
Sepsis Neonatal di NICU RSAB Harapan Kita Jakarta

Setyadewi Lusyati*, Pieter J.J. Sauer**

* Unit Kerja Neonatologi, Bag. Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Anak dan Bunda Harapan Kita, Jakarta

** Department of Pediatrics/Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, The Netherlands

Latar belakang. Angka kejadian infeksi pada neonatus di negara berkembang sangat tinggi, terutama di Unit Pelayanan Intensif Neonatal (NICU). Pemberian antibiotik diharapkan dapat mengeradikasi infeksi neonatal. Namun di lain sisi pemakaian antibiotik spektrum luas dapat memicu munculnya bakteri yang lebih resisten dan berbahaya.

Tujuan. Mengetahui angka kejadian sepsis neonatal, bakteri penyebab sepsis dan penggunaan antibiotik.

Metode. Uji retrospektif terhadap bayi yang lahir dan dirawat di NICU RSAB Harapan Kita, Jakarta antara bulan Mei 2003 sampai Juni 2005.

Hasil. Didapatkan 216 bayi dirawat di NICU, 133 diantaranya dicurigai mengalami infeksi, namun hanya 9 biakan darah positif pada hari I. Antibiotik diberikan terhadap 133 bayi. Pada hari ke 3-5, terdapat 63 bayi dengan biakan darah positif pada hari ke 3-5 dari 74 bayi dengan gejala sepsis yang menetap. Semua bayi dengan kecurigaan sepsis mendapat antibiotik antenatal. Bakteri Gram negatif terutama *Serratia marcescens* menempati urutan pertama baik pada biakan hari ke-1 maupun ke 3-5. Angka kejadian infeksi tidak berhubungan dengan usia gestasi dan antibiotik antenatal.

Kesimpulan. Angka kejadian sepsis neonatal pada hari I di RSAB Harapan Kita sebanding dengan di negara maju. Namun kejadian sepsis pada hari ke 3-5 meningkat tajam, dengan bakteri Gram negatif sebagai penyebab utama. Hal ini menunjukkan tingginya tingkat kejadian infeksi nosokomial. (*Sari Pediatri* 2007; 9(3):173-177).

Kata kunci: sepsis neonatal, *Serratia*

Alamat korespondensi

Dr. Setyadewi Lusyati.

Unit Kerja Neonatologi, Bag. Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Anak dan Bunda Harapan Kita, Jakarta .

Telp/fax. 62-21-53152570; e-mail: setyadewi13@yahoo.com.

Angka kematian neonatal di negara berkembang sekitar 34 per 1000 kelahiran hidup. Kematian tersebut terutama pada periode perinatal.¹ Berdasar perkiraan WHO, infeksi, prematuritas dan asfiksia adalah penyebab tersering.^{2,3} Analisis studi dari Pakistan

menunjukkan bakteri Gram negatif adalah penyebab utama infeksi neonatal di Negara berkembang.⁴ Beberapa penelitian dari Asia dan Australia menunjukkan bahwa bakteri penyebab infeksi neonatal di tiap pusat pelayanan bervariasi dan dipengaruhi beberapa faktor.^{5,6,7,8,9} Salah satu faktor yang diduga berperan penting adalah pemberian antibiotik. Diduga antibiotik baik yang diberikan antenatal maupun pascanatal dapat memicu pertumbuhan bakteri yang sangat virulen.¹⁰ Penelitian ini merupakan penelitian awal dan bagian dari penelitian prospektif yang akan dilakukan di unit kami. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kejadian infeksi neonatal pada hari ke-1 dan ke 3-5, mencari bakteri penyebab dan pola sensitivitasnya.

