

**EVALUATION USAGE OF ANTIBIOTIC TO SEPSIS NEONATUS PATIENT
IN RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINCE RIAU**

Rizki Giofani
Nazardi Oyong
Inayah
Rizki.rg@gmail.com

ABSTRACT

Sepsis neonatus is systemic clinical syndrome usually accompanied with bacteremia that needed prompt and proper antibiotic therapy. This study purpose was evaluating usage of antibiotic to sepsis neonatus patient in RSUD Arifin Achmad Province Riau. This study method was descriptive retrospective. Data sources were taken from medical record of sepsis neonatus patient in RSUD Arifin Achmad Province Riau period 1 January - 31 December 2015. Based on characteristic of patient, neonatal sepsis mostly found on female 57,4%, low birth weight 57,8%, low gestational age 66,2%, and pervaginum labor 52,9%. Blood culture time, found that most culture more than 3 days 63,2%. Microorganism of cause mostly found Coagulase Negative Staphylococci 35,3%. Usage of empiric antibiotics mostly given 2 antibiotics 60,3%, type of antibiotic was aminoglycoside 42,1%, with duration more than 72 hours 55,5%. Usage of definitive antibiotics mostly were not given to sepsis neonatus patient 44,1%, while mostly they were given single antibiotic 30,9%, most used type of antibiotic were aminoglycoside 40% (20 of 60 antibiotics), and duration less than 7 days 50% (30 of 60 antibiotics). Conclusion of this study were duration of empiric antibiotics mostly given combination of two antibiotics with duration more than 72 hours and empiric antibiotics were suitable with microorganism that caused sepsis in RSUD Arifin Achmad 2015.

Key word : sepsis neonatus, empiric antibiotic, definitive antibiotic

PENDAHULUAN

Sepsis neonatus adalah sebuah sindrom klinik penyakit sistemik yang biasanya disertai bakteremia dan terjadi pada bayi dalam bulan pertama kehidupan.¹ Sampai saat ini sepsis neonatus masih menjadi masalah utama di bagian perinatologi.² Walaupun teknologi medis sudah mampu meningkatkan angka kehidupan bayi yang lahir dengan berat badan sangat rendah, namun bayi yang lahir dengan berat badan sangat rendah masih menjadi faktor risiko tinggi terkena sepsis.³⁻⁵

World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 5 juta kematian neonatus setiap tahun dengan angka kematian neonatus dalam 28 hari pertama kehidupan yaitu 34 dari 1000 kelahiran hidup.⁶ Di Asia angka kejadian sepsis neonatus adalah 7,1-38 dari 1000 kelahiran hidup.^{7,8} Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2005 angka kejadian sepsis neonatus 13,68% dengan angka kematian mencapai 14,18%.⁹ Sedangkan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2014 kasus neonatus dengan hasil kultur darah positif bakterimia mencapai 93 kasus.¹⁰

Sepsis neonatus dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, atau protozoa.^{11,12} Di negara maju SNAD biasanya disebabkan oleh *Streptococcus Group B*, kuman gram negatif terutama *Eschericia coli*, *Listeria monocytogenes*, dan *Haemophilus influenza*.¹ Sedangkan SNAL biasanya disebabkan oleh, *Staphylococcus koagulase negatif*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*,

Pseudomonas, *Enterobacter*, *Candida*, *Serratia*, *Acinetobacter* dan kuman anaerob.¹³

Salah satu terapi pada sepsis neonatus adalah antibiotik, antibiotik merupakan obat terbanyak yang digunakan di unit perawatan intensif neonatus.¹⁴ Sebagai obat yang memiliki efek utama menyerang mikroorganisme infeksius, antibiotik dapat digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan infeksi. bahkan penggunaan antibiotik yang tepat sasaran telah berhasil menurunkan angka kesakitan dan kematian.¹⁵⁻¹⁷

Italian Journal of Pediatrics menyebutkan bahwa untuk pilihan antibiotik yang dapat diberikan pada pasien SNAD yaitu penisilin dan gentamisin. Pilihan antibiotik yang dapat digunakan pada SNAD yang disebabkan oleh *Listeria monocytogenes* yaitu amoksisilin dan gentamisin, sedangkan pilihan antibiotik pada SNAD yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yaitu fluklosasilin dan gentamisin. Antibiotik lini pertama yang digunakan pada SNAL yaitu fluklosasilin dan gentamisin. Antibiotik lini kedua yang dapat digunakan dalam pengobatan SNAL yaitu vankomisin dan gentamisin serta antibiotik lini ketiga yang dapat digunakan untuk pengobatan SNAL yaitu meropenem atau ciprofloksasin.¹⁸

