

Perubahan Profil Bakteri dan Pola Resistensi Terhadap Antibiotik Pasien Sepsis Neonatal di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Hesty Lusinta, Ratna Djuwita

FKM Universitas Indonesia, Indonesia

* Email untuk Korespondensi: luhsety03@gmail.com, ratna-dj@ui.ac.id

ABSTRAK

Kata kunci:

Perubahan profil bakteri,
Pola resistensi antibiotik,
Sepsis neonatal

Keywords:

Changes in bacterial profiles,
Antibiotic resistance patterns,
Neonatal sepsis

Sepsis neonatal menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan terutama pada bayi prematur. Bakteri menjadi penyebab tersering yang jenisnya sangat bervariasi. Kultur darah merupakan baku emas untuk dapat mengidentifikasi bakteri penyebab SN. Pemberian antibiotik empirik yang adekuat dan tepat waktu dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian. Pemilihan antibiotik empiris harus mempertimbangkan pola kuman dan resistensi pada masing-masing rumah sakit. Tujuan penelitian ini Mengetahui pola bakteri dan resistensi pasien sepsis neonatorum di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten. Metode penelitian studi deskriptif retrospektif menggunakan data hasil kultur dan uji resistensi dari spesimen darah neonatus tersangka sepsis yang dirawat di instalasi NICU RSST periode 2016 sampai 2023. Hasil menunjukkan jumlah spesimen darah yang diperiksa sejak tahun 2016 sampai 2023 sebanyak 2178 dengan positivity rate 17,7%. Bakteri gram negatif mendominasi sebagai penyebab sepsis neonatal pada fase I dan II. *Klebsiella pneumoniae* (33%), *Acinetobacter baumannii* (17,7%) dan *Serratia marcescens* (16,5%) bakteri gram negatif terbanyak dan *Staphylococcus coagulase negative* (80,4%) terbanyak di kelompok gram positif. Terjadi penurunan sensitifitas bakteri terhadap semua antibiotik yang diuji pada fase II jika dibandingkan dengan fase I. Kesimpulan menunjukkan Profil bakteri penyebab sepsis neonatal antara fase I dan II tidak banyak berbeda, namun terjadi peningkatan resistensi pada bakteri tersebut.

*Neonatal sepsis causes significant morbidity and mortality especially in premature infants. Bacteria are the most frequent cause of which vary in type. Blood culture is the gold standard to be able to identify bacteria that cause SN. Adequate and timely administration of empirical antibiotics can reduce morbidity and mortality. The selection of empirical antibiotics must consider the germ pattern and resistance in each hospital. The purpose of this study is to determine the bacterial pattern and resistance of neonatal sepsis patients at dr. Soeradji Tirtonegoro Hospital, Klaten. The research method of retrospective descriptive study uses data from culture results and resistance tests from neonatal blood specimens of sepsis suspects treated at the NICU RSST installation for the period 2016 to 2023. The results showed that the number of blood specimens examined from 2016 to 2023 was 2178 with a positivity rate of 17.7%. Gram-negative bacteria predominate as the cause of neonatal sepsis in phases I and II. *Klebsiella pneumoniae* (33%), *Acinetobacter baumannii* (17.7%) and *Serratia marcescens* (16.5%) were the most gram-negative bacteria and *Staphylococcus coagulase negative* (80.4%) were the most common in the gram-positive group. There was a decrease in bacterial sensitivity to all antibiotics tested in phase II when compared to phase I. The conclusions showed that the bacterial profile of the cause of neonatal sepsis between phases I and II was not much different, but there was an increase in resistance in the bacteria.*

Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).
This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

PENDAHULUAN

Sepsis neonatal (SN) merupakan sindrom klinis penyakit sistemik akibat infeksi yang terjadi dalam 1 bulan pertama kehidupan dan dapat digolongkan menjadi *Early Onset Sepsis* (EOS) dan *Late Onset Sepsis* (LOS) berdasarkan waktu awitannya. (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2009, 2016; Leela et al., 2016) Diperkirakan terdapat 1,3 hingga 3,9 juta kasus sepsis neonatal per tahun dan 400.000 hingga 700.000 kematian setiap tahun di seluruh dunia. Tingkat kejadian sepsis neonatal tertinggi terjadi di negara-negara berpenghasilan menengah dan rendah (*Low Middle-Income Countries = LMICs*) (World Health Organization, 2020)

Sepsis neonatal menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan terutama pada bayi prematur. (Leela et al., 2016; Tripathi et al., 2012) Tidak adanya pemeriksaan laboratorium dengan sensitivitas dan spesifitas yang cepat dan dapat diandalkan, ditambah dengan manifestasi klinis SN yang tidak spesifik menimbulkan tantangan dalam konfirmasi diagnosis awal sepsis pada neonatus. (Ain Ibrahim et al., 2020; Russell & Kumar, 2015) Pemeriksaan kultur darah merupakan baku emas untuk dapat mengidentifikasi bakteri penyebab SN namun pemeriksaan ini membutuhkan waktu 3 – 5 hari dengan *positivity rate* yang rendah. (Blackburn et al., 2012; Saha et al., 2018; Sinnar & Schiff, 2020) Akibatnya, para klinisi sering memberikan antibiotik empirik kepada bayi yang bergejala atau bayi yang berisiko tinggi untuk terjadinya sepsis sambil menunggu hasil kultur. (Ballot et al., 2012; Tripathi et al., 2012)

