

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neonatus adalah bayi baru lahir sampai dengan usia 28 hari. Bayi hingga usia kurang satu bulan merupakan golongan umur yang paling rentan mengalami gangguan kesehatan, sehingga tanpa penanganan yang tepat, bisa berakibat fatal.¹ Di tahun 2017 terdapat 5,4 juta kematian anak di bawah 5 tahun, 47% atau sekitar 2,5 juta merupakan neonatus. Jika dihitung reratanya, maka 7000 bayi meninggal per hari dimana sebagian besar meninggal di minggu pertama kelahiran.² Di Indonesia terdapat 15 kasus kematian neonatus per 1000 kelahiran hidup pada tahun 2017.¹ Menurut data *United Nations Children's Fund* (UNICEF) terdapat 7 penyebab teratas kematian bayi di Indonesia, yaitu *preterm birth complications* (34,7%), *neonatal intrapartum-related complications* (22,7%), *congenital diseases* (17,5%), *sepsis* (11,7%), *pneumonia* (5,5%), *diarrhoea* (0,3%) dan *tetanus* (0,3%).³ Dari data tersebut dapat dilihat bahwa sepsis merupakan penyakit infeksius utama yang menyebabkan kematian anak di Indonesia.³ Jika tidak serius ditangani, maka sepsis akan sangat membahayakan kehidupan manusia. Dalam upaya mengurangi angka kematian tersebut, kemampuan untuk mendeteksi dini penyebab sepsis harus ditingkatkan terutama dengan cara mengenali tanda dan gejala yang ditimbulkan.⁴

Insidens sepsis neonatorum sangat bervariasi pada negara berkembang, antara 1 sampai 10 kasus dalam 100 kelahiran hidup dengan jumlah kematian berkisar 13%-50%.⁵ Tingginya angka kematian ini disebabkan keterlambatan penanganan. Dengan demikian, sepsis harus dianggap sebagai masalah yang serius dengan resiko kematian yang tinggi. Segera sesudah diagnosis sepsis ditegakkan, kultur darah harus dilakukan agar mengetahui bakteri patogen. Namun, antibiotik juga harus diberikan bahkan sebelum hasil kultur darah diketahui. Antibiotik yang diberikan harus berdasarkan jenis bakteri yang paling sering ditemukan pada daerah yang terinfeksi atau dengan pemberian

antibiotik spektrum luas. Kemudian jika hasil kultur darah sudah diketahui, terapi antibiotik dapat disesuaikan dengan antibiotik yang paling efektif untuk bakteri penyebab infeksi.⁶

Bagaimanapun, penggunaan antibiotik spektrum luas yang terus dilakukan akan mengakibatkan bakteri resisten terhadap obat tersebut. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Pakistan, didapati bahwa bakteri gram negatif menjadi penyebab utama sepsis neonatorum.⁷ Sebaliknya, hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan di Nepal yang menyatakan bahwa bakteri gram positif menjadi penyebab utama sepsis neonatorum.⁸ Namun terdapat persamaan dari penelitian di atas bahwa telah terjadi *multiple drug resistance* terhadap bakteri-bakteri tersebut dan antibiotik dengan tingkat resistensi tertinggi yaitu Ampisilin dan Penisilin.^{7,8} Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan di Lampung yang menyatakan bahwa bakteri *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap Ampisilin dengan persentase resistensi 84,6% dan 82,7% terhadap Eritromisin.⁹ Di RSUD Arifin Achmad Riau didapati 96,5% bakteri *Coagulase negative Staphylococci* resisten terhadap Amoksisilin dan 80,71% resisten terhadap Meropenem.¹⁰ Kemudian dari penelitian terakhir diketahui bahwa 83,8% bakteri *Enterobacter sp.* dan 93,8% bakteri *Proteus sp.* resisten terhadap Ampisilin di RSUD Dr. Pirngadi Medan.¹¹ Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa sepsis neonatorum merupakan kondisi gawat darurat yang mengancam nyawa dan terapi antibiotik yang cepat dan tepat sangat menentukan keselamatan pasien.⁸

