

Terapi antibiotika empiris pada neonatus

Muchtar Kusuma Hayatullah, Guslihan Dasa Tjipta, Pertin Sianturi,
Emil Azlin, Bugis Mardina Lubis, Syamsidah, Fera Wahyuni

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (FKUSU)/
Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Haji Adam Malik Medan

Abstrak

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis dengan gejala infeksi sistemik yang diikuti dengan bakteremia pada bulan pertama kehidupan. Pemberian terapi antibiotik awal secara empiris sering diberikan bersamaan menunggu hasil kultur dalam neonatus yang suspek sepsis. Terapi inisial yang disarankan pada umumnya adalah kombinasi ampisilin dan aminoglikosida (gentamisin). Alternatif untuk aminoglikosida adalah sefalosporin generasi tiga (misal *cefotaxim*). Regimen ini ditemukan aman dan efikasi akan bertahan dengan durasi pemberian terapi yang tepat. Terapi ini harus dievaluasi setiap 48 jam dengan risiko terapi berlama berkaitan dengan peningkatan risiko enterokolitis nekrosis dan kematian.

Kata kunci : *antibiotika empiris, sepsis neonatorum.*

Abstract

Neonatal sepsis is a clinical syndrome with symptoms of systemic infection and followed by bacteremia in the first month of life. Antibiotic initial therapy empirically is often given concomitantly awaiting the results of blood cultures in neonates with suspected sepsis. The recommended initial treatment in general is a combination of ampicillin and aminoglycoside (gentamicin). Alternative to aminoglycosides is the third-generation cephalosporins (eg cefotaxime). This regimen was found safe and effective by appropriate duration of therapy. This therapy should be evaluated every 48 hours with a lingering risk of therapy associated with increased risk of necrotizing enterocolitis and death.

Keyword : *antibiotic initial, Neonatal sepsis*

Pendahuluan

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis dengan gejala infeksi sistemik dan diikuti dengan bakteremia pada bulan pertama kehidupan. Dalam sepuluh tahun terakhir terdapat beberapa perkembangan baru mengenai definisi sepsis.

Menurut *The International Sepsis Definition Conferences tahun 2001*, sepsis adalah sindrom klinis dengan adanya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dan bukti adanya infeksi. Sepsis merupakan suatu proses berkelanjutan mulai dari infeksi, SIRS, sepsis, sepsis berat, renjatan atau syok septik, disfungsi multiorgan, dan akhirnya kematian.¹

World Health Organization (WHO) Pada tahun 2006 melaporkan terdapat 130 juta kematian anak dalam setiap tahunnya di mana 4 juta anak meninggal pada bulan pertama kehidupan. Dari 99% kematian ini terjadi pada negara berkembang dan 30% sampai 40% disebabkan oleh infeksi neonatal.² Kebanyakan keadaan ini berhubungan dengan infeksi dan sepsis. Angka mortalitas sepsis ditemukan mencapai 4% sampai 11%.³

Pengobatan yang sering digunakan sebagai terapi pada sepsis adalah ampisilin, gentamisin, dan sefotaksim.⁴ Lebih dari 95% neonatus yang dirawat di unit *Neonatal intensive care unit* (NICU) mendapatkan antibiotik empiris pada hari pertama, meskipun pada kenyataannya hasil kultur darah positif

untuk bakteri dalam populasi ini adalah 1% sampai 5%.⁵

Pemberian terapi antibiotik awal secara empiris sering diberikan bersamaan menunggu hasil kultur dalam neonatus yang suspek sepsis. Terapi ini harus dievaluasi setiap 48 jam dengan risiko terapi berlama berkaitan dengan peningkatan risiko enterokolitis nekrosis dan kematian.⁶

Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan antibiotik spektrum luas secara substansial mengubah pola kolonisasi flora usus neonatal, meningkatkan risiko infeksi jamur invasif berikutnya, prevalensi bakteri resisten multi-obat, dan risiko nekrosis enterokolitis dan kematian.⁷

Epidemiologi

Pada tahun 2006 WHO melaporkan 130 juta kematian anak dalam setiap tahunnya dimana 4 juta meninggal pada bulan pertama kehidupan. Sekitar 99% kematian ini terjadi pada negara berkembang dan 30-40% disebabkan oleh infeksi pada masa neonatal.² Kebanyakan keadaan ini berhubungan dengan infeksi dan sepsis. Angka mortalitas sepsis ditemukan mencapai 4-11%.³

Insiden sepsis neonatorum atau bakteremia pada neonatus asimtomatik relatif rendah. Voora et al. menemukan prevalensi sebesar 1% pada neonatus dengan gejala demam.