Bakteri menjadi penyebab tersering pada SN yang jenisnya bervariasi antar negara bahkan antar rumah sakit di negara yang sama dan selalu berubah dari waktu ke waktu. (Al-Taiar et al., 2011; Ballot et al., 2012; Jaya et al., 2023; Salsabila et al., 2022; Tang et al., 2020) WHO memperkirakan 84% kematian neonatal karena infeksi dapat dicegah. (World Health Organization, 2020) Pemberian antibiotik empirik yang adekuat dan tepat waktu, yaitu segera dalam 1 jam setelah didiagnosis sebagai SN, sangat penting dalam penatalaksanaan SN yang dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat infeksi. (Akselsen et al., 2022; Doi et al., 2021; Elligsen et al., 2021; Leela et al., 2016; Oyong et al., 2016; Salsabila et al., 2022) Namun penggunaan antibiotik berlebihan pada neonatus dapat menimbulkan efek yang merugikan, diantaranya peningkatan morbiditas, mortalitas, biaya dan lama tinggal di rumah sakit, perubahan mikrobiota saluran cerna dan munculnya resistensi. (Ainonen et al., 2022; Elligsen et al., 2021; Jaya et al., 2023)

Pemilihan antibiotik empiris harus mempertimbangkan fokus infeksi dan organisme tersering yang berkolonisasi di tempat tersebut juga pola kuman dan pola resistensi pada masing-masing rumah sakit. (14. *PNPK Sepsis Pada Anak 2021*, n.d.; Oyong et al., 2016) Mengetahui prevalensi patogen dan pola resistensi masing-masing rumah sakit sangat penting untuk membuat panduan lokal untuk penanganan pasien SN. (Acheampong et al., 2022; Ballot et al., 2012; Nebbioso et al., 2021) Oleh karena itu, surveilans berkelanjutan terhadap pathogen penyebab SN dan pola resistensinya merupakan bagian penting dari penatagunaan antibiotik, khususnya untuk memandu pemilihan antibiotik empirik. (Ballot et al., 2012)

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk memberikan gambaran profil bakteri dan pola resistensinya terhadap antibiotik di instalasi *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro (RSST), Klaten, sehingga dapat dijadikan sebagai salah satu acuan dalam pemilihan antibiotik empirik untuk pasien SN.

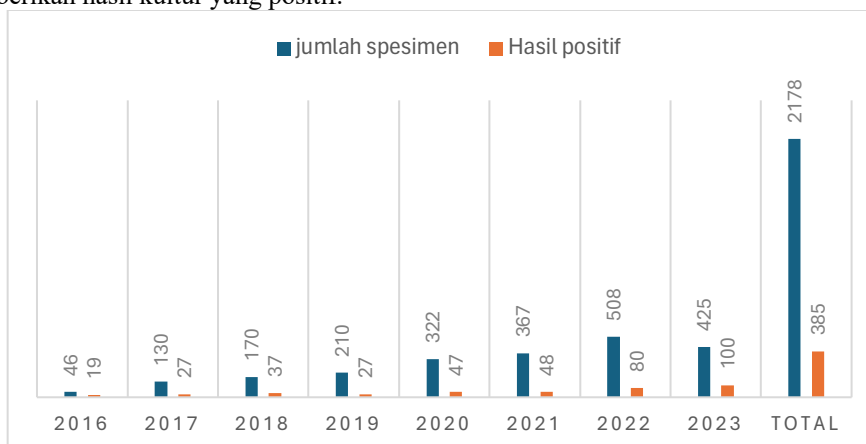
METODE

Penelitian ini merupakan studi epidemiologi deskriptif yang dilaksanakan di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten. Data hasil pemeriksaan kultur dan uji resistensi terhadap antibiotik dari spesimen darah neonatus tersangka sepsis yang dirawat di instalasi NICU RSST periode 2016 sampai 2023 dikumpulkan secara retrospektif dari arsip laboratorium mikrobiologi. Pemeriksaan kultur darah menggunakan media *Bactec BD Paediatric* dan identifikasi menggunakan 2 metode yang berbeda, yaitu semiotomatik dengan *Microbac*® untuk periode 2016 – 2020 dan otomatis dengan *Phoenix BD*® untuk periode 2021 – 2023. Data yang diperoleh dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok I yang menggunakan metode semiotomatik dan metode II untuk yang otomatis. Pengolahan data menggunakan *software* WHONET 5,6 untuk kelompok I dan *Epicenter BD*® untuk kelompok II. Standar untuk uji resistensi menggunakan *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Analisis dilakukan secara deskriptif menggunakan tabel distribusi frekuensi untuk melihat gambaran pola pathogen yang diidentifikasi serta resistensinya terhadap antibiotik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

