



Sepsis Neonatorum Awitan Dini

Anastasia

Bagian Anak, Rumah Sakit Umum Siloam, Karawaci, Tangerang, Indonesia

ABSTRAK

Sepsis awitan dini tetap menjadi salah satu penyebab paling umum morbiditas dan mortalitas neonatal pada populasi prematur. Identifikasi neonatus berisiko untuk sepsis awitan dini sering didasarkan pada gabungan faktor risiko perinatal yang tidak sensitif ataupun spesifik. Pengobatan optimal bayi dengan dugaan awal sepsis adalah agen antimikroba spektrum luas (ampisilin dan aminoglikosida). Setelah patogen diidentifikasi, terapi antimikroba harus disesuaikan. Laporan kasus bayi lahir preterm dgn usia gestasi 25-26 minggu. BBL 1310 gram. Bayi menunjukkan gejala sepsis awitan dini dengan gangguan koagulasi intravaskular diseminata dan trombositopeni. Pemberian antibiotik dimulai dengan antibiotik empiris dan dilanjutkan sesuai hasil kultur. Bayi mengalami perbaikan dan pada kontrol menunjukkan perkembangan yang baik.

Kata kunci: Neonatus, sepsis, sepsis neonatorum

ABSTRACT

Early-onset sepsis remains one of the most common causes of neonatal morbidity and mortality among preterm population. The identification of neonates at risk for early-onset sepsis is frequently based on a constellation of perinatal risk factors that are neither sensitive nor specific; and diagnostic tests for neonatal sepsis have a poor positive predictive accuracy. The optimal treatment of infants with suspected early-onset sepsis is broad-spectrum antimicrobial agents (ampicillin and an aminoglycoside). Once a pathogen is identified, antimicrobial therapy should be specified. Antimicrobial therapy should be discontinued after 48 hours if the probability of sepsis is low. This is a case report of preterm infant, gestational age of 25-26 weeks with body weight 1310 grams. The baby showed symptoms of early onset sepsis with disseminated intravascular coagulation and trombocytopenia. Therapy started with empirical antibiotic and continued according to culture results. The baby improved and follows up showed good growth. **Anastasia. Early-onset Neonatal Sepsis – case report.**

Keywords: Neonates, neonatal sepsis, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinik penyakit sistemik disertai bakteremia pada bayi dalam satu bulan pertama kehidupan. Sepsis neonatorum dapat dibedakan menjadi sepsis awitan dini (SAD) yang timbul dalam 72 jam pertama kehidupan dan sepsis awitan lanjut (SAL) yang timbul setelah umur 72 jam. Bayi yang selamat dari kondisi mengancam jiwa dianggap kasus *neonatal near miss*. Tingkat kematian neonatal dini adalah 8,2/1.000 kelahiran hidup dan kasus *neonatal near miss* 21,4/1.000 kelahiran hidup.¹

Insidens sepsis neonatorum di dunia berkisar antara 1-8 per 1000 kelahiran hidup.² Di negara maju seperti Amerika, kejadian sepsis sejak 1980 bervariasi antara 2-4 per 1000 kelahiran hidup, sedangkan di negara berkembang seperti di India, angka kejadiannya 34-37 per 1000 kelahiran hidup.² Indonesia belum mempunyai data kejadian sepsis. Di Rumah

Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2009, insidens sepsis neonatorum adalah 98 per 1000 kelahiran hidup.² Infeksi nosokomial pada bayi berat lahir sangat rendah, merupakan penyebab utama tingginya kematian setelah 5 hari kehidupan.²

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko utama sepsis neonatorum awitan dini adalah prematuritas, kolonisasi maternal dengan Grup B *Streptococcus* (GBS), ketuban pecah >18 jam, dan tanda-tanda atau gejala infeksi intra-amnion. Variabel lain termasuk etnis ibu (perempuan kulit hitam berisiko lebih tinggi memiliki kolonisasi GBS), status sosial ekonomi rendah, bayi laki-laki, dan skor Apgar rendah. Kelahiran prematur/berat badan lahir rendah merupakan faktor risiko paling utama; berat lahir bayi berbanding terbalik dengan risiko sepsis onset dini. Peningkatan risiko sepsis pada bayi prematur juga terkait dengan komplikasi persalinan dan ketidakmatangan

imunitas bawaan dan adaptif.³ Penelitian di Indonesia menemukan bahwa usia gestasi <37 minggu dan nilai APGAR rendah merupakan faktor risiko independen terjadinya sepsis neonatorum awitan dini.²