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian agar mengetahui gambaran pola kuman penyebab sepsis neonatorum dan resistensinya terhadap antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka masalah dalam penelitian ini dapat disimpulkan dalam bentuk pertanyaan “Bagaimana gambaran pola

kuman penyebab sepsis neonatorum dan resistensinya terhadap antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran pola kuman penyebab sepsis neonatorum dan resistensinya terhadap antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui distribusi frekuensi jenis kelamin neonatus yang paling banyak menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi usia gestasi neonatus yang menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
3. Untuk mengetahui distribusi frekuensi berat badan lahir neonatus yang menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
4. Untuk mengetahui distribusi frekuensi cara persalinan neonatus yang menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
5. Untuk mengetahui distribusi frekuensi jenis pemeriksaan kultur mikrobiologi yang dilakukan pada neonatus yang menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
6. Untuk mengetahui distribusi frekuensi bakteri patogen pada neonatus yang menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
7. Untuk mengetahui distribusi frekuensi terapi antibiotik yang dilakukan pada neonatus yang menderita sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
8. Untuk mengetahui pola resistensi bakteri patogen penyebab sepsis neonatorum terhadap antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Bidang Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi ilmiah mengenai gambaran pola kuman penyebab sepsis dan resistensinya terhadap antibiotik.

b. Bidang Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai acuan dalam penatalaksanaan anak dengan sepsis sesuai dengan gambaran pola kuman penyebab sepsis tersering dan antibiotik yang sensitif..

c. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai wadah untuk menuangkan ilmu pendidikan kedokteran yang diperoleh peneliti, sebagai wadah untuk menambah wawasan peneliti terhadap sepsis yang terjadi pada anak terkait gambaran pola kuman penyebab sepsis dan resistensinya terhadap antibiotik sehingga mengetahui terapi empiris yang tepat dan mendapat pengalaman lebih dalam melakukan penelitian ilmiah di bidang kesehatan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.¹² Sepsis diderita 30 juta orang secara global setiap tahun dan 6 juta orang di antaranya meninggal dunia.¹³ Dilansir CDC, 1,7 juta orang dewasa di Amerika mengalami sepsis dan hampir 270.000 orang meninggal karenanya.¹³ Sebagai gambaran, 1 dari 3 pasien yang meninggal di rumah sakit mengalami sepsis.¹³ Menurut data *United Nations Children's Fund* (UNICEF) terdapat 7 penyebab teratas kematian bayi di Indonesia, yaitu *preterm birth complications* (34,7%), *neonatal intrapartum-related complications* (22,7%), *congenital diseases* (17,5%), *sepsis* (11,7%), *pneumonia* (5,5%), *diarrhoea* (0,3%) dan *tetanus* (0,3%).³ Dapat diketahui bahwa sepsis menjadi penyakit infeksius utama penyebab kematian anak di Indonesia. 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). Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%.¹⁴ Selain itu juga telah dilakukan penelitian di 128 lokasi pada 26 negara dengan kesimpulan bahwa dari 7051 pasien anak yang dilakukan skrining, 6.925 anak didiagnosis sepsis, 569 di antaranya menderita sepsis berat dengan rerata usia 3 tahun. Bagian tubuh yang paling sering mengalami infeksi adalah sistem pernafasan (40%).¹⁴

2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko Sepsis

Infeksi pada tubuh yang memicu respon imun menjadi penyebab terjadinya sepsis.¹⁴ Organ tersering yang terkena infeksi adalah paru-paru (pneumonia, 40%), diikuti oleh infeksi pada aliran darah (bakteremia, 19%), abdominal (8%) dan infeksi pada sistem saraf pusat (4%).¹⁵ Infeksi ini kemudian akan menimbulkan gejala yang dikenal dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dan mengakibatkan disfungsi organ, syok bahkan kematian. Mikroorganisme yang paling sering menyebabkan infeksi adalah bakteri, namun jamur, virus, atau parasit juga bisa memicu infeksi.¹⁴ Menurut penelitian yang dilakukan pada 1711 anak yang terdiagnosis sepsis dengan hasil kultur darah positif, 918 (53,6%) di antaranya merupakan bakteri gram negatif dan 793 (46,3%) adalah bakteri gram positif. Bakteri gram positif *Coagulase-negative Staphylococci*, menjadi penyebab tersering diikuti bakteri *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.¹⁶ Prematuritas, bayi dengan berat badan lahir rendah, usia dini ketika terkena sepsis, malnutrisi, sistem imun yang lemah menjadi faktor resiko yang paling banyak ditemui pada sepsis neonatorum.¹⁶