Chaban et al. melaporkan 12 dari 51 neonatus dengan

gangguan abdomen memiliki hasil bakteremia yang positif. Sebanyak 34% neonatus dengan berat badan <1000 gram dan 51% neonatus preterm mengalami sepsis.⁸

digunakan adalah amikasin atau gentamisin yang dikombinasikan dengan amoksisilin yang diberikan secara intravena.³

Tabel 1. Kuman penyebab dan faktor risiko sepsis.⁸

Neonatal Sepsis	Microbial pathogens	Risk factor
Early-onset	Group B streptococci	Maternal group
Late onset	B- <i>E. coli</i> colonization <i>Streptococcus viridians</i>	streptococcal Chorioamnionitis
	<i>Enterococci</i>	Premature rupture of membranes
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Prolonged rupture of membranes (>18h)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Preterm birth (<37 weeks)
	Other gram negative bacilli	Multiple gestation
	Coagulase-negative staphylococci	Prematurity
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Low birth weight
	<i>Candida albicans</i>	Prolonged indwelling-catheter use
	<i>E. coli</i>	Invasive procedures
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ventilator associated-pneumonia
	<i>Enterococci</i>	Prolonged antibiotics
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Group B streptococci	

Terapi antibiotik empiris

Terapi antibiotik empiris pada neonatus adalah pemberian terapi antibiotik awal pada tiga hari pertama kehidupan.⁷ Klinisi biasanya memberikan terapi antibiotik awal secara empiris menunggu hasil kultur dalam neonatus yang suspek sepsis.

Terapi ini harus dievaluasi setiap 48 jam dengan risiko terapi berlama berkaitan dengan peningkatan risiko enterokolitis nekrosis dan kematian.⁶

Terapi antibiotika empiris untuk sepsis onset dini

Sepsis onset dini biasanya disebabkan patogen dari jalan lahir maternal atau cairan amnion korioamniotik. Mayoritas patogen yang terisolasi adalah streptokokus grup B dan *E. coli*.⁹ Namun, beberapa penelitian di negara berkembang disebutkan, bahwa patogen yang banyak terisolasi adalah bakteri gram negatif seperti *Klebsiella spp.*, *E. Coli*, dan *Enterobacter* bahkan jarang ditemukan streptokokus.²

Penelitian di Ghana bahkan menunjukkan dominasi patogen *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella non typhoid* pada neonatus dengan sepsis onset dini.⁴

Terapi inisial yang disarankan pada umumnya adalah, kombinasi ampisilin dan aminoglikosida (*gentamisin*). Alternatif untuk aminoglikosida adalah, sefalosporin generasi tiga (misal *sefotaksim*).

Regimen ini ditemukan aman dan efikasi akan bertahan dengan durasi pemberian terapi yang tepat. Pada suatu penelitian di Kamerun, disebutkan bahwa lini pertama terapi sepsis adalah tiga antibiotik parenteral, ampisilin, aminoglikosida, dan sefalosporin generasi tiga, yang dianggap menjadi antibiotika berspektrum luas untuk mengatasi patogen.²

Penelitian lain yang dilakukan di Swiss, terapi empiris yang

Penelitian yang dilakukan di tiga rumah sakit umum di Malaysia, penggunaan terapi empiris yang direkomendasikan adalah kombinasi antara penisilin dengan gentamisin, dimana mempunyai efektifitas 89-95% pada neonatus dengan sepsis.¹⁰ Sedangkan penelitian di Amerika Serikat yang dilakukan secara *cohort*, penggunaan ampisilin yang dikombinasikan dengan gentamisin untuk terapi empiris lebih direkomendasikan dibandingkan dengan penggunaan sefotaksim yang dikombinasikan dengan gentamisin.⁴

Terapi antibiotika empiris untuk sepsis onset lanjut

Terapi sepsis onset lanjut biasanya dilakukan dengan regimen ampisilin dan sefalosporin generasi tiga bila belum memungkinkan adanya hasil kultur.⁴ Untuk rasionalisasi penggunaan antibiotiknya, terapi selalu disesuaikan dengan hasil kultur. Dari tahun 2004-2007, di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) negara maju sudah menggunakan regimen sefalotin plus amikasin.

Dalam beberapa tahun terakhir, ditemukan resistensi luas dari penggunaan regimen-regimen ini. Resistensi terhadap ampisilin, gentamisin dan sefalosporin generasi tiga belum berubah sampai saat ini.¹¹

Pada kasus dengan risiko infeksi *Pseudomonas* (terdapat lesi kulit tipikal) dapat diberikan piperasilin atau azlosilin (golongan penisilin spektrum luas) atau sefoperazon dan seftazidim (sefalosporin generasi ketiga).

Secara *in vitro*, seftazidim lebih aktif terhadap *Pseudomonas* dibandingkan sefoperazon atau piperasilin. Kombinasi sefalosporin generasi ketiga dengan penisilin atau ampisilin, sering digunakan sebagai terapi awal pada sepsis onset dini dan sepsis onset lanjut.