Penggunaan antibiotik empiris spektrum luas dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan hal yang merugikan seperti bakteri menjadi lebih resistensi terhadap antibiotik dan mudah terjadi kandidiasis. Oleh sebab itu pemberian antibiotik spektrum sempit perlu menjadi terapi definitif dalam penanganan sepsis neonatus.¹⁹⁻²¹

Antibiotik spektrum sempit yang sesuai diberikan berdasarkan hasil uji sensitifitas dan dari hasil kultur darah untuk mengetahui patogen penyebab sepsis neonatus.²²

Sebagai salah satu rumah sakit rujukan di Provinsi Riau, RSUD Arifin Achmad memiliki ruang perawatan khusus neonatus, termasuk perawatan pasien sepsis neonatus. Belum ada yang melakukan penelitian tentang evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad tahun 2014. Oleh karena itu penulis tertarik melakukan penelitian tentang penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2014.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Arifin Achmad bagian rekam medik pada bulan Desember 2015 hingga Januari 2016.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien sepsis neonatus dengan hasil kultur darah positif di bagian mikrobiologi laboratorium patologi klinik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari – 31 Desember 2015. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah neonatus (0-28 hari) tersangka sepsis dengan hasil kultur darah positif yang memiliki data uji

sensitifitas dan memiliki data penggunaan antibiotik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari – 31 Desember 2015. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien tersangka sepsis neonatus yang pulang paksa atau meninggal sebelum hasil kultur didapatkan.

Sampel pada penelitian ini adalah seluruh populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

Prosedur pengumpulan data

Diawali dengan mencatat nomor identitas (id) pasien tersangka sepsis dari bagian mikrobiologi laboratorium patologi klinik RSUD Arifin Achmad dengan kultur darah positif dari buku registrasi periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2015. Kemudian id pasien ditelusuri dibagian rekam medik. Setelah rekam medik pasien didapatkan kemudian data yang dibutuhkan untuk penelitian dicatat pada lembar kerja penelitian.

Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dilakukan secara manual dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

Etika penelitian

Penelitian ini dinyatakan lolos kaji etik oleh unit etika penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor: 94/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2015

Hasil

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2015 – Maret 2016 di Bagian Rekam Medik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dan Bagian Mikrobiologi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Pasien sepsis neonatus dengan hasil kultur darah positif di bagian Mikrobiologi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari – 31 Desember 2015 sebanyak 122 orang. Dari 122 data rekam medik didapatkan sebanyak 9 data merupakan bayi umur lebih dari 28 hari, 7 data rekam medis tidak lengkap, 13 bukan data pasien sepsis neonatus dan 25 data tidak ditemukan rekam medis pasien sehingga jumlah sampel pada penelitian ini menjadi 68 sampel.

Karakteristik pasien sepsis neonatus

Dari hasil penelitian didapatkan jenis kelamin pasien sepsis neonatus terbanyak adalah jenis kelamin perempuan sejumlah 39 (57,4%), dengan berat badan lahir terbanyak adalah kategori berat badan cukup sejumlah 29 (42,6%). Dilihat dari usia gestasi, penyakit sepsis neonatus terbanyak terdapat pada kehamilan kategori kurang bulan yaitu berjumlah 45 (66,2%). Berdasarkan jenis persalinan, sepsis neonatus terbanyak adalah dengan cara persalinan per-vaginam yaitu sejumlah 36 (52,9%) yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Gambaran karakteristik pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015

Variabel	(n)	(%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	29	42,6
Perempuan	39	57,4
Berat badan lahir		
Cukup	29	42,2
Kurang	39	57,8
Rendah	28	41,6
Sangat Rendah	11	16,2
Usia gestasi		
Kurang bulan	45	66,2
Cukup bulan	20	29,4
Lebih bulan	3	4,4
Jenis persalinan		
Per-vaginam	36	52,9
Sectio caesarea	32	47,1