2.1.3 Patogenesis Sepsis

Sepsis dimulai dengan invasi dari mikroorganisme patogen ke dalam tubuh manusia, yang dalam hal ini bakteri gram negatif adalah yang tersering. Ketika bakteri menembus lapisan mukosa maka tubuh akan mengenali komponen-komponen molekular yang dikeluarkan oleh bakteri yang dikenal dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). PAMP yang dimaksud adalah lipopolisakarida (LPS, juga dikenal dengan endotoksin, komponen dari dinding sel bakteri gram negatif), peptidoglikan, lipopeptida, asam lipoteikoik (komponen dari dinding sel bakteri gram positif), flagela (alat gerak bakteri) dan DNA bakteri. Pada respon awal terhadap infeksi, patogen –atau yang lebih spesifik- PAMP akan dikenali oleh reseptor khusus tubuh yaitu *pattern recognition*

receptors (PRR). Telah diketahui 4 jenis utama dari PRR, yaitu *Toll-like receptors* (TLRs), *C-type lectin receptors* (CLRs), *retinoic acid-inducible gene* (RIG)-*I-like receptors* (RLRs) dan *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD)-*like receptors* (NLRs). PRR-mediated *pathogen* merupakan mekanisme pertahanan yang penting bagi tubuh untuk menghadapi invasi patogen lainnya dan dapat meningkatkan transkripsi gen inflamasi serta inisiasi imunitas awal.¹⁵

Bagaimanapun, jika sistem imunitas dini gagal mengeradikasi patogen, stimulasi PRR yang berlebihan akan menurunkan respon tubuh terhadap inflamasi, yang kemudian tidak lagi menguntungkan sel tubuh melainkan menyebabkan kerusakan jaringan, disfungsi organ dan progresi menuju sepsis. Faktor lainnya yang berperan yaitu PRR dapat distimulasi oleh molekul endogen yang dilepaskan sel yang mengalami kerusakan, yang dikenal dengan *danger-associated molecular patterns* (DAMPs). Contoh dari DAMP adalah fibrinogen, asam hialuronat dan *high-mobility group box-1 protein* (HMGB-1). Dengan demikian, PRR akan mengenali komponen-komponen molekular yang dihasilkan patogen (PAMP) dan sel tubuh sendiri (DAMP) sehingga menjadi siklus yang buruk dan inflamasi yang berkelanjutan.¹⁷

Ketika PRR distimulasi oleh PAMP dan DAMP, maka *coding* gen target untuk menghasilkan sitokin-sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1, IL-12 dan IL-18 akan teraktivasi. Sitokin merupakan protein kecil yang dapat meregulasi respon tubuh baik lokal maupun sistemik setelah dilepaskan dari beragam tipe sel seperti monosit dan neutrofil. Jumlah sitokin yang terus-menerus bertambah banyak akan secara langsung ataupun tidak langsung menyebabkan terjadinya respon hiperinflamasi oleh tubuh.¹⁸

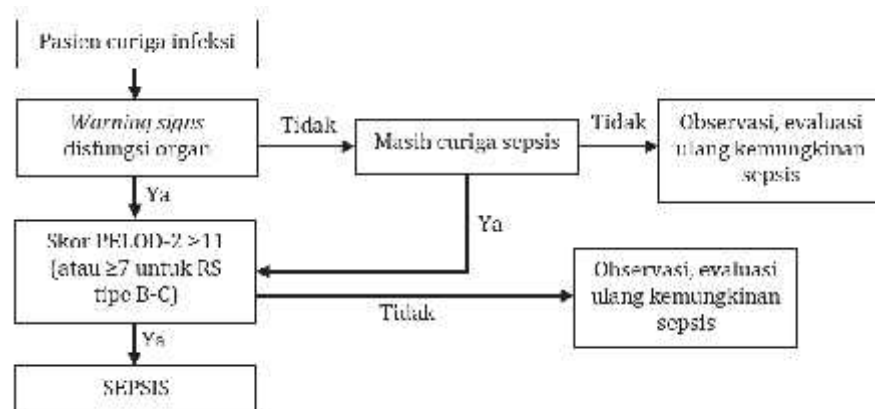
Sistem komplemen berkontribusi langsung dalam mengaktivasi sistem imun dengan pelepasan anafilaktoksin C3a dan C5a. Anafilaktoksin adalah molekul proinflamasi yang dapat mengaktivasi sel-sel imun lainnya seperti makrofag, basofil, neutrofil, eosinofil dan sel mast dan juga

mengaktivasi sel endotel, epitel maupun platelet. Namun jika sistem komplemen teraktivasi secara berlebihan maka akan berdampak buruk bagi tubuh. Pelepasan sel mast dan histamin yang berlebihan akan meningkatkan permeabilitas kapiler, begitu juga dengan teraktivasinya platelet akan menyebabkan terjadinya koagulasi intravaskular diseminasi yang menyebabkan banyaknya cairan ke ruang interstisial. Hal inilah yang memicu hipotensi, vasokonstriksi pembuluh darah paru, kerusakan endotel pembuluh darah dan komplikasi yang berhubungan dengan *multiple organ failure*.^{15,17}