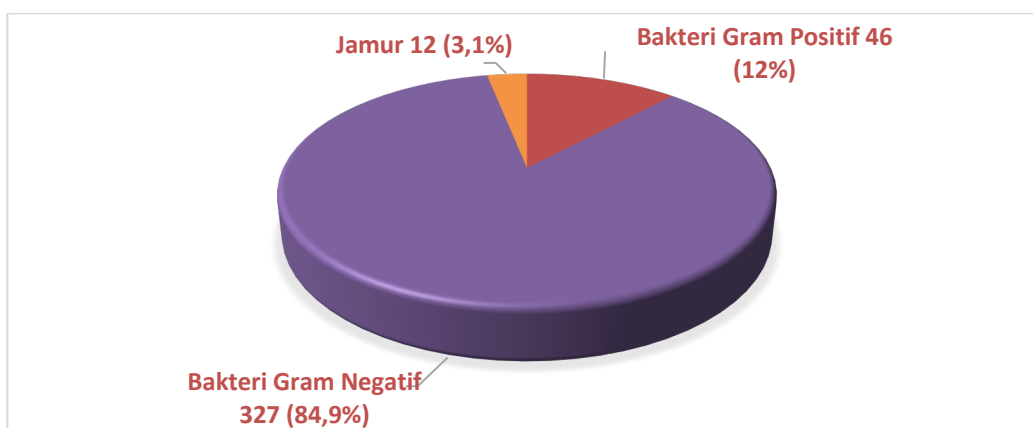
Hasil

Sejak tahun 2016 hingga 2023, sebanyak 2178 spesimen darah dari neonatus yang diduga sepsis yang dilakukan pemeriksaan kultur dan uji resistensi terhadap antibiotik. Sebanyak 385 (17.7%) spesimen diantaranya memberikan hasil kultur yang positif.



Gambar 1. Perbandingan jumlah spesimen darah yang dilakukan pemeriksaan kultur dan jumlah hasil yang positif tahun 2016 - 2023

Kelompok mikroorganisme yang tumbuh pada kultur darah yang paling banyak adalah bakteri gram negatif (84,9%) diikuti bakteri gram positif (12%) dan jamur (3,1%)(Gambar 2).



Gambar 2. Distribusi mikroorganisme yang tumbuh

Dari 327 bakteri gram negatif, yang paling banyak ditemukan adalah *Klebsiella pneumoniae* (33%), *Acinetobacter baumannii* (17,7%) dan *Serratia marcescens* (16,5%), sedangkan dari 46 bakteri gram positif ditemukan *Staphylococcus coagulase negative* (80,4%), *Enterococcus sp.* (10,9%) dan *Staphylococcus aureus* (8,7%). Pada fase I ditemukan *Serratia marcescens* lebih banyak daripada *Acinetobacter baumannii*, sedangkan pada fase II terjadi sebaliknya.

Tabel 1. Distribusi bakteri penyebab sepsis neonatal pada fase I dan fase II

| | Jumlah isolate keseluruhan | Jumlah isolat Fase I | Jumlah isolat Fase II |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|
| Gram Negatif | | | |
| - <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 108 | 41 | 67 |
| - <i>Acinetobacter baumannii</i> | 58 | 5 | 53 |
| - <i>Serratia marcescens</i> | 54 | 25 | 29 |
| - <i>Escherichia coli</i> | 13 | 9 | 4 |
| - <i>Enterobacter cloacae</i> | 13 | 8 | 5 |
| - Lain lain | 81 | 37 | 44 |

Perubahan Profil Bakteri dan Pola Resistensi Terhadap Antibiotik Pasien Sepsis Neonatal di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

| Gram Positif | | | | |
|--------------|---|----|----|----|
| - | Staphylococcus, coagulase negative | 37 | 16 | 21 |
| - | Staphylococcus aureus | 4 | 1 | 3 |
| - | Enterococcus sp. | 5 | 3 | 2 |

Tabel 2 dan 3 menunjukkan pola resistensi bakteri gram positif dan negatif pada fase I, sedangkan table 4 dan 5 untuk fase II. Pada fase I, *Klebsiella pneumoniae* mempunyai sensitifitas diatas 80% terhadap antibiotic levofloxacin (87.8%) dan meropenem (81,6%) sedangkan pada fase II terjadi penurunan sensitifitas terhadap kedua antibiotik tersebut menjadi 66,1% dan 72,58% secara berturut-turut. *Staphylococcus coagulase negative* sebagian besar (86,7%) sudah resisten terhadap cefoxitin, yang berarti bahwa bakteri tersebut adalah *methicillin resistant-staphylococcus* (MRS). *Staphylococcus aureus* masih sensitif 100% terhadap cefoxitin, namun jumlah isolat yang diuji hanya 1. Pada fase II, semua bakteri *Staphylococcus coagulase negative* telah resisten terhadap metisillin dan sensitifitas *Staphylococcus aureus* menurun menjadi 66,67% dengan 3 isolat yang diuji. Sensitifitas *Acinetobacter baumannii* paling baik terhadap ampicillin-sulbactam yaitu 75% dan terhadap meropenem hanya 50% pada fase I. Pada fase II sensitifitasnya menurun menjadi 49,04% dan 40,72% untuk ampicillin-sulbactam dan meropenem. *Serratia marcescens* pada fase I masih sensitif 100% terhadap cefepime dan meropenem, namun pada fase II sensitifitas terhadap cefepime menurun menjadi 44,83%.