Keuntungan utama menggunakan sefalosporin generasi ketiga adalah aktivitasnya yang sangat baik terhadap bakteribakteri penyebab sepsis, termasuk bakteri yang resisten terhadap aminoglikosida. Selain itu, sefalosporin generasi ketiga juga dapat menembus cairan serebrospinal dengan sangat baik.¹²⁻¹⁴

Infeksi bakteri Gram negatif dapat diobati dengan kombinasi turunan penisilin (ampisilin atau penisilin spektrum luas) dan aminoglikosida. *Sefalosporin* generasi ketiga yang dikombinasikan dengan aminoglikosida atau penisilin spektrum luas dapat digunakan pada terapi sepsis yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif.

Pilihan antibiotik baru untuk bakteri Gram negatif yang resisten terhadap antibiotik lain adalah karbapenem, aztreonam, dan isepamisin. Pemberian antibiotik pada sepsis onset dini dan onset lanjut di negara-negara berkembang tidak bisa meniru seperti yang dilakukan di negara maju. Pemberian antibiotik hendaknya disesuaikan dengan pola kuman yang ada pada masing-masing unit perawatan neonatus.¹⁵

Lama pemberian terapi

Bakteremia tanpa fokus infeksi yang teridentifikasi disarankan untuk diberikan terapi selama 10 hari, meningitis tanpa komplikasi membutuhkan terapi minimal 14 hari, dan mencapai 21 hari pada meningitis yang disebabkan oleh bakteri Gram

negatif. Terapi antimikroba harus dihentikan 48 jam setelah terapi bila probabilitas sepsis ditemukan rendah.⁹

Pada neonatus dengan suspek sepsis diberikan gentamisin 4-5 mg/kgBB/dosis atau amikasin 15 mg/kgBB/dosis secara intravena setiap 12 jam. Suatu penelitian mengatakan hubungan antara terapi agen antimikroba lebih dari 5 hari pada anak dengan suspek onset dini dapat meningkatkan risiko.⁹

Penelitian di Ohio membandingkan neonatus dengan pemberian antibiotik empiris 3 vs 7 hari yang dilakukan pada 790 neonatus dengan BBLR. Sebanyak 695 neonatus memiliki kultur negatif dan sebanyak 40% menerima terapi antibiotika 3 hari dan 34% menerima terapi 7 hari. Tidak ditemukan efikasi antara kedua kelompok tetapi pasien dengan terapi 7 hari memiliki durasi rawat inap yang lebih panjang dan penggunaan ventilator yang lebih lama.¹⁶

Penelitian di Newheven Amerika pada 354 neonatus dengan usia gestasi < 32 minggu dan BBLR menemukan bahwa terapi antibiotika berlama-lama lebih dari 5 hari berhubungan dengan peningkatan risiko perburukan sepsis dan kematian. Namun belum jelas apakah ini disebabkan efek samping antibiotika ataupun perburukan penyakit.¹⁷

Rute pemberian terapi antibiotika empiris

Antibiotika oral harus dipertimbangkan jika rujukan ke rumah sakit yang lebih lengkap sulit ditempuh dan tidak ada petugas kesehatan yang mahir memberikan terapi parenteral. Efektivitas terapi antibiotik intravena dan oral belum diketahui dengan pasti tetapi terapi antibiotik oral tidak menunjukkan efikasi yang lebih baik dibandingkan intravena. Sefalosporin oral generasi dua (sefadroksil dan sefuroksim) menunjukkan profil yang aman.¹⁸

Penelitian di New York yang dilakukan secara retrospektif pada 29.698 anak, menunjukkan penggunaan antibiotik secara intramuskular dapat menjadi alternatif yang aman selain pemberian secara intravena. Mereka melakukan penelitian dengan intramuskular dengan asumsi bahwa insersi kateter intravena berhubungan dengan nyeri, vena yang rapuh pada neonatus, dan tidak adekuatnya petugas kesehatan yang mahir melakukan terapi intravena di daerah.¹⁹

Resistensi terhadap terapi antibiotika empiris

Resistensi antibiotika Gram negatif terhadap ampicillin, gentamisin, dan sefotaksim mencapai 100%, resistensi terhadap amikasin mencapai 95%, dan resistensi terhadap siprofloksasin mencapai 83.3%.²⁰

Penelitian di Inggris, pada kultur darah neonatus dengan sepsis onset dini dan onset lanjut pada bulan Januari 2006-Maret 2008, mendapatkan 1,516 bakteri yang diisolasi dari neonatus dengan sepsis onset awal dan 3,482 bakteri yang diisolasi dari neonatus dengan sepsis onset lanjut. Kelompok *Streptococcus B* adalah patogen yang paling umum terisolasi pada sepsis onset dini. Namun, pada penderita sepsis onset dini dengan BBLR, bakteri Gram negatif (*Escherichia coli*) mendominasi sebagai penyebab.