2.1.4 Diagnosis Sepsis

Meskipun bertahun-tahun telah dilakukan banyak penelitian, tetap saja tidak ditemukan intervensi yang spesifik dalam menangani sepsis dan tatalaksana sepsis bergantung pada resusitasi yang adekuat dan fungsi organ yang baik serta eradikasi terhadap mikroorganisme penginfeksi dengan antibiotik. Aspek terpenting dalam tatalaksana pasien dengan sepsis adalah dengan melakukan tindakan yang tepat sesegera mungkin sesuai dengan perjalanan penyakit. Namun mengidentifikasi sepsis bisa menjadi sangat rumit, secara khusus di awal perjalanan penyakit saat tanda dan gejala yang ditimbulkan tidak spesifik dimana hal itu juga terjadi pada pasien lain yang bukan menderita sepsis. Sepsis juga akan sulit terdeteksi pada populasi tertentu seperti neonatus.¹⁵ Tanda-tanda klinis pada sepsis neonatus tidaklah spesifik dan berhubungan dengan karakteristik mikroorganisme penyebab dan respon tubuh terhadapnya. Tanda yang tidak spesifik ini juga dapat dihubungkan dengan penyakit neonatus lainnya, seperti *respiratory distress syndrome*, kelainan metabolik, perdarahan intrakranial, maupun trauma.¹⁹

Menurut Konsensus IDAI tahun 2016, diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya: (1) Infeksi, meliputi (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) respon inflamasi; dan (2) tanda disfungsi/gagal organ.¹⁴



Gambar 2.1. Alur penegakan diagnosis sepsis

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor predisposisi infeksi, antara lain, faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas, dan riwayat terapi. Respon inflamasi dapat terjadi tidak hanya disebabkan oleh penyakit infeksi. Secara klinis respon inflamasi dapat berupa :

- Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$)
- Takikardia (peningkatan denyut jantung sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis, atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam).
- Bradikardia (penurunan denyut jantung sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, beta-blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam).
- Takipneu: peningkatan frekuensi napas.²⁰

Bagaimanapun, respon tubuh yang berkaitan dengan infeksi akan mudah dinilai. Juga telah diketahui melalui proses patogenesis sepsis bahwa tubuh akan mengeluarkan banyak molekul yang terlibat dalam respon sistemik yang kompleks dan beberapa diantaranya merupakan *biomarker* yang potensial atau menjadi indikator terjadinya sepsis.¹⁵

Biomarker dapat dinilai melalui pemeriksaan darah tepi, morfologi darah tepi, *C-reactive protein*, dan prokalsitonin.^{20,21}

a. *C-Reactive Protein (CRP)*

Konsentrasi CRP meningkat dalam banyak kondisi peradangan. Pada kondisi normal, kadar CRP yaitu <5 µg/mL. Namun nilainya dapat lebih tinggi dari 500 µg/mL selama peradangan. CRP juga dapat dipakai untuk memantau efisiensi dari terapi antibiotik awal. Menurut studi dan penelitian yang dilakukan, sensitivitas CRP bervariasi antara 30-97,2% dan spesifisitasnya dari 67-100% pada pasien sepsis, baik dewasa maupun anak-anak.²²

b. *Procalcitonin (PCT)*

PCT merupakan protein yang diproduksi pada fase akut infeksi, prohormone asam amino 116 dari kalsitonin dan terutama diekspresikan dalam sel-sel C kelenjar tiroid. Namun selama sepsis, PCT diproduksi oleh beberapa jaringan sebagai respon terhadap sitokin dan endotoksin bakteri sehingga konsentrasinya meningkat. Kadar normal PCT adalah <0,5 ng/mL dan meningkat pada 3-4 jam pertama setelah infeksi serta memuncak dalam 6-24 jam.¹⁵

c. CD64

CD64 adalah reseptor imunoglobulin Fc (Fc -RIII) yang diekspresikan pada monosit dan eosinofil, berfungsi untuk memediasi fagositosis bakteri dan mikroorganisme lainnya. Neutrofil biasanya memiliki antigen CD64 tingkat rendah pada membrannya, tetapi ekspresinya meningkat dalam 4-6 jam setelah aktivasi oleh sitokin inflamasi.²³

d. *Adrenomedullin*

Adrenomedullin adalah peptida asam amino 52 yang beredar dalam darah dan terutama diekspresikan oleh sel endotel dan otot polos pembuluh darah serta memiliki banyak fungsi termasuk untuk vasodilatasi pembuluh darah. Konsentrasi *adrenomedullin*

meningkat pada pasien dengan sepsis dan berhubungan erat kematian pasien.¹⁵

e. sTREM-1

Reseptor pemicu ini diekspresikan pada sel mieloid-1 yang berkaitan dengan respon imun awal. sTREM-1 muncul pada permukaan dari sel PMN (polimorfonuklear) dan monosit, meningkat selama terjadi infeksi bakteri dan jamur serta dilepaskan pada aliran darah.²³

f. *Presepsin*

Presepsin (CD14 terlarut) adalah reseptor glikoprotein yang terlibat dalam aktivasi *toll-like receptor 4* sebagai respons terhadap pengikatan lipopolisakarida. Tingkat plasma presepsin meningkat lebih awal selama sepsis, dan memiliki waktu paruh 4–5 jam. Presepsin terbukti memiliki nilai diagnostik dan prognostik pada pasien dengan sepsis.¹⁵