Tabel 2. Pola resistensi bakteri gram negatif Fase I

| Antibiotik yang diuji (% sensitifitas) | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Serratia marcescens</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Enterobacter cloacae</i> | <i>Acinetobacter baumannii</i> |
|---|------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Jumlah Isolat | 41 | 25 | 9 | 8 | 5 |
| Amikacin | 77.5 | 69.6 | 62.5 | 100 | 50 |
| Amoxillin-clav.acid | 18.2 | 9.1 | 33.3 | 20 | |
| Ampicillin | 0 | 0 | 28.6 | 0 | |
| Ampicillin-sulbactam | 9.5 | 18.2 | 40 | 0 | 75 |
| Cefazolin | 13 | 11.1 | 0 | 20 | |
| Cefepim | 0 | 100 | 50 | 0 | 0 |
| Cefotaxim | 33.3 | | 0 | | 0 |
| Ceftazidim | 11.8 | 85.7 | 40 | 0 | 0 |
| Ceftriaxon | 10.8 | 52.4 | 42.9 | 16.7 | 0 |
| Cefuroxim | 12.2 | 8.7 | 37.5 | 12.5 | |
| Chloramphenicol | 73.3 | 70 | 60 | 66.7 | |
| Ciprofloxacin | 66.7 | 91.3 | 66.7 | 50 | 25 |
| Erytromicin | | 0 | | | |
| Gentamicin | 12.5 | 47.6 | 42.9 | 33.3 | 0 |
| Levofloxacin | 87.8 | 95.8 | 62.5 | 100 | 25 |
| Meropenem | 81.6 | 100 | 87.5 | 100 | 50 |
| Penicillin | | 0 | | | |
| Piperacillin-Tazobactam | 44.4 | 71.4 | 100 | 100 | 0 |
| Tetracycline | 23.8 | 9.1 | 40 | 20 | 0 |
| Tobramisin | 20.7 | 66.7 | 42.9 | 16.7 | 25 |
| Trimethoprim-Sulfamethoxazole | 30.4 | 61.5 | 40 | 0 | 50 |

Tabel 3. Pola resistensi bakteri gram positif Fase I

| Antibiotik yang diuji (% sensitifitas) | <i>Staphylococcus coagulase negative</i> | <i>Enterococcus sp.</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
|---|--|-------------------------|------------------------------|
| Jumlah Isolat | 16 | 3 | 1 |
| Ampicillin | | 66.7 | |

| | | | |
|--------------------------------------|------|------|-----|
| Cefoxitin | 13.3 | | 100 |
| Chloramphenicol | 33.3 | | 0 |
| Ciprofloxacin | 40 | | 100 |
| Clindamisin | 20 | | 100 |
| Erytromicin | 25 | | 100 |
| Gentamicin | 25 | 33.3 | 0 |
| Levofloxacin | 40 | | 100 |
| Linezolid | 93.3 | 66.7 | 100 |
| Penicillin | 0 | 66.7 | 0 |
| Tetracycline | 80 | | 0 |
| Trimethoprim-Sulfamethoxazole | 20 | | 100 |
| Vancomisin | | 66.7 | |

Tabel 4. Pola resistensi bakteri gram negatif Fase II

| Antibiotik yang diuji (% sensitifitas) | Klebsiella pneumoniae | Acinetobacte r baumannii | Serratia marcescens | Enterobacte r cloacae | Escherichia coli |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|
| Jumlah isolat | 67 | 53 | 29 | 5 | 4 |
| Amikacin | 74,6 | 39,92 | 96,55 | 100 | 100 |
| Amoxicillin-Clavulanate | 7,94 | 0 | 0 | 0 | 100 |
| Ampicillin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ampicillin-Sulbactam | 3,23 | 49,04 | 0 | 0 | 75 |
| Aztreonam | 5,17 | 0 | 48,28 | 0 | 25 |
| Cefazolin | 3,23 | 0 | 0 | 0 | 25 |
| Cefepime | 3,17 | 25,98 | 44,83 | 0 | 25 |
| Cefotaxime | 4,35 | 6,85 | 48,15 | 0 | 25 |
| Cefoxitin | 58,33 | 0 | 0 | | |
| Ceftazidime | 3,17 | 23,96 | 48,28 | 20 | 25 |
| Ceftriaxone | 5,88 | 11,29 | 0 | 0 | |
| Cefuroxime | 0 | | | 0 | |
| Cephalexin | 0 | | 0 | | |
| Chloramphenicol | 69,84 | 0 | 6,9 | 20 | 75 |
| Ciprofloxacin | 36,07 | 29,92 | 84 | 40 | 25 |
| Colistin | 0 | | 0 | | |
| Ertapenem | 75 | 0 | 100 | | |
| Fosfomicin w/G6P | | 0 | | | |
| Gentamicin | 4,76 | 18 | 48,28 | 20 | 75 |
| Imipenem | 70,69 | 39,43 | 93,10 | 100 | 100 |
| Levofloxacin | 66,1 | 31,82 | 96 | 80 | 25 |
| Meropenem | 72,58 | 40,72 | 100 | 100 | 100 |
| Moxifloxacin | 63,04 | | 100 | 0 | 25 |
| Nitrofurantoin | | 0 | | | |
| Piperacillin | 4,35 | 23,00 | 44,44 | 0 | 0 |
| Piperacillin-Tazobactam | 44,83 | 28,42 | 100 | 33,33 | 100 |
| Tetracycline | 46,03 | 79 | 0 | 20 | 0 |