Kultur darah

Lama waktu kultur darah

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa lama kultur > 3 hari mencapai 43 kasus (63,2%), sedangkan lama kultur ≤ 3 hari sebanyak 25 kasus (36,8%) yang dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 Gambaran pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015 berdasarkan lama waktu kultur darah

Lama Hari	Frekuensi (n)	Persentase (%)
≤3 Hari	25	36,8
> 3 Hari	43	63,2

Mikroorganisme penyebab sepsis neonatus

Dari penelitian didapatkan jumlah mikroorganisme terbanyak penyebab sepsis secara berurutan yaitu *Coagulase Negative Staphylococci (CoNS)* sebanyak 24 (35,3%), *Candida Sp* sebanyak 14 (20,5%), *Serratia Marcessens* sebanyak 9 (13,2%), *Acinetobacter Baumannii* sebanyak 5 (7,3%), *Klebsiella Pneumoniae* sebanyak 3 (4,4%), *Enterobacter Cloacae* sebanyak 3 (4,4%) dan *Enterobacter Avium* sebanyak 3 (4,3%) dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 Distribusi frekuensi mikroorganisme penyebab sepsis pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015

Mikroorganisme	(n)	(%)
<i>Coagulase Negative Staphylococci (CoNS)</i>	24	35,3
<i>Candida sp</i>	14	20,5
<i>Serratia Marcessens</i>	9	13,2
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	5	7,3
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3	4,4
<i>Enterabacter Cloacae</i>	3	4,4
<i>Enterobacter Avium</i>	3	4,4
<i>Bacillus</i>	1	1,5
<i>Eschericia Coli</i>	1	1,5
<i>Pseudomonas Aureginosa</i>	1	1,5
<i>Vimbrio Mimicus</i>	1	1,5
<i>Burkholderia Cepacia</i>	1	1,5
<i>Enterobacter Auregenes</i>	1	1,5
<i>Staphyllococcus Aureus</i>	1	1,5

Penggunaan antibiotik empiris berdasarkan jumlah antibiotik

Dari hasil penelitian didapatkan penggunaan antibiotik empiris berdasarkan jumlah antibiotik, secara berurutan dari yang terbanyak adalah penggunaan dua antibiotik sebanyak 41 kasus (60,3%), kemudian tiga antibiotik sebanyak 11 kasus (16,2), dan antibiotik tunggal sebanyak 11 kasus (16,2%) yang lebih rinci dapat dilihat pada tabel 4

Tabel 4 Gambaran penggunaan antibiotik empiris pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015 berdasarkan jumlah antibiotik

Antibiotik Empiris	(n)	(%)
Tidak diberi	5	7,3
Tunggal	11	16,2
Dua Antibiotik	41	60,3
Tiga Antibiotik	11	16,2

Penggunaan antibiotik empiris berdasarkan golongan antibiotik

Penggunaan antibiotik empiris berdasarkan golongan yang terbanyak adalah aminoglikosida sebanyak 50 antibiotik (42,1%), dan antibiotik yang paling sedikit diberikan adalah

ampisilin dan glikopeptida sebanyak 1 antibiotik (0,8%) lebih rinci dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5 Gambaran penggunaan antibiotik empiris pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015 berdasarkan golongan antibiotik

Nama golongan	Nama antibiotik	(n)	(%)
Aminoglikosida	Amikasin,	47	39,7
	Gentamisin	3	2,4
Carbapenem	Meropenem	29	23,1
Ampisilin	Ampisilin	1	0,8
Ampisilin dengan B-Laktamase Inhibitor	Ampisilin + Sulbactam,	33	31,7
	Piperacilin + Tazobactam	7	5,6
Glikopeptida	Vancomisin	1	0,8
Nitroimidazole	Metronidazol	5	3,9

Gambaran lama waktu penggunaan antibiotik empiris

Penggunaan antibiotik empiris berdasarkan lama waktu pemberian didapatkan antibiotik yang diberikan > 72 jam sebanyak 70 antibiotik (55,5%) dan antibiotik yang diberikan ≤72 jam sebanyak 56 antibiotik (44,%) secara rinci dapat dilihat pada Tabel 6

Tabel 6 Gambaran lama waktu penggunaan antibiotik empiris pada pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015

