

Analisis Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis Neonatorum di Neonatal Intensive Care Unit RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Tesalonika Kereh,¹ Rocky Wilar,² Suryadi N. N. Tatura²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: tesalonikakereh@yahoo.com

Abstract: Neonatal sepsis is defined as a clinical syndrome with systemic manifestations and bacteremia that occurs in the first month of life. Administration of antibiotics had to follow the pattern of the most common causal germs in a hospital. This study was aimed to determine the antibiotics of neonatal sepsis patients at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado, in this case types of antibiotics, duration of the used antibiotics, as well as the use of the first, second, and third-line antibiotics. This was a descriptive analytical study with a cross sectional design. Samples were neonatal sepsis patients who were treated with first, second, and third line antibiotic therapy at the NICU from September to November 2019. The results obtained a total of 40 patients, consisting of 22 males (55%) and 18 females (45%). The condition of the patients when coming out of the ward were 12 recovered (30%) and 28 died (70%). Combination antibiotics were the most common used as many as 37 cases (58%). The length of time using antibiotics based on lines, obtained that the first-line antibiotics were given at a duration of ≤ 5 days, while the second and third line antibiotics were more often given at a duration of >5 days. In conclusion, most neonatal sepsis patients were given antibiotics in combination. There were differences among the durations of the first, second and third line antibiotics used in patients with neonatal sepsis.

Keywords: neonatal sepsis, antibiotics

Abstrak: Sepsis neonatorum didefinisikan sebagai sindrom klinis dengan manifestasi sistemik dan bakteremia yang terjadi pada satu bulan pertama kehidupan. Pemberian antibiotik harus memperhatikan pola kuman penyebab tersering yang ada di suatu rumah sakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum di Neonatal Intensive Care Unit (NICU) RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dalam hal ini jenis-jenis antibiotik yang digunakan, durasi penggunaan antibiotik yang diberikan, serta penggunaan antibiotik lini pertama, kedua, dan ketiga. Jenis penelitian ialah deskriptif analitik dengan desain potong lintang. Sampel penelitian ialah pasien sepsis neonatorum yang menggunakan terapi antibiotik lini pertama, kedua, dan ketiga yang dirawat di ruangan NICU periode September - November 2019. Hasil penelitian memperoleh total 40 pasien, terdiri dari 22 bayi laki-laki (55%) dan 18 bayi perempuan (45%). Keadaan pasien saat keluar dari ruang rawat 12 sembuh (30%) dan 28 meninggal (70%). Penggunaan antibiotik kombinasi paling banyak digunakan yaitu sebanyak 37 kasus (58%). Lama waktu penggunaan antibiotik berdasarkan lini, didapatkan antibiotik lini pertama paling banyak diberikan pada durasi ≤ 5 hari, sedangkan lini kedua dan ketiga lebih sering diberikan pada durasi >5 hari. Simpulan penelitian ini ialah sebagian besar pasien sepsis neonatorum diberikan antibiotik secara kombinasi. Terdapat perbedaan pada lama waktu penggunaan antibiotik pasien sepsis neonatorum baik lini pertama, kedua dan ketiga.

Kata kunci: sepsis neonatorum, antibiotik

PENDAHULUAN

Sepsis neonatorum didefinisikan sebagai sindrom klinis dengan manifestasi sistemik dan dijumpai bakteremia yang terjadi pada satu bulan pertama kehidupan.¹ Pada bayi baru lahir (BBL), sepsis masih merupakan sebuah masalah dalam pelayanan dan perawatan BBL yang belum bisa terpecahkan.² Kematian pada neonatus terutama disebabkan oleh sepsis, yaitu lebih dari satu juta kematian neonatus di seluruh dunia setiap tahunnya.³ Di negara-negara berkembang, insiden sepsis neonatorum adalah sekitar 10 kasus per 1000 kelahiran hidup dan sebanyak 13-27 kasus per 1000 untuk kelahiran hidup prematur.⁴ Penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama mortalitas neonatus yaitu sebesar (42%) yang terjadi pada negara maju.⁵ Di Asia Tenggara dilaporkan angka kematian neonatus sebanyak 39 per 1000 kelahiran hidup, dan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta juga dilaporkan bahwa insiden sepsis neonatorum masih tinggi, yaitu mencapai 13,7% dengan angka kematian 14%.⁶

