalui alat-alat tersebut (Brooks, 2007).

Pola resistensi beberapa antibiotika yang digunakan pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 1. Pada Gambar 1 dapat terlihat bahwa antibiotika yang memiliki sensitivitas paling tinggi yaitu imipenem, dimana 73,7% isolat sensitif terhadap imipenem. Sedangkan antibiotika dengan angka resistensi paling tinggi adalah penisilin, dimana 94,7% isolat resisten terhadap penisilin. Pola resistensi antibiotik golongan beta laktam seperti ampicilin 84,2%, seftazidim 68,2%, dan sefotaksim 52,6%. Sedangkan untuk golongan non beta laktam seperti vankomisin memiliki pola resistensi sebesar 78,9%. Untuk golongan aminoglikosida seperti gentamisin dengan pola resistensi sebesar 68,4% dan amikasin 52,6%.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, imipenem merupakan antibiotik yang paling sensitif yaitu sebesar 26,3% dalam mengeliminasi bakteri penyebab sepsis neonatorum di bagian Perinatologi RSAM. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Isaacs pada tahun 2005, bahwa resistensi terhadap imipenem sudah mulai muncul kira-kira sekitar 20%. Imipenem masih termasuk antibiotik golongan beta laktam dari grup karbapenem dan merupakan satu-satunya obat grup karbapenem yang tersedia saat ini. Imipenem merupakan antibiotik beta laktam berspektrum paling luas yang ada saat ini (Mycek et al, 2001). Tidak hanya itu, *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL)

yang merupakan enzim yang dapat menghidrolisis penisilin, sefalosforin generasi I, II, III dan aztreonam, tetapi tidak terjadi pada imipenem (Winarto, 2009 dan Emily 2005). Sehingga tidak heran apabila antibiotik ini memiliki sensitivitas tinggi terhadap bakteri Gram negatif maupun Gram positif.



Gambar 1 . Pola Resistensi Terhadap Antibiotika Berdasar Jenis Antibiotika

Meskipun pola resistensi pada imipenem rendah, data tersebut membuktikan bahwa saat ini sudah mulai terjadi penurunan kepekaan pada antibiotik golongan karbapenem. Hal ini dapat dilihat di negara berkembang, yang melaporkan bahwa multiresisten yang terjadi pada bakteri penyebab sepsis semakin meningkat, terutama *Klebsiella sp.* dan *Enterobacter sp.* Multiresisten yang terjadi pada *Acinetobacter sp.* (termasuk terhadap karbapenem) juga mulai bermunculan di seluruh dunia dengan berbagai angka prevalensi di tiap negara (Deorari, 2005). Munculnya strain resisten terhadap imipenem berkaitan dengan penggunaannya yang berlebihan. Sebenarnya karbapenem tidak boleh digunakan secara luas. Karbapenem digunakan di laboratorium untuk menginduksi organisme pembawa gen beta laktamase yang terekspresi agar mengekspresikan gen dan memproduksi beta laktamase. Jadi penggunaan imipenem dan meropenem secara berlebihan justru akan menyebabkan organisme memproduksi beta laktamase (Isaacs, 2000).

Antibiotik penisilin dari golongan beta laktam merupakan antibiotik dengan tingkat resistensi paling tinggi yaitu sebesar 94,7%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Utami pada tahun 2010 di bagian Bedah RSAM pada luka post operasi, dilaporkan kepekaan pada penisilin mencapai 92,5%. Di bagian Perinatologi RSAM sendiri, penisilin sudah tidak digunakan lagi karena resistensinya yang sangat tinggi terhadap bakteri. Namun untuk mengatasi resistensi pada penisilin, dalam penggunaannya pada pasien sepsis penisilin dikombinasi dengan aminoglikosida umumnya terbukti efektif terhadap organisme penyebab (Rodrigo, 2002).

Didapatkannya resistensi terhadap berbagai antibiotik pada isolat penderita sepsis mengindikasikan diperlukannya pemeriksaan kultur secara rutin pada penderita sepsis neonatorum dan harus dilanjutkan dengan uji sensitivitas terhadap antibiotik sehingga terapi antibiotik yang diberikan tepat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Aletayeb SMH, Khosravi AD, Dehdastian M, Kompani F, Mortazavi SM, Aramesh MR. 2011. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *African Journal of Microbiology Research*. Vol 5(5) pp. 528-531
- Andini, Sari. 2010. Pola Resistensi Isolat Bakteri Pada Luka Post Operasi Seksio Sesarea di Bagian Obstetri Ginekologi RSUD dr. H Abdul Moeloek di Bandar Lampung (skripsi). Bandar Lampung : FK Unila
- Brooks GF. 2007. *Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick, & Adelberg*. EGC, Jakarta.
- Deorari A. 2005. Neonatal Sepsis Update. Dalam: Garna H, Nataprawira HMD, Alam A, penyunting. Proceedings book 13th National Congress of Child Health KONIKA XIII, Bandung : Hasan Sadikin General Hospital ;h.61-9.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007. *Penatalaksanaan Sepsis Neonatorum*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Emily P. Hyle, Adam D. Lipworth, Theoklis E. Zaotis, Nachamkin. Irvin, Neil O. Fishman, Warren B. Bilker, et al. 2005. Risk Factor for Increasing Multidrug Resistance among Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. *Chicago Journal*.
- Isaacs D. 2000. Rationing antibiotics use in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2000; 82: F1-2.
- Mycek, Mary J., Richard A Harvey., Pamela C Champe. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*. Widya Medika, Jakarta. hlm. 475.



- Nasution DA. 2008. Faktor Risiko dan Kesamaan Jenis Kuman Jalan Lahir Ibu Dengan Kultur Darah pada Sepsis Neonatal Awitan Dini. (Tesis). Universitas Diponegoro. Semarang.
- Rodrigo I. 2002. Changing patterns of neonatal sepsis. *Sri Lanka J Child Health*; 31:3-8
- Rohsiswatmo R. 2005. Kontroversi Diagnosis Sepsis Neonatorum. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta.
- Tavora AC, Castro AB, Militao MAM, Girao JE, Ribeiro KC and Tavora LG. 2008. Risk Factors for Nosocomial Infection in a Brazilian Neonatal Intensive Care Unit. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 12(1):75-79.
- Utami, Palupi Maluku Ning. 2010. Pola Resistensi Isolat Bakteri Pada Luka Post Operasi Di Bagian Rawat Inap SMF Bedah RSUD dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung (Skripsi). Bandar Lampung : FK Unila
- Winarto. 2009. Prevalensi Kuman ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase) dari Material Darah di RSUP Dr. Kariadi Tahun 2004-2005 (Skripsi). Semarang : Media Medika Indonesia. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.; 260 – 67.