Perubahan Profil Bakteri dan Pola Resistensi Terhadap Antibiotik Pasien Sepsis Neonatal di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

| | | | | | |
|-------------------------------|-------|-------|-------|---|---|
| Ticarcillin-Clavulanate | 0 | 15,8 | 50 | | |
| Tigecycline | 83,33 | | 0 | | |
| Tobramycin | 0 | 26,33 | 0 | 0 | |
| Trimethoprim | | 0 | | | |
| Trimethoprim-Sulfamethoxazole | 20,63 | 93,92 | 55,17 | 0 | 0 |

Tabel 5. Pola resistensi bakteri gram positif Fase II

| Antibiotik yang diuji (% sensitifitas) | Staphylococcus epidermidis | Staphylococcus haemolyticus | Staphylococcus aureus | Staphylococcus coagulase-negative | Staphylococcus saprophyticus | Staphylococcus schleiferi | Enterococcus sp. | Enterococcus faecalis |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|
| Jumlah Isolat | 9 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Amikacin | | | | | | | | 0 |
| Amoxicillin-Clavulanate | 0 | 0 | 66,67 | 0 | 0 | 0 | | |
| Ampicillin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 100 |
| Cefazolin | 0 | 0 | | | | | | |
| Chloramphenicol | 50 | 50 | | 0 | | | 100 | |
| Ciprofloxacin | 22,22 | 16,67 | 66,67 | 0 | 100 | 100 | | |
| Clindamycin | 0 | 0 | 100 | 50 | 50 | 0 | | 0 |
| Daptomycin | 50 | 50 | | | | | | |
| Doxycycline | 100 | 100 | | | | | | |
| Erythromycin | 11,11 | 0 | 66,67 | 0 | 50 | 0 | 0 | 0 |
| Fusidic Acid | | | | | 0 | | | 0 |
| Gentamicin | 11,11 | 16,67 | 33,33 | 0 | 100 | 0 | | 0 |
| Levofloxacin | | | | 0 | | | | |
| Linezolid | 88,89 | 83,33 | 66,67 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| Moxifloxacin | 50 | 50 | | | | | | |
| Oxacillin | 0 | 0 | 66,67 | 0 | 0 | 0 | | |
| Penicillin G | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | |
| Quinupristin-dalfopristin | | | 66,67 | | | | | 0 |
| Rifampin | 66,67 | 33,33 | 100 | 100 | 100 | 0 | | |
| Teicoplanin | 88,89 | 66,67 | 66,67 | 100 | 100 | 0 | | 100 |
| Tetracycline | 85,71 | 75 | 33,33 | 100 | 100 | 100 | | |
| Tobramycin | | | | | | | | 0 |
| Trimethoprim | | | | | | | | 0 |
| Trimethoprim-Sulfamethoxazole | 22,22 | 83,33 | 100 | 100 | 50 | 100 | | 0 |
| Vancomycin | 88,89 | 83,33 | 66,67 | 100 | 100 | 0 | 0 | 100 |

Pembahasan

Jumlah pemeriksaan kultur darah pada neonatal di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Hasil kultur darah yang positif pada penelitian ini adalah sebesar 17,7% dengan rentang pertahun adalah 13,1% sampai 41,3%. Angka ini lebih rendah jika dibandingkan dengan hasil di RSUD Arifin Achmad (2016) yaitu sebesar 34,51% (Oyong et al., 2016), tetapi lebih tinggi daripada hasil penelitian di London selama 10 tahun dengan jumlah spesimen 8904 yaitu sebesar 12% (Blackburn et al., 2012) dan

beberapa penelitian lain. (Saha et al., 2018; Sinnar & Schiff, 2020) *Positivity rate* kultur darah yang rendah dipengaruhi oleh banyak faktor seperti sulitnya mendapatkan volume darah yang cukup, kadar bakteremia yang rendah, waktu pengambilan darah dilakukan setelah pemberian antibiotik atau penggunaan media yang berbeda. (Blackburn et al., 2012; Oyong et al., 2016; Sinnar & Schiff, 2020) Laboratorium mikrobiologi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro menggunakan media *Bactec BD* untuk kultur darah. Identifikasi dan uji resistensi dengan menggunakan *Microbac* dan metode difusi cakram pada fase I sedangkan fase II menggunakan *Phoenix BD* dan metode dilusi. *Phoenix BD* dapat mengidentifikasi lebih banyak jenis bakteri dan jenis antibiotik yang diuji sedikit berbeda dan lebih banyak daripada dengan metode difusi cakram, selain itu juga dapat langsung mengidentifikasi adanya *Extended-spectrum β -lactamases* (ESBL) dan *methicillin resistant-staphylococcus* (MRS).