Risiko sepsis dua kali lebih besar pada bayi laki-laki daripada bayi perempuan. Pada Bayi kurang bulan (BKB) dan bayi berat lahir rendah (BBLR), kejadian sepsis pun meningkat. Kejadian sepsis terjadi pada 26 per seribu kelahiran pada bayi berat lahir amat rendah (<1000 g), sedangkan pada bayi berat lahir antara 1000-2000g kondisinya berbeda, yaitu angka kejadiannya antara 8-9 per seribu kelahiran. Demikian juga risiko kematian BBLR yang menderita sepsis lebih tinggi daripada bayi cukup bulan.²

Terdapat berbagai macam mikroorganisme yang dapat menjadi penyebab terjadinya sepsis seperti bakteri gram positif maupun negatif, virus, parasit, dan jamur. Berdasarkan klinis sepsis neonatus diklasifikasikan menjadi sepsis onset dini (*early onset sepsis*/EOS) dan sepsis onset lambat (*late onset sepsis*), dan onset paling cepat dapat terjadi pada bayi prematur. Mikroorganisme penyebab sepsis onset dini paling banyak ialah *Streptococcus* Grup B (43%) diikuti *Escherichia coli*, (15,5–29%)

sedangkan pada bayi berat badan sangat rendah lebih banyak disebabkan oleh *Escherichia coli* dibanding *Streptococcus* Grup B.³

Baku emas untuk mendiagnosis bakteremia pada pasien yang diduga sepsis neonatorum ialah kultur darah positif tetapi pemeriksaan kultur darah merupakan standar referensi yang tidak sempurna karena membutuhkan waktu untuk mendapatkan hasil, dan yang lebih penting yaitu sensitivitas yang rendah dari metode kultur.⁴

Sepsis neonatorum memerlukan penanganan yang tepat dan efektif agar prognosinya dapat menjadi lebih baik.³ Karena salah satu faktor penyebab dari sepsis neonatorum ialah bakteri, maka diperlukan terapi menggunakan antibiotik.⁵ Antibiotik bekerja secara bakterisid maupun bakteriostatik.⁵ Untuk pemberian antibiotik ini harus diperhatikan pola kuman penyebab tersering yang ada di suatu rumah sakit, demikian pula dengan resistensi kuman.² Jika tidak diperhatikan dengan baik maka akan memberikan efek samping buruk yang bisa mengancam kondisi bayi, dan yang lebih parah lagi ialah kematian.⁵

Berdasarkan latar belakang ini maka peneliti tertarik untuk mengetahui penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum di NICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, terutama dalam hal jenis-jenis antibiotik yang digunakan, durasi penggunaan antibiotik yang diberikan, serta mengetahui penggunaan antibiotik lini pertama, kedua, dan ketiga.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di NICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado terhadap penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum bulan September s/d November 2019. Jenis penelitian ini ialah deskriptif analitik dengan desain potong lintang. Variabel yang diteliti ialah pasien sepsis neonatorum yang menggunakan antibiotik lini pertama, kedua, dan ketiga. Data yang digunakan ialah data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien yang dirawat di NICU RSUP Prof. Dr. R. D.

Kandou Manado.

Untuk melihat perbedaan durasi penggunaan antibiotik berdasarkan terapi lini pertama, kedua, dan ketiga digunakan uji *chi square*.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, dengan nomor keterangan layak etik yaitu No. 065/EC/KEPK-KANDOU/X/2019.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan pasien laki-laki sebanyak 22 bayi (55%) dan pasien perempuan sebanyak 18 bayi (45%). Keadaan pasien saat keluar dari NICU ialah pasien yang meninggal lebih banyak (28 pasien) daripada pasien yang sembuh (12 pasien).

Tabel 1 memperlihatkan gambaran penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum di NICU RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado periode September - November 2019 berdasarkan penggunaan secara tunggal dan kombinasi. Yang terbanyak ialah penggunaan antibiotik kombinasi yaitu ampicilin + gentamisin dan yang paling sedikit ialah penggunaan antibiotik tunggal yaitu ampicilin dan cefepime.

Tabel 1. Gambaran penggunaan antibiotik pasien sepsis neonatorum di NICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode September – November 2019 berdasarkan penggunaan secara tunggal dan kombinasi

Nama antibiotik	Jumlah	Persentase (%)
ampicilin+ gentamisin	37	58
ampicilin	1	2
ceftazidime+ amikasin	18	28
ceftazidime	2	3
cefepime	1	2
meropenem	5	8

Tabel 2 memperlihatkan bahwa penggunaan antibiotik lini pertama lebih banyak digunakan pada durasi ≤ 5 hari yaitu sebanyak 23, sedangkan untuk antibiotik lini kedua dan lini ketiga lebih sering digunakan pada durasi >5 hari.