KLINIS

Diagnosis sepsis neonatal di negara berkembang biasanya didasarkan pada tanda klinis, algoritma klinis WHO: *Integrated Management of Childhood Illness* (IMCI). IMCI mendefinisikan tanda bahaya antara lain malas makan, kejang, mengantuk atau tidak sadar, gerakan hanya jika dirangsang atau tidak ada gerakan sama sekali, napas cepat ≥ 60 napas/menit, merintih, retraksi dada, suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$, hipotermia $<35,5^{\circ}\text{C}$, atau sianosis sentral, serta tanda-tanda: kuning yang parah, distensi perut yang besar, atau tanda-tanda infeksi lokal. Tanda-tanda klinis tersebut lebih sensitif daripada spesifik mengingat kasus infeksi neonatal yang tidak



diobati memiliki risiko kematian sangat tinggi, dan agar petugas kesehatan dapat mudah melaksanakan algoritma tersebut.⁴

Spesies *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan Grup B *Streptococcus* (GBS) mendominasi SAD, sedangkan SAL (setelah minggu pertama kehidupan) terutama disebabkan oleh patogen Gram-positif (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* dan GBS).^{4,5}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Rasio I/T, salah satu indeks neutrofil, memiliki sensitivitas terbaik. Ratio I/T memiliki akurasi positif prediktif buruk (sekitar 25%), tetapi akurasi prediktif negatif sangat tinggi (99%). Rasio I/T mungkin meningkat pada 25% sampai 50% bayi tidak terinfeksi. Setelah memulai terapi antimikroba segera setelah lahir, pemeriksaan jumlah leukosit dan diferensial perlu menunggu setelah 6 sampai 12 jam.⁶ Berbagai macam reaktan fase akut telah dievaluasi pada neonatus yang dicurigai sepsis bakteri, namun hanya *C-reactive protein* (CRP) dan *procalcitonin* yang telah diteliti; CRP meningkat cukup besar dalam 6 sampai 8 jam fase infeksi neonatus dan memuncak pada 24 jam.^{6,7}

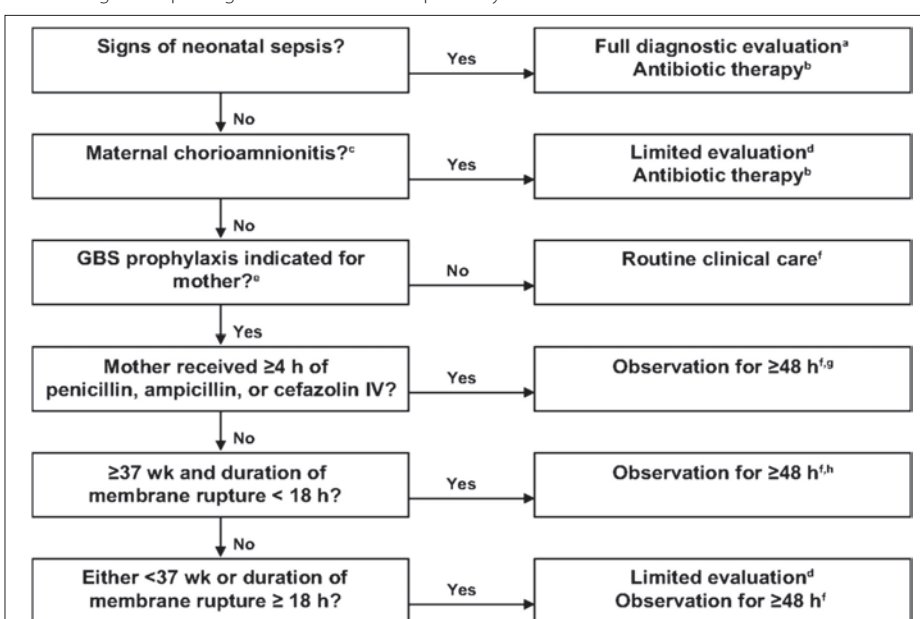
Sistem skoring hematologi menggunakan beberapa nilai laboratorium (misalnya jumlah leukosit, hitung jenis, dan jumlah trombosit) telah direkomendasikan sebagai alat bantu diagnostik.⁸ Sistem penilaian: skor 1 untuk setiap temuan, termasuk kelainan jumlah leukosit, neutrofil total, peningkatan polimorfonuklear leukosit (PMN) band, peningkatan rasio I/T, rasio PMN batang dengan segmen >0,3, jumlah trombosit $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$, dan perubahan degeneratif (granulasi toksik) di PMN. Keakuratan prediksi positif sistem penilaian umumnya rendah, kecuali jika skor sangat tinggi.⁸ Panel skrining sepsis umumnya termasuk indeks neutrofil dan reaktan fase akut (biasanya konsentrasi CRP). Nilai prediktif positif panel sepsis pada neonatus rendah (<30%); namun akurasi prediksi negatif tinggi (>99%).^{7,8}