Pada penelitian ini, bakteri yang paling banyak terdeteksi adalah bakteri gram negatif sebanyak 84,9%. Hasil ini sesuai dengan temuan di beberapa penelitian lain, seperti di RSUP dr. Ngoerah, Bali (68,75%)(Jaya et al., 2023), di Pakistan (64%) (Khaliq et al., 2019), di RSUP dr. Cipto Mangunkusumo (80,5%) (Juniatiningsih et al., 2008) dan juga penelitian pada 3 rumah sakit di Indonesia (90,4%). (Salsabila et al., 2022) Namun ditemukan juga hasil yang berbeda seperti di Kuwait (39,2%), (Al-Taiar et al., 2011) di China (21,43%)(Tang et al., 2020) dan di Ghana (28%)(Acheampong et al., 2022) Seperti telah disampaikan bahwa mikroorganisme penyebab sepsis neonatal tergantung dari awitan penyakitnya, berbeda antar negara dan berubah dari waktu ke waktu.(Al-Taiar et al., 2011; Ballot et al., 2012; Jaya et al., 2023; Salsabila et al., 2022; Tang et al., 2020) Pada penelitian ini tidak dibedakan awitan dari penyakitnya. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri gram negatif yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini. Penelitian di Taiwan terhadap neonates dengan bakteremia yang disebabkan oleh bakteri gram negatif menemukan *Klebsiella spp.* (32,4%) sebagai penyebab terbanyak. Peneliti tersebut juga melaporkan bahwa 98,7% merupakan infeksi nosokomial dan didominasi oleh pasien *late onset sepsis* (354/395).(Chu et al., 2020) Acheampong dkk di Ghana juga melaporkan penyebab *late onset sepsis* terbanyak adalah *Klebsiella spp.* (Acheampong et al., 2022) Putri dkk di RSUP dr. M. Djamil, Padang juga melaporkan *Klebsiella spp.* (79,2%) sebagai penyebab sepsis neonatal terbanyak.(Insani Putri & Djamil, 2014) Hasil yang berbeda didapatkan dari rumah sakit lain di Indonesia seperti Bali dan Jakarta didominasi oleh bakteri *Acinetobacter spp.* (Jaya et al., 2023; Juniatiningsih et al., 2008) Jawa Tengah oleh *Escherichia coli* (Yunita Nugraheni et al., 2021) dan Riau oleh *Burkholderia cepacia*. (Oyong et al., 2016) *Staphylococcus coagulase negative* merupakan kelompok bakteri flora normal yang ditemukan di kulit. *Staphylococcus epidermidis* adalah salah satu bagian dari *Staphylococcus coagulase negative* (CoNS) yang paling banyak ditemukan. Pada penelitian ini bakteri tersebut merupakan bakteri gram positif terbanyak yang ditemukan. Sulit untuk membedakan apakah bakteri tersebut adalah pathogen atau sebagai kontaminan oleh karena pengambilan spesimen darah pada pasien sepsis neonatal hanya dilakukan dari 1 lokasi. Beberapa penelitian juga menemukan hasil yang sama, seperti Oyong dkk di Riau (29,08%), (Oyong et al., 2016) Tang dkk di China (63,15%) (Tang et al., 2020) dan Ballot dkk di Afrika Selatan (19,1%). (Ballot et al., 2012)

Profil bakteri penyebab sepsis neonatal pada penelitian ini tidak banyak berbeda antara fase I dan II. Bakteri gram negatif mendominasi pada kedua fase dengan *Klebsiella pneumoniae* menempati urutan pertama. Perubahan profil bakteri yang tidak signifikan juga dilaporkan di Toronto, yang mengevaluasi bakteri penyebab sepsis neonatal pada periode 2009 sampai 2014.(Sgro et al., 2020) *Serratia marcescens* menempati urutan kedua pada fase I dengan jumlah isolat sebanyak 25 dan berpindah ke urutan ketiga pada fase II walaupun dengan jumlah isolat yang lebih banyak yaitu 29. Bakteri ini jarang mendominasi pada 5 urutan pertama sebagai penyebab sepsis neonatal. Penelitian yang pernah melaporkan *Serratia marcescens* adalah Oyong dkk (6 isolat),(Oyong et al., 2016) Acheampong dkk di Ghana (4 isolat) (Acheampong et al., 2022) dan Jaya dkk di Bali (4 isolat).(Jaya et al., 2023) Terjadi peningkatan yang signifikan pada *Acinetobacter baumannii* dari 5 isolat pada fase I menjadi 53 pada fase II. Pada Hampir semua penelitian menemukan *Acinetobacter spp.* sebagai salah satu penyebab sepsis neonatal. Tang dkk di China melaporkan terdapat perubahan profil bakteri penyebab sepsis neonatal dalam periode pengamatan 2009 – 2018. Pada penelitian Tang dkk, bakteri gram positif lebih dominan namun terjadi peningkatan *Escherichia coli* dan penurunan CoNS sebagai penyebab sepsis neonatal.(Tang et al., 2020)

Pola resistensi bakteri penyebab sepsis neonatal terhadap antibiotik pada penelitian ini terjadi perubahan dan cenderung meningkat pada fase II dibandingkan dengan fase I. *Klebsiella pneumoniae* sebagai bakteri terbanyak menunjukkan penurunan sensitifitas terhadap amikasin, meropenem dan levofloxasin. Berbeda dengan penelitian Tang dkk yang menunjukkan sensitifitas yang tidak berubah terhadap amikasin dan levofloxasin, namun terjadi penurunan pada meropenem. (Tang et al., 2020) Ceftriaxone merupakan antibiotik yang paling sering digunakan di rumah sakit. Resistensi terhadap ceftriaxone menjadi dasar adanya kecurigaan ESBL. Sensitifitas terhadap ceftriaxone pada fase I sebesar 10,8% untuk *Klebsiella pneumoniae*, 52,4% untuk