Pada kelompok dengan sepsis onset lanjut, patogen yang sering terisolasi adalah bakteri Gram-positif terutama *Staphy*

lococcus aureus. Baik sepsis onset dini maupun onset lanjut disebabkan mayoritas oleh bakteri Gram positif (82.2% dan 80.7%). Hampir semua (94%) dari sepsis onset awal sensitif terhadap regimen antibiotik penisilin dan gentamisin.²¹

Penelitian di Belanda dalam menilai resistensi regimen terapi empiris pada neonatus di suatu unit dilakukan pada awalnya menggunakan regimen antibiotik berspektrum sempit (penisilin + tobramisin atau flukloksasilin + tobramisin) atau regimen antibiotik berspektrum luas (sefotaksim) pada neonatus dengan sepsis. Setelah 8 bulan penelitian, unit mengganti regimen terapi empiris.

Angka kolonisasi bakteri yang resisten terhadap regimen empiris sebelumnya 18 kali lebih tinggi pada kelompok sefotaksim. Bahkan, ditunjukkan efikasi antimikroba berspektrum sempit yang lebih baik dibandingkan kelompok berspektrum luas.²²

Simpulan

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis dengan gejala infeksi sistemik dan diikuti dengan bakteremia pada bulan pertama kehidupan.

Sepsis neonatorum berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas termasuk gangguan perkembangan saraf dan lama rawatan berkepanjangan di rumah sakit. Untuk mencegah hal tersebut, klinisi biasanya memberikan terapi antibiotik awal secara empirik menunggu hasil kultur dalam neonatus yang suspek sepsis. Namun, terapi ini harus dievaluasi setiap 48 jam oleh karena risiko terapidengan durasi yang panjang berkaitan dengan peningkatan risiko enterokolitis nekrosis dan kematian.

Daftar pustaka

1. Satar M, Ozlu F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *The Turkish J Peds.* 2012;54:449-57
2. Chiabi A, Djoupomb M, Mah E, Nguéfack S, Mbuagbaw L, Zafack J, dkk. The clinical and bacteriological spectrum of neonatal sepsis in a tertiary hospital in Younde, Cameroon. *Iran J.* 2011;21(4):441-8
3. Martin S, Christoph aB, Jane M, Eric G. Recommendation for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:13783-5
4. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics.* 2006;117:67-74
5. Acquah SE, Quaye L, Sagoe K, Ziem JB, Bromberger PI, Amponsem AA. Susceptibility of bacterial etiological agents to commonly-used antimicrobial agents in children with sepsis at the Tamale teaching Hospital. *BMC Infectious Disease.* 2012;12:89-96
6. Pal K, Samanta AK, Singh R. A comparative study of early onset versus late onset neonatal sepsis with special reference to bacteriological, demographic, and clinical profile. *Int J Cur Res Rev.* 2014;6(3):7-11
7. Cotten CM, Taylor S, Stoll B. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely

- low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58–66
8. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: An old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-8
 9. American Academy of Pediatrics. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *American Academy of Pediatrics*. 2012;129(5):1006-12
 10. Ibrahim NA, Manan MM, Abdul AN. The effectiveness of empiric antibiotic therapy in the prevention of early onset sepsis. *Int J Current Research*. 2014;6:6258-65
 11. Marzban A, Samaee H, Mosavinasab N. Changing trend of empiric antibiotic regimen: experience of two studies at different periods in a neonatal intensive care unit in Tehran, Iran. *Acta Medica*. 2010;48(5):411-5
 12. Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S, dkk. Liposomal amphotericin B (Am-Bisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection*. 2000;28(4):223–6
 13. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P. *Candida parapsilosis* infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F127–9
 14. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356:2483–95
 15. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, dkk. Impact of empiric antibiotic regimen on bowel colonization in neonates with suspected early onset sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:807-16
 16. Cordero LMD, Ayers LWMD. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely-low-birthweight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):662–6
 17. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392–7
 18. Edmond K & Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *Plos Med*. 2010;7(3):213-21
 19. Lambert B, Nafday SM, Campbell DE, Woodroffe K & Kim M. Utility of intramuscular antibiotics for secondary prevention of early onset, asymptomatic 'suspected' neonatal. *J Perinatol*. 2012;32:454-9
 20. Viswanathan R, Singh AR, Ghosh C, Dasgupta S, Mukherjee S, Basu S. Profile of neonatal septicemia at a district level sick newborn care unit. *J Health Popul Nutr*. 2012;30(1):41-8
 21. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F4–8
 22. de Man P, Verhoeven B, Verbrugh H. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355(9208):973–8.**