Tabel 3 memperlihatkan bahwa berdasarkan uji statistik Pearson *chi-square*, didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,025 < 0,05$) pada penggunaan antibiotik Lini I, II, dan III menurut lama penggunaannya. Antibiotik yang paling banyak digunakan ialah antibiotik lini pertama dengan lama penggunaan ≤ 5 hari.

Tabel 2. Gambaran lama waktu penggunaan antibiotik pasien sepsis neonatorum di NICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode September- November 2019 berdasarkan lini I, II, dan III

Waktu (Hari)	Antibiotik			Frekuensi	Persentase (%)
	Lini I Ampicilin Gentamisin	Lini II Ceftazidime Amikasin	Lini III Meropenem		
≤ 5 hari	23	8	0	31	52
> 5 hari	14	10	5	29	48
Jumlah	37	18	5	60	100

Tabel 3. Analisis statistik dengan uji chi square

Antibiotika	Durasi		Nilai p
	≤ 5 Hari n= 31	>5 Hari n= 29	
Lini I, n(%)	23 (74,2%)	14 (48,3)	p=0,025*
Lini II, n(%)	8 (25,8%)	10 (34,5%)	
Lini III, n(%)	0	5 (17,25%)	

BAHASAN

Berdasarkan penelitian ini, untuk jenis kelamin didapatkan bahwa jumlah bayi laki-laki lebih banyak mengalami sepsis neonatorum yaitu 22 pasien (55%), sedangkan bayi perempuan 18 pasien (45%). Hasil penelitian ini sejalandengan penelitian yang dilakukan di RSUD Surakarta tahun 2012 bahwa bayi laki-laki sebanyak 37 pasien (56,81%), sedangkan bayi perempuan 28 pasien (43,09%).⁵ Di RSAL DR. Ramelan Surabaya bayi laki-laki juga lebih banyak yaitu 61 pasien (64,9%), dan bayi perempuan 33 pasien (35,1%).¹⁵ Hasil penelitian ini tidak selaras dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau yang mendapatkan pasien sepsis neonatorum lebih banyak pada bayi perempuan daripada bayi laki-laki.¹⁶ Penelitian yang dilakukan di RSIA St. Fatimah Makassar tidak jauh berbeda, yaitu ditemukan hasil bahwa bayi perempuan yang lebih banyak mengalami sepsis neonatorum.¹⁷

Terdapat hipotesis yang menjelaskan bahwa yang menjadi penyebab terdapatnya perbedaan yaitu adanya faktor-faktor lain yang mengatur sintesis imunoglobulin pada kromosom X sehingga perempuan mempunyai fungsi pertahanan terhadap infeksi lebih besar oleh adanya dua kromosom X.¹⁸ Kejadian sepsis neonatus yang melibatkan lebih banyak bayi laki-laki diband-ing bayi perempuan kemungkinan disebabkan oleh faktor keterkaitan jenis kelamin atau kerentanan individu, tetapi belum ada penelitian yang menghubungkan antara jumlah pasien laki-laki dengan tersangka sepsis neonatus.¹⁹

Pada penelitian didapatkan bahwa keadaan saat keluar yang terbanyak ialah bayi meninggal yaitu 28 pasien (70%), dan bayi yang keluar dengan keadaan sembuh sebanyak 12 pasien (30%). Secara teori, faktor yang menjadi penyebab meninggalnya pasien sepsis yaitu berkaitan dengan pemberian antibiotik yang tidak sesuai dengan kuman penyebab penyakit dan terapi yang tidak dilakukan secara dini; hal ini dapat menyebabkan super infeksi oleh bakteri multi resisten dan jamur.⁵

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa penggunaan antibiotik secara kombinasi yang terbanyak yaitu 37 kasus (58%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rizki et al¹⁶ di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau didapatkan bahwa penggunaan antibiotik berdasarkan jumlah yang terbanyak adalah penggunaan secara kombinasi dua antibiotik yaitu 41 kasus (60,3%).¹⁶

Sebagai terapi awal, untuk penggunaan antibiotik secara tunggal maupun kombinasi harus didasari dari kemungkinan mikroorganisme yang menjadi penyebab sepsis neonatorum berdasarkan pengumpulan data yang dilakukan secara rutin dan uji sensitivitas antibiotik tersebut, sehingga sesuai dengan pedoman terapi yang berlaku dirumah sakit.^{15,16}