Serratia marcescens, 42,9% untuk *Escherichia coli* dan 16,7% untuk *Enterobacter cloacae*. ESBL pada fase II tercatat sebanyak 44 isolat *Klebsiella pneumoniae* dan 3 isolat *Escherichia coli*. Pada fase I *Acinetobacter baumannii* sudah resisten terhadap golongan sefalosporin, 50% sensitive terhadap meropenem dan 75% masih sensitif terhadap ampicillin-sulbactam, namun pada fase II turun menjadi 40,72% untuk meropenem dan 49,04% untuk ampicillin-sulbactam. Di RSUP dr. Cipto Mangunkusumo sensitifitas *Acinetobacter calcoaceticus* terhadap ampicillin-sulbactam hanya 15,3% tetapi masih 100% terhadap meropenem. (Juniatiningsih et al., 2008) Ampicillin dan gentamisin merupakan antibiotik lini pertama untuk terapi empirik pada sepsis neonatal. Terjadi penurunan sensitifitas kedua bakteri tersebut pada fase II baik untuk bakteri gram positif maupun negatif. Di RSUP dr. Ngoerah sensitifitas kedua antibiotik juga rendah yaitu 4,17% untuk ampicillin dan 57,29% untuk gentamicin. (Jaya et al., 2023) Untuk bakteri CoNS didapatkan 86,7% resisten terhadap cefoxitin, sedangkan *Staphylococcus aureus* masih 100% sensitif pada fase I. Hal ini berarti 86,7% CoNS merupakan MRS. Deteksi *Methicillin Resistant* pada metode dilusi yang digunakan pada fase II adalah dengan menggunakan antibiotik oxacillin. Didapatkan 100% CoNS resisten terhadap oxacillin dan 66,67% *Staphylococcus aureus* yang masih sensitif. Sensitifitas linezolid masih sangat baik pada fase I yaitu 93,3% untuk CoNS dan 100% untuk *Staphylococcus aureus*. Pada fase II terdapat penurunan sensitifitas untuk *Staphylococcus aureus* (66,67%). CoNS masih > 80% sensitive terhadap Vancomisin dan *Staphylococcus aureus* hanya 66,67%. RSUD Arifin Achmad juga menunjukkan hasil sensitifitas CoNS yang masih baik terhadap vancomisin dan linezolid. (19).

KESIMPULAN

Positivity rate pemeriksaan kultur di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro adalah 17,7%. Bakteri gram negatif sebagai penyebab sepsis neonatal yang paling sering. Profil bakteri penyebab sepsis neonatal tidak banyak perubahan antara fase I dan II. Perubahan terjadi pada pola resistensi yang cenderung meningkat.

REFERENSI

14. PNPk sepsis pada anak 2021. (n.d.).
- Acheampong, E. N., Tsiase, J. A., Afriyie, D. K., & Amponsah, S. K. (2022). Neonatal Sepsis in a Resource-Limited Setting: Causative Microorganisms and Antimicrobial Susceptibility Profile. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/7905727>
- Ain Ibrahim, N., Makmor Bakry, M., Mohd Tahir, N. A., Mohd Zaini, N. R., & Mohamed Shah, N. (2020). A Prospective Cohort Study of Factors Associated with Empiric Antibiotic De-escalation in Neonates Suspected with Early Onset Sepsis (EOS). *Pediatric Drugs*, 22(3), 321–330. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00388-1>
- Ainonen, S., Tejesvi, M. V., Mahmud, M. R., Paalanne, N., Pokka, T., Li, W., Nelson, K. E., Salo, J., Renko, M., Vänni, P., Pirttilä, A. M., & Tapiainen, T. (2022). Antibiotics at birth and later antibiotic courses: effects on gut microbiota. *Pediatric Research*, 91(1), 154–162. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01494-7>
- Akselsen, A. B., Sheth, C. C., & Veses, V. (2022). Efficacy of empiric antibiotic treatment of late-onset neonatal sepsis caused by Enterobacteriaceae: A systematic review. In *Letters in Applied Microbiology* (Vol. 75, Issue 3, pp. 500–510). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/lam.13640>
- Al-Taiar, A., Hammoud, M. S., Thalib, L., & Isaacs, D. (2011). Pattern and etiology of culture-proven early-onset neonatal sepsis: A five-year prospective study. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(9). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.004>
- Ballot, D. E., Nana, T., Sriruttan, C., & Cooper, P. A. (2012). Bacterial Bloodstream Infections in Neonates in a Developing Country. *ISRN Pediatrics*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.5402/2012/508512>
- Blackburn, R. M., Muller-Pebody, B., Planche, T., Johnson, A., Hopkins, S., Sharland, M., Kennea, N., & Heath, P. T. (2012). Neonatal sepsis - Many blood samples, few positive cultures: Implications for improving antibiotic prescribing. In *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (Vol. 97, Issue 6). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302261>
- Chu, S. M., Hsu, J. F., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., & Tsai, M. H. (2020). Risk factors of initial inappropriate antibiotic therapy and the impacts on outcomes of neonates with gram-negative bacteremia. *Antibiotics*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040203>
- Doi, K., Estenssoro, E., Ferrer, R., Hodgson, C., Möller, M. H., Jacob, S., Kleinpell, R., Klompas, M., Koh, Y., Kumar, A., Kwizera, A., Lobo, S., Masur, H., Mcgloughlin, S., Mehta, S., Mehta, Y., Mer, M.,