Lama Penggunaan	(n)	(%)
≤72 jam	56	44,5
> 72 jam	70	55,5

Penggunaan antibiotik definitif berdasarkan jumlah antibiotik

Pada penelitian didapatkan bahwa yang terbanyak adalah tidak diberi antibiotik sejumlah 30 kasus (44,1%), sedangkan yang terbanyak dari penggunaan antibiotik adalah 21 kasus (30,9%) diberi antibiotik tunggal, lebih rinci dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7 Gambaran penggunaan antibiotik definitif pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015 berdasarkan jumlah

Antibiotik Definitif	(n)	(%)
Tidak diberi	30	44,1
Tunggal	21	30,9
Dua Antibiotik	15	22,1
Tiga Antibiotik	2	2,9

Penggunaan antibiotik definitif berdasarkan golongan antibiotik

Penggunaan antibiotik definitif berdasarkan golongan antibiotik, yang terbanyak secara berurutan adalah aminoglikosida sebanyak 24 (40%), karbapenem 16 (26,6%) dan glikopeptida 9 (15%), secara rinci dapat diperhatikan tabel 8.

Tabel 8 Gambaran penggunaan antibiotik definitif pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015 berdasarkan golongan

Nama Golongan	Nama Antibiotik	(n)	(%)
Aminoglikosida	Amikasin,	21	35
	Gentamisin	3	5
Carbapenem	Meropenem	16	26,6
Ampisilin	Ampisilin	1	1,7
Ampisilin dengan B-Laktamase Inhibitor	Ampisilin + Sulbactam,	2	3,3
	Piperacilin + Tazobactam	4	6,7
Glikopeptida	Vancomisin	9	15
Triazole	Fluconazole	2	3,3
Sefalosporin generasi ketiga	Ceftazidim	1	1,7
Golongan lain	Fosfomicin	1	1,7

Gambaran lama waktu penggunaan antibiotik definitif

Penggunaan antibiotik definitif berdasarkan lama waktu pemberian yang terbanyak secara berurutan adalah <7 hari berjumlah 30 (50%), 7-10 hari berjumlah 24 (40%) dan >10 hari berjumlah 6 (10%), yang dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9 Gambaran penggunaan antibiotik definitif pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2015 berdasarkan lama waktu pemberian

Lama Waktu Penggunaan (Hari)	(n)	(%)
<7 Hari	30	50
7-10 Hari	24	40
>10 Hari	6	10

Pembahasan

Karakteristik pasien sepsis neonatus

Jenis kelamin

Berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah bayi perempuan lebih banyak mengalami sepsis neonatus yaitu 39 (57,4%) sedangkan bayi laki-laki sebanyak 29 (42,6%). Penelitian ini

sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD Arifin Achmad tahun 2014 bahwa bayi perempuan 50 (53,8%) sedangkan bayi laki-laki sebanyak 43 (46,2%).¹⁰ Di RSIA St. Fatimah Makassar bahwa bayi perempuan (54,7%) lebih banyak mengalami sepsis neonatus dibandingkan dengan laki-laki (45,3%).²³ Hasil penelitian ini tidak sama dengan penelitian Hafidh dkk., bahwa kelompok bayi laki-laki lebih banyak menderita sepsis neonatorum dibanding dengan perempuan.²⁴

Penelitian yang dilakukan di RSCM Jakarta, rasio sepsis neonatorum antara laki-laki dan perempuan yaitu 1,25:1.²⁵ Sedangkan Penelitian di Pakistan tidak jauh berbeda yaitu ditemukannya 53,4% dari 112 sepsis neonatus berjenis kelamin laki-laki.²⁶ Dalam sebuah hipotesis dijelaskan bahwa perbedaan ini disebabkan karena adanya faktor-faktor lain yang mengatur sintesis imunoglobulin pada kromosom X, oleh karena itu adanya dua kromosom pada perempuan membuat fungsi pertahanan terhadap infeksi lebih besar.²⁷ Kejadian sepsis neonatus yang melibatkan lebih banyak bayi laki-laki dibanding bayi perempuan mungkin disebabkan oleh faktor keterkaitan jenis kelamin atau kerentanan individu, namun dalam hal ini belum ada penelitian lain yang menghubungkan antara jumlah pasien

laki-laki dengan tersangka sepsis neonatus.²⁸

Berat badan lahir

Berdasarkan hasil penelitian disebutkan bahwa berat badan lahir tertinggi pada penderita sepsis neonatorum yaitu berat badan lahir kurang 39 (57,8%) dengan pembagian berat badan lahir rendah 28 (41,2%) dan berat badan lahir sangat rendah 11 (16,2%). Sedangkan berat badan lahir cukup berjumlah 29 (42,6%).

Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dewi dkk di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2010, didapatkan bahwa persentase pasien sepsis neonatus berdasarkan berat badan lahir terbanyak yaitu neonatus berat badan lahir rendah sebanyak 56,5%.²⁹ Demikian juga di Rumah Sakit Dr. Soetomo yang menyebutkan bahwa kejadian sepsis neonatus dilaporkan 2,75 kali lebih sering pada bayi dengan berat badan lahir <2500 gram.³⁰ Hal serupa juga ditemukan di Irak yang melaporkan bahwa 14% dari 50 kasus sepsis neonatus merupakan bayi dengan berat badan lahir sangat rendah.³¹ Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh yuni di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2015 bahwa didapatkan berat badan lahir normal yang tertinggi yaitu 31 (33,3%).¹⁰

Bayi dengan berat badan lahir rendah memiliki risiko mengalami sepsis neonatus karena belum

sempurnanya tingkat kematangan organ tubuh seperti hati, paru, pencernaan, dan otak sehingga bayi dengan BBLR sering mengalami komplikasi dan berakhir dengan kematian.^{27,32} Hal ini juga sejalan dengan penelitian di Rumah Sakit dr. Sutomo tahun 2010 yang mengemukakan bahwa BBLR merupakan salah satu faktor risiko terjadinya sepsis neonatus.³³

Bayi dengan berat badan normal, pada minggu pertama setelah lahir akan mengalami penurunan berat badan, kemudian akan mengalami kenaikan berat badan kembali sesuai dengan pertumbuhan bayi. Terlebih lagi pada bayi BBLR penurunan berat badan dapat terjadi setiap saat karena biasanya terdapat permasalahan dalam pemberian air susu ibu (ASI). Akibat bayi yang kurang atau tidak mampu menghisap ASI, bayi dapat menderita infeksi.³⁴

Pada penelitian Manuaba dijelaskan bahwa pada bayi dengan BBLR memiliki pusat pengaturan pernafasan yang belum sempurna, dengan surfaktan paru-paru masih kurang menyebabkan perkembangan paru tidak sempurna. Otot-otot pernapasan dan tulang iga yang masih lemah mengakibatkan kurangnya suplai oksigen ke otak, jika kurangnya kadar oksigen maka kuman aerob mudah berkembang dan mudah untuk terjadinya infeksi.³⁵

Usia gestasi

Berdasarkan usia gestasi, pada penelitian ini didapatkan usia gestasi terbanyak adalah kurang bulan yang berjumlah 45 (66,2%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Boseila S, dkk. yang menemukan bahwa proporsi bayi yang menderita sepsis neonatus dengan usia gestasi ibu kurang bulan yaitu 60%.³⁶

Pada bayi dengan prematur, pematangan organ-organ tubuhnya kurang sempurna sehingga sangat peka terhadap infeksi, gangguan pernapasan, trauma kelahiran, hipotermia, dan sebagainya.³⁷ Selain itu, bayi prematur berisiko tinggi mengalami infeksi karena masih belum sepenuhnya pembentukan imun seperti, rendahnya fagositosis, aktivitas kemotaksis yang terbatas, serta penurunan produksi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Barrier kulit pada bayi prematur juga lebih tipis dan lemah dalam mencegah mikroorganisme patogen masuk ke dalam jaringan yang lebih dalam dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan.³⁸

Jenis persalinan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa neonatus yang mengalami sepsis paling banyak terjadi pada ibu dengan riwayat persalinan secara per-vaginam 52,9%, sedangkan ibu dengan riwayat persalinan dengan cara *sectio caesarea* 47,1%.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dewi dkk di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2010 yang menyatakan bahwa angka kejadian pada penderita sepsis neonatus berdasarkan karakteristik riwayat persalinan ibu yang tertinggi adalah penderita dengan persalinan per-vaginam 57,4%.²⁹ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Afrianti di RS. M.Djamil Sumatra Barat yang menemukan bahwa ibu yang memiliki bayi penderita sepsis neonatus dengan riwayat persalinan per-vaginam sebesar 73%.³⁹