Tes skrining sepsis (Tabel 1) berguna untuk menentukan terapi antimikroba pada neonatus "berisiko tinggi" yang tampak sehat.^{6,7}

Tabel 1. Tes skrining sepsis

Jumlah leukosit total	<5000
Jumlah neutrofil absolut	<i>Manroe chart</i> untuk cukup bulan, <i>Mouzinho chart</i> untuk prematur/BBLR
Ratio I/T	>0,2
LED	>15 mm/jam
CRP	>1 mg/dL

Tabel 2. Algoritma pencegahan awal infeksi GBS pada bayi baru lahir.¹⁰



Keterangan tabel 2:

^aEvaluasi diagnostik lengkap termasuk kultur darah, jumlah dan diferensial leukosit, jumlah trombosit; rontgen dada (jika terdapat kelainan pernapasan); dan punksi lumbal (jika pasien cukup stabil untuk mentolerir prosedur dan dicurigai sepsis).

^bTerapi antibiotik harus diarahkan pada penyebab paling umum sepsis neonatal, termasuk ampisilin intravena untuk GBS dan organisme lain (termasuk *E. coli* dan patogen Gram negatif lain) dan mempertimbangkan pola resistensi antibiotik lokal.

^cKonsultasi dokter kandungan penting dalam menentukan tingkat kecurigaan klinis untuk korioamnionitis. Korioamnionitis didiagnosis secara klinis dan beberapa tanda yang spesifik.

^dEvaluasi terbatas termasuk kultur darah (pada saat lahir) dan CBC, hitung jenis, dan trombosit (saat lahir dan/atau 6-12 jam setelah lahir).

^eprofilaksis GBS diindikasikan jika 1 atau lebih dari berikut ini benar: (1) ibu GBS-positif di akhir kehamilan dan tidak menjalani kelahiran SC sebelum onset persalinan dengan membran ketuban utuh; (2) Status GBS tidak diketahui dan ada 1 atau lebih faktor risiko intrapartum, termasuk kehamilan <37 minggu, ketuban pecah untuk ≥ 18 jam, atau suhu $\geq 38,0^\circ\text{C}$; (3) bakteruria GBS selama kehamilan saat ini; atau (4) sejarah bayi sebelumnya dengan penyakit GBS.

^fJika tanda-tanda sepsis mulai muncul, evaluasi diagnostik penuh harus dilakukan, dan terapi antibiotik harus dimulai.

^gJika kehamilan ≥ 37 minggu, pengamatan dapat dilakukan di rumah setelah 24 jam, jika kriteria pulang lain telah dipenuhi, ada akses segera untuk perawatan medis, dan mampu mematuhi sepenuhnya petunjuk observasi. Jika kondisi ini tidak terpenuhi, bayi harus diamati di rumah sakit setidaknya selama 48 jam dan sampai kriteria pulang dicapai.

^hBeberapa ahli merekomendasikan pemeriksaan jumlah leukosit, hitung jenis, dan trombosit pada usia 6 sampai 12 jam.