Metode

Penelitian ini merupakan uji observasional yang bersifat retrospektif. Populasi penelitian adalah bayi baru lahir di RSAB Harapan Kita, Jakarta yang

memerlukan perawatan NICU, pada periode Mei 2003-Juni 2005. Bayi dimasukkan ke dalam subyek penelitian bila diduga secara klinis mengalami infeksi pada usia hari pertama. Data ibu dan bayi diperoleh melalui catatan medis. Pencatatan data ibu meliputi usia ibu, ketuban pecah dini lebih dari 12 jam, suhu di atas 38°C dan abnormalitas kardiogram (CTG). Pencatatan data bayi meliputi berat lahir, usia kehamilan jenis kelamin dan jenis persalinan. Pemberian antibiotik (ampisilin atau generasi ketiga sefalosporin) pada ibu sebelum persalinan karena kelahiran secara operasi atau ibu mempunyai risiko infeksi juga dicatat. Bayi diduga sepsis bila menunjukkan gejala klinis infeksi seperti gangguan pernafasan, bradikardi, letargi, malas minum, kejang atau suhu tidak stabil. Skrining untuk sepsis dilakukan termasuk biakan darah. Biakan darah menggunakan metoda Bactec. Antibiotik lini pertama (150 mg/kg ampisilin-sulbaktam dan 15 mg/kg amikasin) segera diberikan sebelum dilakukan pengambilan biakan darah. Biakan kedua pada hari ke 3-5 diambil bila dari

Tabel1. Karakteristik ibu dan neonatus yang dirawat

Variabel	Subjek n = 216	Curiga infeksi (n=133)		Curiga EOS* (n=9)		Curiga LOS* (n=63)	
		No	%	No	%	No	%
Ibu							
< 20 tahun	27	15	11,3	1	11,1	7	11,1
KPD > 12	18	15	11,3	0	0	7	11,1
Antibiotik	163	105	78,9	9	100	49	77,8
Temperatur \geq 38	15	11	8,3	3	33,4	6	9,5
CTG* abnormal	16	14	10,5	3	33,4	5	7,9
Bayi							
Usia gestasi (minggu)							
< 30	32	18	13,5	0	0	10	15,8
31-34	46	36	27,1	2	22,2	18	28,6
35-<37	37	22	16,5	1	11,1	10	15,8
> 37	101	58	43,6	6	66,6	25	39,7
Tipe persalinan							
Spontan	56	30	22,6	1	11,1	15	23,8
Seksio sesaria	160	104	77,4	8	88,9	48	76,2
BBL (gram)							
< 1000	6	1	0,8	0	0	1	1,6
1000-<1500	30	22	16,5	1	11,1	9	14,3
1500-<2500	84	47	35,3	1	11,1	23	36,5
> 2500	96	63	47,2	7	77,8	28	44,4
Apgar 5 min < 3	6	2	1,5	0	0	0	0
Jenis kelamin							
Laki laki	75	63	47,4	6	66,6	35	55,6
Perempuan	141	70	52,6	3	33,4	28	45,4

*EOS= early onset sepsis

LOS= late onset sepsis

CTG= kardiogram

biakan pertama tidak didapatkan bakteri dan bayi tidak menunjukkan perbaikan secara klinis. Diagnosis sepsis neonatal ditegakkan bila didapatkan bakteri dari biakan darah. Curiga *early onset sepsis* (EOS) bila didapatkan biakan darah positif pada hari ke1 dan curiga *late onset sepsis* (LOS) bila didapatkan biakan darah positif pada hari ke 3-5. Pada bayi dengan biakan darah yang positif, pemberian antibiotik dilanjutkan hingga 14 hari.

Statistik

Uji *Pearson chi square* digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara kejadian sepsis dengan usia kehamilan. Uji *Fisher exact* digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara pemberian antibiotik antenatal dan kejadian sepsis. Kompilasi data menggunakan program SSPS (versi 10.0, SSPS Inc., Chicago).

Hasil

Selama periode Mei 2003 - Juni 2005, terdapat 6600 bayi lahir di RSAB Harapan Kita, Jakarta. Didapatkan 216 bayi dari 6600 memerlukan perawatan NICU. Dari 216 bayi yang dirawat di NICU, terdapat 163 bayi memperoleh antibiotik sebelum lahir dan 160 bayi dilahirkan secara operasi. Alasan utama pemberian antibiotik adalah kelahiran sesar atau ibu mengalami demam. Tidak didapatkan hubungan antara kejadian infeksi hari ke1 dan ke 3-5 terhadap faktor ibu seperti ketuban pecah dini (KPD) >12 jam, suhu ibu dan abnormalitas CTG. Demikian juga terhadap faktor bayi seperti berat badan lahir (BBL), usia kehamilan, skor Apgar, dan tipe persalinan (Tabel 2).