Tingginya angka kejadian pada ibu dengan riwayat persalinan spontan dapat diduga bahwa bayi dengan sepsis neonatus bukan hanya dapat ditularkan ketika dalam kandungan tetapi juga dapat ditularkan pada proses persalinan.²⁹ Berdasarkan hasil penelitian bahwa bayi yang lahir dengan SC juga berisiko untuk terjadi sepsis neonatus. Hal ini terjadi karena kontaminasi kuman yang terjadi setelah lahir seperti penggunaan alat saat dilakukan pertolongan persalinan.³⁸

Lama waktu kultur darah

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa lama kultur yang > 3 hari mencapai 43 kasus (63,2%), sedangkan lama kultur yang ≤ 3 hari sebanyak 25 kasus (36,8%).

Hasil penelitian ini berbeda dengan yang didapatkan oleh waricha

dan sarwan di Songklanagarind Hospital Thailand bahwa 95,9% hasil kultur darah dapat diperoleh < 72 jam (3 hari).⁴⁰

Kemajuan dalam metodologi laboratorium seperti sistem deteksi mikroba otomatis ini menjadi salah satu keunggulan tersendiri dalam penentuan hasil kultur. Pada umumnya semua spesimen menjadi positif atau diketahui negatif dalam 36 jam. Jika dalam waktu 36 jam hasil kultur menunjukkan negatif maka biasanya waktu kultur akan diperpanjang menjadi 48 jam, ini bertujuan untuk melihat apakah ada mikroorganisme patogen yang akan muncul dalam waktu lebih dari 36 jam.⁴⁰

Mikroorganisme penyebab sepsis

Pada hasil penelitian ini sepsis neonatus tanpa dibedakan awitannya, jumlah pasien disebabkan oleh bakteri *Coagulase Negative Staphylococci* dengan 24 bakteri (35,3%), *Candida Sp* sebanyak 14 (20,5%), *A. Baumannii* sebanyak 7 (12%), *E. Aerogenes* sebanyak 7 (12%),

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan yuni di RSUD Arifin Achmad tahun 2014 bahwa mikroorganisme penyebab sepsis terbanyak adalah *Coagulase Negative Staphylococci* yaitu sebanyak 11 bakteri (19%).¹⁰

Coagulase Negative Staphylococci adalah flora normal di kulit, saluran pencernaan, dan saluran pernapasan. Bakteri ini merupakan

penyebab tersering bakteremia yang berhubungan dengan penggunaan *indwelling devices*. Tindakan ini dapat menjadi jalan masuk bakteri ini ke dalam tubuh.⁴¹

Meskipun *Coagulase Negative Staphylococci* terdiri dari 32 spesies, hanya sekitar 14 yang berhubungan dengan penyakit klinis. Bahkan telah diakui sebagai patogen penting, dengan pengecualian *S. saprophyticus*, biasanya menyebabkan infeksi pada aspirasi benda asing atau pasien yang *immunocompromise* berat.⁴¹

Coagulase Negative Staphylococci merupakan bakteri flora normal di kulit, maka untuk melakukan pemeriksaan disarankan mengambil sampel di beberapa tempat dengan tujuan untuk mengetahui apakah bakteri ini menjadi penyebab patogen atau hanya karena kontaminasi. Hasil bakteri *Coagulase Negative Staphylococci* yang ditemukan tidak dapat dibedakan apakah bakteri tersebut merupakan bakteri penyebab patogen ataupun kontaminasi karena di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Arifin Achmad hanya dilakukan satu kali pengambilan sampel.⁴²

Candida sp dapat menyebabkan sepsis neonatorum terutama pada onset lambat. Penelitian oleh Singhi dan kawan kawan menyebutkan bahwa kolonisasi *candida sp* dapat ditemukan pada pasien PICU, dengan target infeksiya adalah pasien dengan

imunokompromais. Disebutkan juga bahwa insiden kolonisasi yang tinggi terjadi pada bayi yang dirawat lebih dari 5 hari yang sebagian besar berhubungan dengan jamur yang diperoleh dari tenaga medis.⁴³

Adanya perbedaan patogen penyebab sepsis neonatorum diduga disebabkan oleh beberapa faktor seperti kebijakan penggunaan antibiotik, perbedaan respon imun, faktor lingkungan seperti tingkat kebersihan pada alat maupun petugas medis dan praktek pengendalian infeksi rumah sakit.⁴⁴