Kultur darah adalah standar diagnosis sepsis neonatal; memiliki spesifisitas tinggi tetapi sensitivitas rendah untuk infeksi invasif. Saat ini tidak ada *biomarker* alternatif yang dapat diandalkan.^{4,5}

TERAPI

Pengobatan optimal bayi dengan dugaan awal sepsis adalah agen antimikroba spektrum luas (ampisilin dan aminoglikosida). Setelah patogen diidentifikasi, terapi antimikroba harus dipersempit sesuai hasil kultur. Terapi

LAPORAN KASUS



antimikroba harus dihentikan setelah 48 jam dalam situasi klinis risiko sepsis rendah. Data terbaru menunjukkan adanya hubungan antara pengobatan antibiotik spektrum luas jangka panjang empiris bayi prematur (≥ 5 hari) dan meningkatnya risiko sepsis awitan lambat, *necrotizing enterocolitis*, dan kematian.¹⁰

Penelitian menunjukkan peningkatan resistensi *community acquired* sepsis terutama disebabkan oleh *Klebsiella spp.* dan *S. aureus*.¹¹ Data resistensi *in vitro* menunjukkan bahwa sefalosporin generasi ketiga tidak lebih efektif dalam mengobati sepsis daripada rekomendasi antibiotik saat ini,

yaitu benzilpenisilin dan gentamisin.¹¹ Saat ini belum ada bukti penelitian bahwa satu régime antibiotik lebih baik dibandingkan lainnya dalam penanganan sepsis neonatal awitan dini.¹²

Penggunaan rutin antibiotik mungkin meningkatkan risiko infeksi *Extended spectrum beta-lactamase* (ESBL) positif.¹² Oleh karena itu, unit dengan angka kejadian tinggi *strain* resisten lebih baik menggunakan antibiotik seperti *piperacillin-tazobactam* atau *methicillin/vankomisin*.¹² Kombinasi *piperacillin-tazobactam* dengan amikasin harus dipertimbangkan jika diduga sepsis

karena *Pseudomonas*.¹³

KASUS

Bayi dari ibu G4P3A0 H25-26 minggu; lahir dengan SC atas indikasi PEB dengan gawat janin. Ibu sudah diterapi dengan MgSO₄ dan deksametason selama 2 hari. Bayi lahir BBL 1310 gram, AS 6/8, ketuban hijau encer, dilakukan VTP selama 30 detik. Bayi menangis aktif, diberikan neopuf PEEP 7.

Kemudian bayi ditransport ke NICU, retraksi dan napas cuping hidung positif, HR 154x/m, RR 55x/m, saturasi 85%. Dilakukan intubasi dan pemberian surfaktan 6 mL. Pemberian antibiotik empiris *ampicillin* 2x65 mg dan *gentamicin* 6 mg per 36 jam, pemasangan vena umbilikal dan infus *dextrose*. Status fisik stabil dengan ventilator mode *SIMV pressure* 18/5, FiO₂ 30%, *rate* 50x/m, SaO₂ 98%. Skor Ballard sesuai usia 29-30 minggu. Pemeriksaan lain dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium tercantum di tabel.

Pada hari ke-3, bayi mulai tampak kuning dan kurang aktif, pada hari ke-4 didapatkan produksi cairan lambung bayi coklat dan BAB hitam, kondisi bayi memburuk. Ditegakkan diagnosis sepsis neonatorum awitan dini.

Diberikan bolus D10 3 mL, injeksi Vit K 1 mg, *fresh frozen plasma* 2x30 mL, kriopresipitat 2x20 mL, fototerapi, antibiotik diganti menjadi *piperacillin tazobactam* 2x20 mg dan amikasin 10 mg/18 jam.

NICU perawatan hari ke-7 didapatkan bayi pucat, bengkak, tidak aktif, produksi NGT masih kecoklatan, kadang tidak bernapas. Kadang didapatkan desaturasi dan bradikardi. Bayi anemis, edema skrotum dan pedis bilateral, dan purpura. Perut cembung, bising usus lemah, dengan lingkaran perut meningkat. Kultur darah didapatkan *Klebsiella pneumoniae*. Ditegakkan diagnosis Neonatus Kurang Bulan –Sesuai Masa Kehamilan, Sepsis Neonatorum Awitan Dini dengan Koagulasi Intravaskular Diseminata, *Necrotizing Enterocolitis*, Anemia, Edema e.c hipoalbuminemia.