Tabel 2. Kejadian infeksi hari ke 1 dan 3-5 terhadap kelompok usia gestasi

Usia gestasi (minggu)	Hari 1		Nilai p	Hari 3-5		Nilai p
	+	-		+	-	
< 30	0	18		10	2	
31 - 34	2	34		18	4	
35 - < 37	1	21	0,51	10	0	0,64
≥ 37	6	52		25	5	

Diantara 216 bayi, didapatkan 133 bayi dengan kecurigaan infeksi. Data ibu dan bayi yang dicatat seperti pada Tabel 1. Biakan darah diperiksa terhadap 133 bayi dan 9 diantaranya ditemukan bakteri (Tabel 3). Empat dari 9 (44,4%) adalah *Serratia sp.* Pada biakan darah hari ke 3-5, 63 dari 74 positif bakteri dengan dominasi kuman yang sama (85,1%) dan 9 (12,1%) ditemukan *Klebsiella pneumoniae*. Pola sensitivitas bakteri menunjukkan resistensi yang tinggi terhadap antibiotik ampicilin dan kecenderungan resistensi terhadap ampicilin sulbaktam meningkat pada hari ke 3-5 dibanding hari I (Tabel 4).

Diskusi

Infeksi pada periode neonatus dibedakan menjadi 2 berdasarkan awitan kejadian infeksi. Infeksi dini (EOS) adalah infeksi yang terjadi pada usia 72 jam pertama dan infeksi lanjut terjadi selanjutnya (>usia 72 jam).¹¹ Penyebab infeksi pada 2 kejadian tersebut adalah

Tabel 3. Hasil biakan darah hari ke 1 dan 3-5

	Kultur darah	
	Hari ke 1 (n=133)	Hari ke 3-5 (n=74)
Steril	125	11
Bakteri patogen:		
<i>Serratia sp</i>	4	45
<i>Strep. haemolyticus</i>	1	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	9
<i>E. aerogenes</i>	1	7
<i>Staph. aureus</i>	2	-
Pseudomonas	-	1
<i>Strep. pyogenes</i>	-	1

Tabel 4. Pola sensitivitas bakteri hari ke 1 dan 3-5

Antibiotik	Hari ke 1 (n=9)		Hari ke 3-5 (n=63)	
	No.	%	No.	%
Ampisilin	3	37,5	21	33,3
Ampisilin-sulbaktam	7	77,8	36	58,1
Gentamisin	5	62,5	55	74,3
Amikasin	5	62,5	52	85,2
Cefotaksim	6	75,0	43	69,4
Ceftazidim	4	50,0	43	69,4
Meropenem	7	87,5	57	91,9

berbeda. Infeksi dini terutama disebabkan pada periode perinatal. Bakteri penyebab tersering adalah bakteri dari flora normal saluran cerna dan jalan lahir ibu, seperti *group B streptococci*, *Hemophilus influenzae*, *E. coli* dan *Listeria monositogenes*. Empat kuman tersebut adalah kuman penyebab utama di negara maju yang ditemukan sebelum era antibiotik profilaksis perinatal diberikan.^{10,11,12,13} Pada infeksi lanjut (LOS) lebih disebabkan karena nosokomial akibat sarana dan peralatan modern di *neonatal intensive care units* (NICU), seperti *group* stafilkokus (terutama ‘*coagulase-negative Staphylococci*’) dan *Candida* sp.^{11,12,13} Stoll BJ dkk¹⁰ melalui analisis penelitian yang dilakukan di beberapa Negara di US, menemukan kejadian infeksi dini berkisar 15-19/1000 kelahiran hidup pada bayi dengan kisaran BB 401-1500 gram. Seiring dengan aplikasi antibiotik profilaksis terhadap *Streptococcus* group B, kejadian infeksi akibat bakteri tersebut menurun secara dramatis, namun kejadian infeksi dini akibat *E coli* stabil dan cenderung meningkat dengan insidensi 6.8 kasus/1000 kelahiran disertai gejala klinis yang berat dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Angka kejadian infeksi dini di NICU- *University Medical Center Groningen/Beatrix Children's Hospital* sekitar 0,5/1000 kelahiran.¹⁴