Selain pemeriksaan *biomarker* sepsis, kultur mikrobiologi sangat penting untuk dilakukan agar mengetahui mikroorganisme patogen. Beberapa penelitian retrospektif menyarankan bahwa melakukan pemeriksaan kultur sebelum terapi antibiotik dikaitkan dengan hasil yang lebih baik sehingga lebih mudah dalam mengidentifikasi patogen. Namun keinginan untuk mendapatkan hasil pemeriksaan kultur sebelum terapi awal antibiotik juga harus dipertimbangkan dengan baik karena akan meningkatkan resiko kematian diakibatkan penundaan pemberian terapi pada pasien kritis dengan dugaan sepsis atau syok sepsis. Pemeriksaan kultur dapat dilakukan dari darah, cairan serebrospinal, urin, luka, sekresi pernafasan dan cairan tubuh lainnya. Kultur mikrobiologi yang tepat selalu menyertakan setidaknya dua set kultur darah (aerobik dan anaerobik).²⁴

2.1.5 Tatalaksana Sepsis

Andalan pengobatan untuk sepsis adalah terapi antibiotik. Antibiotik digunakan untuk menekan pertumbuhan bakteri dan memungkinkan mekanisme pertahanan bayi untuk merespon.¹⁸ Mekanisme kerja obat antibiotik dapat digolongkan sebagai berikut:

a. Menghambat sintesis dinding sel

Bakteri memiliki lapisan luar yang kaku, yaitu dinding sel. Dinding sel mempertahankan bentuk dan ukuran mikroorganisme, yang memiliki tekanan osmotik internal yang tinggi. Cedera pada dinding sel (misalnya, oleh lisozim) atau penghambatan pembentukannya dapat menyebabkan lisis sel. Semua obat - laktam adalah inhibitor selektif dari sintesis dinding sel bakteri dan oleh karena itu aktif melawan bakteri yang sedang berkembang.

b. Menghambat fungsi membran sel

Sitoplasma semua sel hidup terikat oleh membran sitoplasma, yang berfungsi sebagai penghalang permeabilitas selektif dan melakukan fungsi transpor aktif dan dengan demikian mengontrol komposisi internal sel. Jika integritas fungsional membran sitoplasma terganggu, makromolekul dan ion lepas dari sel, dan kerusakan atau kematian sel akan terjadi.

c. Menghambat sintesis protein

Makrolida, linkosamida, tetrasiklin, glikilikin, aminoglikosida, dan kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein pada bakteri. Mekanisme tindakan yang tepat berbeda di antara kelas obat-obatan ini tetapi pada dasarnya adalah dengan menghambat sintesis protein dalam ribosom bakteri.

d. Menghambat sintesis asam nukleat

Contoh obat yang bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat adalah kuinolon, pirimetamin, rifampin, sulfonamid, trimetoprim, dan trimetresat. Rifampin menghambat

pertumbuhan bakteri dengan mengikat kuat ke *DNA-dependent RNA polymerase* bakteri. Dengan demikian, ia menghambat sintesis RNA bakteri.²⁵

Pemilihan jenis antibiotik empiris harus sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, kerja obat, usia, dan predisposisi penyakit. Kombinasi ampisilin dan aminoglikosida (biasanya gentamisin) selama 10-14 hari adalah pengobatan yang efektif terhadap sebagian besar organisme yang bertanggung jawab untuk sepsis onset dini.^{18,26} Kombinasi ampisilin dan sefotaksim juga diusulkan sebagai metode pengobatan alternatif.¹⁸ Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diduga sepsis, dengan sebelumnya dilakukan pemeriksaan kultur darah. Upaya awal terapi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotik tunggal berspektrum luas. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotik definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman.¹⁴