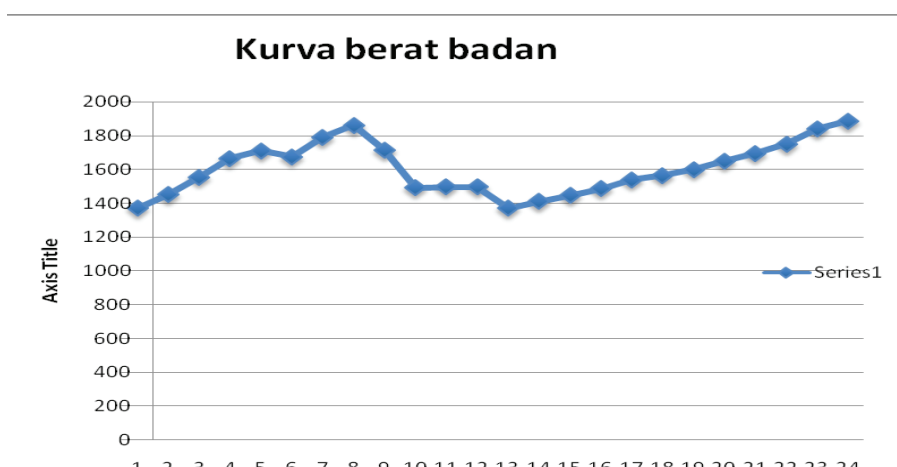
Diberikan transfusi komponen darah, antibiotik meropenem 3x30 mg dan *metronidazole* 3x3,5 mg

Bayi mengalami perbaikan; pada perawatan NICU hari ke-17 bayi stabil; dilakukan ekstubasi

Tabel 3. Hasil pemeriksaan laboratorium

	30 Sep	3 Okt	5 Okt	6 Okt	8 Okt
Hb	17,71	17,7		12	
Ht	53,4	48		34	
RBC	4,55	4,7		3,3	
WBC	5470	7000		4310	
TC	162000	159000		33250	
IT ratio	0,12				
CRP	5		76		
PT (kontrol)		11,4		11,4	11,3
(pasien)		132,7		34,7	21,2
APTT (kontrol)		33,1		31	32
(pasien)		140,3		109	87
Bilirubin total		8,07		2,92	
<i>Bilirubin direct</i>		0,5		1,16	
<i>Bilirubin indirect</i>		7,57		1,76	
AGD					
pH	7,6				
pO ₂	80				
PCO ₂	17				
HCO ₃	17				
BE	-0,9				
SaO ₂	98%				
Albumin				2,01	
GDS	46	43	36/34/70	25/60	43/65

Kurva 1. Kurva berat badan





dan diganti dengan CPAP (*continuous positive airway pressure*), pemberian antibiotik dilanjutkan hingga 14 hari. NICU perawatan hari ke-20 bayi stabil dengan udara ruang dan pemberian makan baik. Hasil pemeriksaan laboratorium normal dan kultur darah ulang negatif. Bayi dipulangkan pada hari perawatan ke-46 dengan BB 1885 gram. Dilakukan edukasi pada orang tua untuk kontrol dan perawatan post perawatan NICU.

Follow up post perawatan NICU usia koreksi 3 bulan. Bayi aktif, BB 5,5 kg PB 64 cm, LK 38 cm, minum susu 90 mL tiap 2 jam. Tanda vital stabil, pemeriksaan status generalis dalam batas normal. Perkembangan senyum sosial sudah dilihat, tetapi bayi belum dapat mengangkat kepala.

DISKUSI

Bayi lahir dengan faktor risiko prematuritas dan BBLSR, sehingga dipertimbangkan uji laboratorium darah dan pemberian antibiotik empiris ampicilin dan gentamisin. Pada hari ke-3 ditemukan kecurigaan klinis sepsis, kondisi memburuk. Antibiotik diganti menjadi *piperacilin-tazobactam* dan amikasin karena mempertimbangkan tingginya angka resistensi. Ventilator digunakan untuk menjaga jalan napas dan memenuhi kebutuhan oksigen dengan maksimal. Pemberian antibiotik golongan meropenem dan amikasin disesuaikan dengan hasil kultur selama minimal 14 hari dan jika *marker* skrining sepsis sudah menunjukkan perbaikan. Kasus ini mengalami perbaikan

bermakna, dilakukan ekstubasi serta *feeding*. Perlu diingat pentingnya edukasi dan *follow up* pasca-perawatan NICU. Saat kontrol, perkembangan dan gizi bayi baik sesuai usia koreksi. Dengan terapi yang tepat dan cepat, sepsis neonatorum dapat ditangani dan memberikan hasil yang baik.