Pada tahun 2013, *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan bahwa lini pertama yang bisa diberikan sebagai terapi empiris ialah kombinasi ampicilin atau penisilin dengan gentamisin; kombinasi ini direkomendasikan karena mempunyai efektifitas 89-95% pada neonatus dengan sepsis dan dapat meningkatkan aktivitas antibakteri.^{7,8,16}

Berdasarkan mekanisme kerja, antibiotik golongan aminoglikosida bekerja untuk memodifikasi atau menghambat sintesis protein pada mikroorganisme sedangkan antibiotik seperti golongan beta-laktam, penisilin, sefalosporin dan juga karbapenem mempunyai mekanisme kerja yaitu merusak dinding sel bakteri. Dengan demikian kombinasi dari dua golongan antibiotik tersebut akan menghasilkan efek yang sinergis.²⁰

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa penggunaan antibiotik berdasarkan lama waktu yang terbanyak ialah pada durasi ≤ 5 hari, dengan antibiotik yang paling sering diberikan ialah lini pertama yaitu kombinasi ampicilin dengan gentamisin. Ampicilin merupakan antibiotik paling banyak digunakan karena spektrumnya luas dan tidak hanya digunakan sebagai terapi profilaksis tetapi juga menjadi terapi pemeliharaan pada neonatus yang lahir dengan risiko infeksi.¹⁵ Penggunaan anti-

biotik seperti ampicilin kurang efektif jika diberikan secara tunggal, sehingga dianjurkan untuk kombinasi dengan golongan aminoglikosida.^{5,8} Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini yaitu diberikan kombinasi ampicilin dengan gentamisin. Gentamisin sering digunakan karena obat ini juga diindikasikan pemakaiannya sebagai terapi profilaksis pada neonatus yang lahir dengan risiko infeksi.¹⁵

Kombinasi ampicilin dan gentamisin menjadi terapi lini pertama, dan paling banyak diberikan pada durasi ≤ 5 hari. Sebuah penelitian melaporkan bahwa terapi antibiotik yang terlalu lama atau lebih dari 5 hari berhubungan dengan peningkatan risiko perburukan sepsis dan kematian tetapi belum jelas apakah penyebabnya karena efek samping antibiotik atau perburukan penyakit.⁷ Penggunaan antibiotik pada durasi ≤ 5 hari berarti kondisi klinis dari pasien belum menunjukkan tanda-tanda perbaikan dan hasil kultur belum keluar maka antibiotik yang diberikan berubah menjadi antibiotik lini kedua yaitu ceftazidime dan amikasin,. Setelah pemberian antibiotik lini kedua selama tiga hari dan kondisi klinis pasien belum menunjukkan perbaikan dan hasil kultur belum juga keluar maka digunakan antibiotik lini ketiga yaitu meropenem.

Pada penelitian didapatkan antibiotik lini pertama dan kedua juga banyak digunakan pada durasi > 5 hari. Hal ini berarti pada saat penggunaan antibiotik tersebut, kondisi klinis pasien menunjukkan perbaikan, sehingga untuk penggunaan antibiotiknya tetap diteruskan walaupun sudah melebihi 5 hari.

Dalam hal lama pemberian antibiotik juga harus diperhatikan keadaan pasien dan efek antibiotik tersebut. Penggunaan salah satu obat golongan aminoglikosida yaitu amikasin dengan jangka waktu yang sangat lama akan memberikan efek toksik kepada neonatus tersebut seperti ototoksik dan nefrotoksik.²¹

Pemeriksaan penunjang seperti biakan darah untuk kultur kuman penyebab merupakan baku emas dalam penegakan diagnosis sepsis, namun terdapat beberapa

kendala antara lain kultur mikroorganisme penyebab seringkali menunjukkan hasil yang tidak memuaskan. Selain itu, hasil pemeriksaan dapat diketahui setelah 3-5 hari. Oleh karena itu penggunaan antibiotik empiris harus diteruskan hingga didapatkan hasil kultur untuk penyesuaian antibiotik.