Tabel 2.1. Dosis antibiotik¹⁴

Obat Generik	Rute	Dosis Antibiotik
Aminoglikosida		
Amikasin	IV, IM	15–20 mg/kg/hari dalam 1 dosis
Gentamisin	IV, IM	5–7.5 mg/kg/hari dalam 1 dosis
Karbapenem		
Imipenem / Silastatin	IV, IM	60–100 mg/kg/hari dalam 4 dosis (dosis dewasa perhari 1-4 g)
Meropenem	IV	60 mg/kg/hari dalam 3 dosis, untuk meningitis bakterial 120 mg/kg/hari dalam 3 dosis) (dosis dewasa perhari 1,5-6 g)
Ertapenem	IV, IM	30 mg/kg/hari dalam 2 dosis (dosis dewasa perhari 1 g)
Sefalosporin		
Sefazolin	IV, IM	150 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 4-6 g)
Sefepim	IV, IM	100–150 mg/kg/hari dalam 2–3 dosis (dosis dewasa perhari 4-6 g)
Sefotaksim	IV, IM	200–225 mg/kg/hari dalam 4 atau 6 dosis, untuk meningitis bakterial dapat mencapai 300mg/kg (dosis dewasa perhari 8-12 g)
Seftazidim	IV, IM	200 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 3 g)
Seftriakson	IV, IM	100 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis, untuk meningitis bakterial dan pneumonia karena pneumokokus dosis diperbesar (dosis dewasa perhari 2-4 g)
Kloramfenikol	IV	75–100 mg/kg/hari dalam 4 dosis (maksimal 2 g)
Klindamisin	IM, IV	40 mg/kg/hari dalam 3–4 dosis (dosis dewasa perhari 1.8-2,7 g)
	PO	30–40 mg/kg/hari dalam 3–4 dosis (dosis dewasa perhari 1.2-1,8 g)

Fluorokuinolon

Siprofloksasin	PO	30–40 mg/kg/hari dalam 2 dosis (dosis dewasa perhari 1-1,5 g)
	IV	20–30 mg/kg/hari dalam 2 dosis (maksimal 0,8-1,2 g)
Levofloksasin	IV, PO	16–20 mg/kg/hari dalam 2 dosis (dosis dewasa perhari 500–750 mg)

Makrolid

Azitromisin	IV	10 mg/kg/hari sehari sekali
-------------	----	-----------------------------

Metronidazole

Metronidazole	PO	30–50 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 0.75-2,25 g)
	IV	22.5–40 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 1.5 g)

Oxazolidinones

Linezolid	PO, IV	Anak <12 tahun: 30 mg/kg/hari dalam 3 dosis, Anak >12 tahun 1200 mg/hari dalam 2 dosis
-----------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------

Penisilin Spektrum Luas

Amoksisilin asam klavulanat	PO	Dosis 80-100 mg/kg/hari dalam 3 dosis diberikan dalam melakukan deeskalasi antibiotik PO untuk infeksi invasif non OMA
Ampisilin	IM, IV	200–400 mg/kg/hari dalam 4 dosis (dosis dewasa perhari 6-12 g)
Ampisilin sulbaktam	IV	200 mg/kg/hari ampisilin dalam 4 dosis (dosis dewasa perhari 8 g)
Piperasilin tazobaktam	IV	Untuk anak > 9 bulan dosis 300 mg/kg/hari komponen piperacillin dalam 3 doses (dosis dewasa perhari 9-16 g)

Penisilin

Penisilin G	IM, IV	200 000–300 000 U/kg/hari dalam 4–6 dosis (dosis dewasa perhari 12-24 juta U)
-------------	--------	----------------------------------------------------------------------------------

Penisilin resisten

Penisilinase

Oksasilin / Nafsilin	IM, IV	150–200 mg/kg/hari dalam 4–6 dosis (dosis dewasa perhari 6-12 g)
Dikloksasilin	PO	100 mg/kg/hari dalam 4 dosis (untuk deeskalasi infeksi osteoartikular)

Sulfonamid

Trimethoprim (TMP)- sulfamethoxazole (SMX) dengan rasio 1:5	PO, IV	6–12 mg/kg/hari komponen TMP dalam 2 dosis (dosis dewasa perhari TMP 320 mg)
-------------------------------------------------------------------------	--------	---------------------------------------------------------------------------------

Tetrasiklin

Tetrasiklin	PO	25–50 mg/kg/hari dalam 5 dosis (dosis dewasa perhari 1 g). Hanya untuk usia ≥ 8 tahun
Doksisiklin	PO, IV	4 mg/kg/hari, terbagi dalam 12 jam (maksimal 100 mg/dosis)

Vankomisin

Vankomisin	IV	45–60 mg/kg/hari dalam 3-4 dosis 3–4 dosis (dosis dewasa perhari 2-4 g); membutuhkan pemeriksaan konsentrasi obat dalam darah
------------	----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.1.5.1 Resistensi Antibiotik