- Oczkowski, S., Osborn, T., ... Zimmerman, J. (2021). *Surviving sepsis campaign 2021* (Vol. 49, Issue 11). www.ccmjournal.org
- Elligsen, M., Pinto, R., Leis, J. A., Walker, S. A. N., Macfadden, D. R., & Daneman, N. (2021). Using Prior Culture Results to Improve Initial Empiric Antibiotic Prescribing: An Evaluation of a Simple Clinical Heuristic. *Clinical Infectious Diseases*, 72(10), E630–E638. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1397>
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. (2009). *Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia*.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. (2016). *Konsensus Diagnosis dan Tata Laksana Sepsis pada Anak*.
- Insani Putri, S., & Djamil, A. (2014). Sensitivitas Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum terhadap Meropenem di Neonatal Intensive Care Unit dan Perinatologi RSUP DR M Djamil Padang Padang Tahun 2012. In *Jurnal Kesehatan Andalas* (Vol. 3, Issue 3). <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Jaya, I. G. A., Gustawan, I. W., Sukmawati, M., & Fatmawati, N. N. D. (2023). Bacterial patterns and antibiotic susceptibility among neonatal sepsis in Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*, 14(2), 696–701. <https://doi.org/10.15562/ism.v14i2.1673>
- Juniatiningsih, A., Aminullah, A., & Firmansyah, A. (2008). Profil Mikroorganisme Penyebab Sepsis Neonatorum di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri*, 10(1).
- Khaliq, A., Rahman, S. U., Gul, S., ur-Rehman, Z., Khan, M. A., Shaheryar, Z. A., Zaman, M., & Zaidi, A. A. (2019). Emerging antimicrobial resistance causing therapeutic failure in neonatal sepsis. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 20. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101233>
- Leela, K. V., Babu, R. N., nya, S., Prasad, V. M., & Deepa, R. R. (2016). Study of Bacterial Profile in Neonatal Sepsis and their Antibiotic Sensitivity Pattern in a Tertiary Care Hospital. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(6), 511–521. <https://doi.org/10.20546/ijemas.2016.506.057>
- Nebbioso, A., Ogundipe, O. F., Repetto, E. C., Mekiedje, C., Sanke-Waigana, H., Ngaya, G., Ingelbeen, B., & Gil-Cuesta, J. (2021). When first line treatment of neonatal infection is not enough: blood culture and resistance patterns in neonates requiring second line antibiotic therapy in Bangui, Central African Republic. *BMC Pediatrics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02911-w>
- Oyong, N., Anggraini, D., Sakit, K. R., Daerah, U., & Achmad, A. (2016). *Pola Resistensi Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Arifin Achmad Riau* (Vol. 17, Issue 6).
- Russell, A. R. B., & Kumar, R. (2015). Early onset neonatal sepsis: Diagnostic dilemmas and practical management. In *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (Vol. 100, Issue 4, pp. F350–F354). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306193>
- Saha, S. K., Schrag, S. J., El Arifeen, S., Mullany, L. C., Shahidul Islam, M., Shang, N., Qazi, S. A., Zaidi, A. K. M., Bhutta, Z. A., Bose, A., Panigrahi, P., Soofi, S. B., Connor, N. E., Mitra, D. K., Isaac, R., Winchell, J. M., Arvey, M. L., Islam, M., Shafiq, Y., ... Baqui, A. H. (2018). Causes and incidence of community-acquired serious infections among young children in south Asia (ANISA): an observational cohort study. *The Lancet*, 392(10142), 145–159. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31127-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31127-9)
- Salsabila, K., Toha, N. M. A., Rundjan, L., Pattanittum, P., Sirikarn, P., Rohsiswatmo, R., Wandita, S., Hakimi, M., Lumbiganon, P., Green, S., & Turner, T. (2022). Early-onset neonatal sepsis and antibiotic use in Indonesia: a descriptive, cross-sectional study. *BMC Public Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13343-1>
- Sgro, M., Campbell, D. M., Mellor, K. L., Hollamby, K., Bodani, J., & Shah, P. S. (2020). Early-onset neonatal sepsis: Organism patterns between 2009 and 2014. *Paediatrics and Child Health (Canada)*, 25(7), 425–431. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz073>
- Sinnar, S. A., & Schiff, S. J. (2020). The problem of microbial dark matter in neonatal sepsis. In *Emerging Infectious Diseases* (Vol. 26, Issue 11, pp. 2543–2548). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://doi.org/10.3201/eid2611.200004>
- Tang, X. J., Sun, B., Ding, X., Li, H., & Feng, X. (2020). Changing trends in the bacteriological profiles and antibiotic susceptibility in neonatal sepsis at a tertiary children's hospital of China. *Translational Pediatrics*, 9(6), 734–742. <https://doi.org/10.21037/tp-20-115>
- Tripathi, N., Cotten, C. M., & Smith, P. B. (2012). Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. In *Clinics in Perinatology* (Vol. 39, Issue 1, pp. 61–68). <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.003>
- World Health Organization. (2020). *Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps, and Future Directions*. WHO. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Yunita Nugraheni, A., Shintya, M., Utami, P., & Saputro, A. Y. (2021). Evaluasi Ketepatan Antibiotik pada Pasien Sepsis Evaluation of Antibiotic Therapy in Sepsis Patients. In *Jurnal Farmasi Indonesia* (Vol. 18, Issue 2). <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>