Pada penelitian ini terdapat dua hal kejadian sepsis yang menarik. Sesuai dengan baku emas bahwa sepsis neonatal ditegakkan bila ditemukan bakteri dari biakan darah. Kami mendapatkan 9 sepsis terjadi pada usia hari I, dan 63 sepsis terjadi pada usia hari ke 3-5. Dari 63 bayi tersebut, 9 diantaranya juga mengalami sepsis pada usia hari I. Dengan demikian angka kejadian infeksi di NICU RSAB Harapan Kita adalah 9/6600 kelahiran atau 1,4/1000 kelahiran. Angka ini bila dibandingkan dengan negara maju sebanding. Namun bila kita bandingkan terhadap usia gestasi, maka angka tersebut akan menjadi sedikit lebih tinggi. Di unit kami, terdapat 13.5% bayi dengan usia gestasi <30 minggu dan <1% dengan BBL <1000 gram. Sudah diketahui secara pasti bahwa kejadian infeksi akan

meningkat sesuai dengan menurunnya usia gestasi dan berat badan lahir.

Perbedaan yang lain dengan negara maju seperti Eropa dan Amerika adalah dalam hal bakteri penyebab sepsis.^{10,13,14,15} Di unit kami *Serratia marcescens* adalah bakteri penyebab utama. Melihat dominasi kuman tersebut pada 2 kejadian infeksi, maka belum jelas apakah kejadian infeksi dini di unit kami disebabkan karena transmisi bakteri secara perinatal dari ibu atau terkontaminasi setelah lahir baik akibat proses persalinan atau hari pertama saat dirawat. Pengaruh antibiotik antenatal terhadap munculnya *Serratia* sp dengan kecenderungan resisten terhadap ampicilin belum jelas (Tabel 5). Bila menyimak penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat mengenai munculnya *E. coli* dengan tingkat resistensi terhadap ampicilin yang tinggi seiring dengan pemberian antibiotik ampicilin perinatal, maka *Serratia* sp dengan resisten terhadap ampicilin di unit kami mungkin dapat dipengaruhi oleh pemberian antibiotik antenatal tersebut. Namun hal ini memerlukan evaluasi lebih lanjut.

Kejadian infeksi yang tinggi ditemukan pada hari ke 3-5 di unit kami bahkan pada bayi dengan antibiotik sebelumnya. Sebagian besar kejadian infeksi tersebut disebabkan oleh *Serratia marcescens* kemudian diikuti *Klebsiella pneumoniae*. Dengan mempertimbangkan penemuan dua jenis kuman tersebut, maka dipastikan kuman penyebab sepsis adalah nosokomial. Yang menarik adalah kejadian tersebut tidak berbeda terhadap perbedaan kelompok usia gestasi (Tabel 4). Penemuan ini mengindikasikan bahwa sumber kuman penyebab tersebut mungkin berhubungan dengan tindakan yang secara umum dilakukan terhadap bayi bayi yang dirawat di NICU. Penemuan ini mengindikasikan adanya masalah infeksi nosokomial yang sangat serius dan memerlukan upaya segera secara menyeluruh dan terkait untuk menurunkannya.