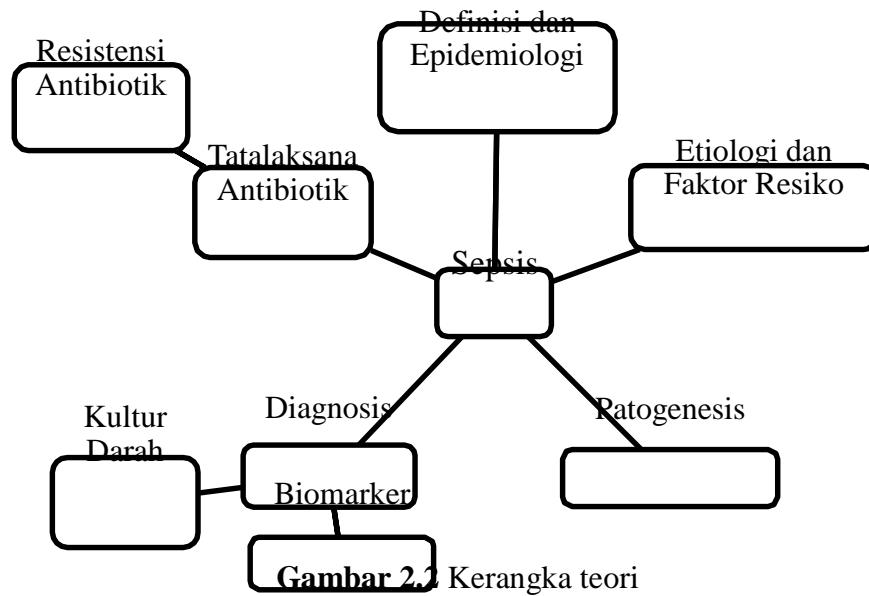
Resistensi terhadap antibiotik merupakan kondisi yang serius untuk diperhatikan. Berbagai penelitian menunjukkan hasil dimana sudah banyak bakteri yang mengalami *multiple drug resistance*.^{7,8} Hal ini dikarenakan paparan terhadap antibiotik yang berlebihan namun tidak membunuh seluruh bakteri sehingga saat bermultiplikasi terbentuk bakteri baru yang resisten terhadap antibiotik tersebut. Selain itu konsumsi antibiotik yang tidak tepat, penggunaan antibiotik di sektor agrikultur, kualitas penanganan infeksi yang buruk di rumah sakit, faktor kebersihan dan sanitasi yang buruk serta keterbatasan uji laboratorium terhadap mikroba juga menjadi penyebab terjadinya resistensi antibiotik.²⁷ Ada beberapa mekanisme yang berbeda dimana mikroorganisme menunjukkan resistensi terhadap antibiotik.

1. Mikroorganisme menghasilkan enzim yang menghancurkan obat aktif.
2. Mikroorganisme mengubah permeabilitasnya terhadap obat.
3. Mikroorganisme mengembangkan atau mengubah susunan molekul target yang menjadi sasaran obat.
4. Mikroorganisme mengubah jalur metabolisme sehingga melewati reaksi yang ditimbulkan oleh obat.
5. Mikroorganisme mengembangkan enzim sehingga masih dapat melakukan fungsi metaboliknya tetapi jauh lebih sedikit dipengaruhi oleh obat.²⁵

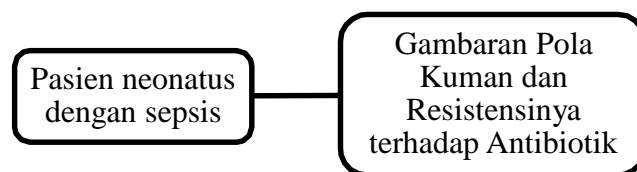
Resistensi antibiotik menjadi masalah yang serius untuk ditangani saat ini. Resistensi antibiotik menyebabkan lebih dari 700.000 kematian di seluruh dunia setiap tahun.²⁸ Di Eropa, sebanyak 25.000 orang meninggal akibat resistensi antibiotik. Lebih dari 23.000 kasus kematian dikaitkan dengan resistensi antibiotik di Amerika. Di negara berkembang seperti India, lebih dari 58.000 bayi meninggal dunia akibat terinfeksi bakteri yang sudah resisten yang didapat dari ibu.²⁷ Bakteri yang paling mengancam di dunia adalah *Clostridioides difficile* yang menginfeksi 500.000 orang per tahun dan menyebabkan 15.000 kematian akibat diare