SIMPULAN

Penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum di NICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode September-November 2019 sebagian besar diberikan antibiotik secara kombinasi yaitu dua antibiotik, dan yang terbanyak diberikan adalah ampicilin dan gentamisin yang merupakan terapi antibiotik lini pertama. Terdapat perbedaan pada lama waktu penggunaan antibiotik pasien sepsis neonatorum baik lini pertama, kedua dan ketiga. Antibiotik lini pertama lebih banyak digunakan pada durasi ≤ 5 hari, sedangkan lini kedua dan ketiga lebih sering digunakan pada durasi > 5 hari.

Pihak rumah sakit diharapkan dapat melakukan surveilans rutin terhadap pasien sepsis neonatorum, dalam hal ini mikroorganisme penyebab sepsis agar memudahkan untuk menentukan terapi yang tepat pada pasien tersangka sepsis neonatorum. Penelitian yang serupa perlu dilakukan pada rumah sakit yang berbeda untuk mengetahui penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatorum baik secara kualitas maupun kuantitas.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sianturi P, Hasibuan BS, Lubis BM, Azlin E, Tjipta GD. Profil sepsis neonatus di unit perawatan neonatus RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2008-2010. *Sari Pediatri*. 2012;14:67-72.
2. Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A. *Buku Ajar Neonatologi*. (1st ed). Jakarta: IDAI, 2012; p. 170-87.
3. Oyong N, Inayah, Novita Y, Giofani R. Analisis penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Ah-

- mad Provinsi Riau. JIK. 2017;11:70-5.
4. Thermiany AS, Retayasa W, Kardana M, Lila IN. Diagnostic accuracy of septic markers for neonatal sepsis. *Paediatrica Indonesiana*. 2008;48:299-305.
 5. Setiadi A. Analisis secara kualitatif penggunaan antibiotik berdasarkan kriteria *gyssens* pada penderita sepsis neonatus di unit rawat inap neonatal RSUD Dr. Moewardi tahun 2012 [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2015.
 6. Salendu PM. Sepsis neonatorum dan pneumonia pada bayi aterm. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 2012; 4:175-9.
 7. Hayatullah MK, Tjipta GD, Sianturi P, Azlin E, Lubis BM, Syamsidah, et al. Terapi antibiotika empiris pada neonatus. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2017; 50; 2.
 8. Depkes RI. Penatalaksanaan sepsis neonatorum. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
 9. Puspongoro TS. Sepsis pada neonatus. *Sari Pediatri*. 2000; 2:96-102.
 10. Sari DPP. Kajian penggunaan antibiotik pada terapi empiris dengan hasil terapi di Ruang ICU RSUD X periode 2015 [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2016.
 11. Dinas Kesehatan. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2007.
 12. Rukmono P, Zuraida R. Uji kepekaan antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* penyebab sepsis neonatorum. *Sari Pediatri*. 2013;14:332-6.
 13. Woman and Newborn Health Service King Edward Memorial Hospital. Clinical Guidelines Neonatology Clinical Care Unit (NCCU) [serial online]. Date Revised: Dec 2014 [review: Dec 2017]. Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/NCCU/Drug%20Protocols/Meropenem.pdf>
 14. Haryani S, Apriyanti YF. Evaluasi terapi obat pada pasien sepsis neonatal di Ruang Perinatologi RSUP Fatmawati Januari-Februari Tahun 2016. Jakarta: Journal of Fatmawati Hospital, 2016.
 15. Fitriani VY. Studi penggunaan antibiotika pada neonatus di NICU RSAL Ramelan Surabaya. *J Trop Pharm Chem*. 2011;1(2):8-14..
 16. Giovani R, Oyong N, Inayah. Evaluation usage of antibiotic to sepsis neonatus patient in RSUD Arifin Achmad Province Riau. *JOM*. 2016;3(2):8-14..
 17. Mansyur R, Alasiry E, Daud D. Mannose-binding lectin sebagai predictor sepsis neonatorum onset dini. Makassar: Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, 2013. Available from: <https://adoc.tips/download/mannose-binding-lectin-sebagai-prediktor-sepsis-neonatorum-o.html>
 18. Desai P, Shah AN, Pandya T. C-reactive protein, immature to total neutrophil ratio and micro ESR in early diagnosis of neonatal sepsis. *IJBAR*. 2014; 5(8): 364-66.
 19. Rasfa RA, Oyong N, Fatmawati. Uji diagnostik pemeriksaan C-reaktif protein (CRP) pada neonatus tersangka sepsis yang dirawat di instalasi neonatus RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *JOM*. 2015;2(2):4-5.
 20. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011. Pedoman penggunaan antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011.
 21. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta: IDAI, 2013.