Penelitian di Rumah Sakit Harapan Kita tahun 2003-2005 menunjukkan dari 216 bayi NICU, 133 bayi menunjukkan gejala infeksi, 6,7% terbukti sepsis awitan dini, 47,4% terbukti sepsis awitan lambat. Bakteri penyebab SAD: *Serratia sp.*, *Staph aureus*. Bakteri penyebab SAL adalah *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* Angka kejadian bakteri resisten *ampicilin-sulbactam* tinggi.¹⁴ Penyebab angka kematian neonatal di ASEAN, yaitu sepsis (14%), prematuritas (45%), asfiksia saat lahir (25%), dan kelainan kongenital (16%).¹⁴

Sepsis neonatal merupakan penyebab penting kematian neonatal global yang dapat diobati dan dicegah, tetapi banyak penelitian tidak memberikan cukup informasi kejadian sebenarnya dan kausa patogen secara umum.¹⁴ Faktor risiko sepsis antara lain ventilasi mekanik, prematuritas, dan kolonisasi positif.^{2,14} Didapatkan prevalensi tinggi bakteri resisten terhadap bermacam antibiotik, dilaporkan sampai dengan 20% batang gram-negatif resisten terhadap antibiotik imipenem.¹⁴

Berikut ini konsep yang berkaitan dengan sepsis neonatal.⁹

1. Sepsis neonatorum merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas.
2. Tes diagnostik untuk sepsis awitan dini (selain kultur darah atau cairan otak) berguna untuk mengidentifikasi bayi dengan probabilitas rendah terkena sepsis tetapi tidak mengidentifikasi bayi yang mungkin terinfeksi.
3. Satu mL darah yang diambil sebelum memulai terapi antimikroba dibutuhkan untuk mendeteksi bakteremia jika botol kultur darah anak digunakan.
4. Kultur dari daerah superfisial tubuh, aspirasi lambung, dan urin tidak berguna untuk diagnosis sepsis awitan dini.
5. Pungsi lumbal harus dilakukan pada bayi dengan tanda-tanda sepsis, bayi dengan kultur darah positif, bayi mungkin bakteremik (atas dasar data laboratorium), dan bayi yang tidak respons terhadap terapi antimikroba.
6. Pengobatan optimal bayi dengan dugaan sepsis awal adalah agen antimikroba spektrum luas (ampicilin dan aminoglikosida). Setelah patogen diidentifikasi, terapi antimikroba harus dipersempit (sesuai hasil kultur).
7. Terapi antimikroba harus dihentikan dalam 48 jam jika risiko sepsis rendah

SIMPULAN

Diagnosis dan manajemen neonatus yang dicurigai sepsis awitan dini didasarkan pada prinsip-prinsip ilmiah yang dimodifikasi pengalaman praktis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pileggi C, Souza JP, Cecatti JG, Faundes A. Neonatal near miss approach in the 2005 WHO Global Survey Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):21-6
2. Roeslani RD, Amir I, Nasrulloh MH, Suryanil. Penelitian awal: Faktor resiko pada sepsis neonatorum awitan dini. *Sari Pediatri* 2013;14(6):363-8.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2012; 129(5).
4. Obiero CW, Seale AC, Berkley JA. Empiric treatment of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis*. 2015;34(6):659-61
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8
6. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):421-38
7. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54
8. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112(5):761-7
9. Polin RA. Committee on fetus and newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006-15
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36
11. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community acquired neonatal and infant sepsis in developing countries efficacy of WHO's currently recommended antibiotics- systemic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2013;98:146-54. doi:10.1136/archdischild-2012-302033
12. Mtitimila El, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004495.
13. Tripathi S, Malik, GK. Neonatal Sepsis: Past, present and future; a review article *Internet J Med Update* 2010;5(2):45-54
14. Hoang T, Lex W, Katherine J, Stephen M, Graham. A systematic review of the burden of neonatal mortality and morbidity in the ASEAN Region. *WHO South-East Asia J Publ Health* 2012;1(3):239-48