dan kolitis. Kemudian diikuti bakteri *Enterobacteriaceae* yang resisten terhadap Karbapenem yang menginfeksi 9000 orang dan membunuh 600 orang di antaranya.²⁹ Jika dikaitkan dengan penyakit sepsis pada neonatorum, penelitian di Etiopia Utara menemukan bahwa *E. coli* telah resisten 100% terhadap Ampisilin. Begitu pula dengan kuman *Salmonella spp.* yang juga resisten 100% terhadap Kloramfenikol.³⁰ Dilaporkan hanya 19,29% bakteri *Staphylococcus* yang sensitif terhadap Meropenem pada penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Riau.¹⁰ Di RSUD Pirngadi sendiri Ampisilin memiliki resistensi 83,1% dan sensitifitas 3,4% pada sebagian besar bakteri penyebab infeksi.¹¹ Hal ini sangat mengancam kehidupan manusia dan salah satu cara mencegahnya adalah dengan mengetahui gambaran pola kuman penyebabnya sehingga dapat diterapi dengan antibiotik yang tepat.

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka konsep

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk melihat gambaran pola kuman penyebab sepsis neonatorum dan resistensinya terhadap antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan dengan desain penelitian *cross sectional*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2019.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Neonatus yang dirawat di Unit Perinatologi RSUD Dr. Pirngadi Medan.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh neonatus yang menderita sepsis dan telah diterapi dengan antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik neonatus yang menderita sepsis yang telah diterapi dengan antibiotik dan dilakukan pemeriksaan kultur mikrobiologi di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.

3.4.2 Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*.

3.5 Prosedur Kerja

Dalam penelitian ini, seluruh data diambil menggunakan rekam medis pasien (data sekunder) di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2016-2017.

1. Peneliti meminta surat untuk persetujuan penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Peneliti membawa surat persetujuan penelitian ke bagian pusat penelitian di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
3. Peneliti mengambil data rekam medik neonatus yang menderita sepsis, telah dilakukan kultur mikrobiologi dan diterapi dengan antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2016-2017.
4. Peneliti memeriksa kelengkapan data rekam medik sampel
5. Peneliti mengambil data rekam medik sesuai dengan variabel yang diteliti
6. Peneliti memasukkan data ke tabel distribusi.
7. Peneliti menganalisis dan melakukan pembahasan terhadap data yang diperoleh.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Jenis kelamin	Jenis kelamin neonatus.	Rekam medik	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
Usia gestasi	Lamanya neonatus dalam kandungan.	Rekam medik	1. Kurang bulan (<37 minggu) 2. Cukup bulan (≥ 37 minggu)	Ordinal
Berat badan lahir	Berat badan neonatus saat dilahirkan.	Rekam medik	1. ≥ 2500 gram 2. 1500-2499 gram 3. ≤ 1500 gram	Ordinal
Cara persalinan	Proses kelahiran neonatus.	Rekam medik	1. Spontan 2. Seksio sesaria	Nominal

Kultur	Pemeriksaan	Rekam	1. Kultur darah	Nominal
Mikrobiologi	penunjang laboratorium yang dilakukan untuk mengetahui bakteri patogen.	medik	2. Kultur cairan serebrospinal 3. Kultur urin 4. Kultur cairan luka	
Bakteri patogen	Bakteri penyebab sepsis berdasarkan hasil kultur mikrobiologi.	Rekam medik	1. <i>Staphylococcus aureus</i> 2. <i>Enterobacter sp.</i> 3. <i>Proteus sp.</i> 4. <i>Klebsiella sp.</i> 5. <i>Proteus vulgaris</i> 6. <i>Escherichia coli</i> 7. <i>Burkholderia cepacia</i> 8. <i>Acinetobacter baumannii</i> 9. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10. <i>Serratia marcescens</i>	Nominal
Terapi antibiotik	Antibiotik yang diberikan sebagai pengobatan pada neonatus.	Rekam medik	1. Ampisilin 2. Amikasin 3. Gentamisin 4. Kloramfenikol 5. Sefotaksim 6. Vankomisin 7. Amoksisilin 8. Siprofloksasin	Nominal

			9. Meropenem	
			10. Klindamisin	
Resistensi antibiotik	Ketidakmampuan antibiotik mengeliminasi bakteri	Rekam medik	1. Ya 2. Tidak	Nominal

3.7 Pengolahan dan Analisa Data

3.7.1 Pengolahan Data

Setelah data dikumpulkan, dilakukan pengecekan terhadap data yang didapat dari rekam medik, kemudian dilakukan pengelompokan data sesuai dengan variabel yang diteliti.

3.7.2 Analisa Data

Data yang telah diperoleh berupa data sekunder dari rekam medik neonatus yang menderita sepsis dan telah diterapi dengan antibiotik di RSUD Dr. Pirngadi tahun 2016-2017 dianalisis secara deskriptif dan diolah dengan program komputer dan dis