Rendahnya kejadian infeksi dini di unit kami pada hari I mungkin dipengaruhi pemberian antibiotika antenatal. Namun ini masih sebatas pendapat yang

Tabel 5. Kejadian infeksi hari ke 1 dan 3-5 terhadap antibiotika antenatal

Antibiotik antenatal	Hari 1 (n=133)		Nilai p	Hari 3-5 (n=74)		nilai p
	Positif (n=9)	Negatif (n=124)		Positif (n=63)	Negatif (n=11)	
Ya	7	98		49	9	
tidak	2	16	0,20	14	2	0,44

perlu dibuktikan kebenarannya. Bagaimanapun juga, terdapat penelitian yang menyatakan bahwa pengambilan darah sebanyak 0,5 cc pada satu sisi daerah pengambilan dan pemeriksaan kultur dengan menggunakan metoda Bactec adalah akurat.¹⁷ Terlebih lagi seluruh bayi yang dilakukan ulangan biakan darah mendapat antibiotik dan tetap menunjukkan hasil yang positif. Kita tidak dapat menyimpulkan bahwa tidak terdeteksi bakteri dari biakan darah hari I adalah akibat dari pemberian antibiotik antenatal. Dengan demikian, upaya diagnosis infeksi secara dini dengan menggunakan metoda lain diperlukan.

Sebagai kesimpulan, kejadian infeksi dini di unit kami, NICU-RSAB Harapan Kita Jakarta adalah rendah dan sebanding dengan kejadian di negara maju. Tingginya angka kejadian sepsis hari ke 3-5 merupakan infeksi nosokomial yang memerlukan upaya segera untuk menurunkan kejadiannya.

Ucapan Terima Kasih

Kami ucapkan terima kasih kepada Hadyana Sukandar atas bantuan dalam membuat tabulasi data dan analisa statistik.

Penelitian ini mendapat dukungan dana dari *Nestle Nutrition Institute-Pediatric Scholarship Award "in Neonatology studies"*, Switzerland, 2005. Dipresentasikan di Kongres "*Society for Pediatric Research*", San Fransisco, May 2006.

Daftar Pustaka

1. Costello A, Francis V, Byrne A. The states of the world's newborns. Washington: Save the Children Fund, 2001.
2. WHO. Perinatal Mortality. Report No.:WHO/FRH/MSM/967. Geneva: WHO, 1996.
3. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol* 1997; 24:1-21.
4. Zaidi A, Huskin WC, Thaver D. Hospital acquired neonatal infections in developing countries, *Lancet* 2005; 365:1175-88.
5. Nathoo KJ, Mason PR, Chimbira TH. Neonatal septicaemia in Harare hospital: aetiology and risk factors. *Centr Afr J Med* 1990; 36:150-6.
6. Boo Ny, Chor CY. Six years trend of Neonatal septicaemia in a large Malaysian maternity hospital. *J Paediatr Child Health* 1994; 30:23-7.
7. Bhutta ZA, Yusuf K. Early onset neonatal sepsis in Pakistan: a case control study of risk factors in a birth cohort. *Am J Perinatol* 1997; 14:577-81.
8. Kuruvilla KA, Pillai S, Jesudason M, Jana AK. Bacterial profile of sepsis in a neonatal unit in a South India. *Indian Pediatr* 1998; 35:851-8.
9. Pessoa-Silva CR, Ricthman R, Calil R. Health care associated infection among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:772-7.
10. Stoll BJ, Hansen N. Infection in VLBW Infants: Studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Seminars in Perinatology* 2003; 27:293-301.
11. Tiffany SG, Paul CY, Jordan W. Association of intrapartum antibiotic exposure and late onset serious bacterial infection in infants. *Pediatrics* 2005; 116:696-702.
12. Musoke RN, Revathi G. Emergence of multidrug-resistant gram-negative organisms in a neonatal unit and the therapeutic implications, *J Trop Pediatr* 2000; 46: 86-91.
13. Staphanie JS, Stoll B. Early onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:939-40.
14. Lusyati, Paul vd Berg, PJJ Sauer. Late onset sepsis in Groningen (in press). Presented at Society for Pediatric Research Congress, San Fransisco, May, 2006.
15. Aurangzeb B, Hameed A. Neonatal sepsis in hospital-born babies: bacterial isolates and antibiotic susceptibility patterns. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13:629-32.
16. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA. Late onset sepsis in very low birth weight neonatus: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.
17. Sarkar S, Bhagat JD, Wiswell TE, Spitzer AR. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J of Perinatology* 2005:1-5.