Penggunaan antibiotik

Antibiotik empiris berdasarkan jumlah antibiotik

Pada hasil penelitian ini penggunaan antibiotik empiris berdasarkan jumlah didapatkan bahwa yang terbanyak adalah penggunaan dengan kombinasi dua antibiotik sebanyak 41 kasus (60,3%). kemudian penggunaan kombinasi tiga antibiotik didapatkan sebanyak 11 kasus (16,2), dan penggunaan tunggal antibiotik sebanyak 11 kasus (16,2%)

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Adi di RSUD Surakarta didapatkan bahwa penggunaan antibiotik terbanyak berdasarkan jumlah adalah penggunaan kombinasi dua antibiotik sebanyak 104 kasus (58,1%), kemudian penggunaan antibiotik

tunggal sebanyak 67 kasus (37,4%) lalu penggunaan kombinasi tiga antibiotik sebanyak 8 kasus (4,5%).⁴⁵

Sebagai awal terapi penggunaan antibiotik tunggal atau kombinasi harus didasari dari kemungkinan mikroorganisme penyebab sepsis neonatus berdasarkan *surveilens* yang rutin dilakukan dan uji sensitivitas antibiotik tersebut.^{9,46,47}

World Health Organization (WHO) pada tahun 2013 menyarankan bahwa lini pertama yang dapat diberikan sebagai terapi empiris adalah kombinasi ampisilin atau penisilin dengan gentamisin, kombinasi ini disarankan karna menunjukkan efek sinergis yang cukup baik.⁴⁸

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotik golongan aminoglikosida bekerja memodifikasi atau menghambat sintesis protein pada mikroorganisme tersebut. Sedangkan antibiotik yang mekanisme kerjanya merusak dinding sel bakteri seperti golongan beta-laktam, penisilin, sefalosporin dan juga karbapenem. Maka kombinasi seperti ini akan menghasilkan efek sinergis.⁴⁹

Kemudian terapi empiris inisial yang telah diusulkan kombinasi dua antibiotik yaitu ampisilin dan cefotaxim namun ada bukti bahwa kombinasi ini dapat meningkatkan resistensi antibiotik pada sepsis neonatus awitan dini. Disamping itu penggunaan cefotaxim secara luas sebagai terapi empiris mengakibatkan peningkatan terjadinya kandidiasis

Oleh sebab itu pemberian ini tidak dianjurkan sebagai terapi kecuali jika memang dibutuhkan berdasarkan hasil kultur yang didapatkan maka kombinasi antibiotik yang direkomendasikan adalah ampisilin dan gentamisin.⁴⁷

Antibiotik empiris berdasarkan golongan antibiotik

Penggunaan antibiotik empiris berdasarkan golongan yang terbanyak adalah golongan aminoglikosida sebanyak 50 antibiotik (39,7%), dan golongan antibiotik yang paling sedikit diberikan adalah golongan ampisilin sebanyak 1 antibiotik (0,8%) dan golongan glikopeptida sebanyak 1 antibiotik (0,8%)

Aminoglikosida banyak diberikan sebagai terapi empiris karena sesuai dengan penyebab sepsis terbanyak tahun 2014 di RSUD Arifin Achmad disebabkan *Coagulase Negative Staphylococci*.¹⁰ Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Adi di RSUD Surakarta didapatkan bahwa golongan antibiotik yang paling banyak digunakan adalah golongan beta laktam sebanyak 22 (32,8%). Sedangkan golongan yang paling sedikit digunakan adalah golongan ampisilin sejumlah 3 (4,4%).⁴⁵ Perbedaan golongan antibiotik yang digunakan ini terjadi karena perbedaan pola organisme penyebab sepsis setiap daerah dan setiap rumah sakit itu

berbeda beda.⁵⁰ Hal ini juga didasari oleh mekanisme kerja antibiotik yang berbeda antara golongan yang satu dengan golongan lainnya.⁹

Pada beberapa rumah sakit, strain mikroorganisme penyebab infeksi nosokomial telah mengalami perubahan selama 20 tahun terakhir ini, yang disebabkan terjadi peningkatan resistensi terhadap kanamisin, gentamisin, dan tobramisin. Oleh karena itu, pada infeksi nosokomial lebih dipilih pemakaian netilmisin atau amikasin. Amikasin resisten terhadap proses degradasi yang dilakukan oleh sebagian besar enzim bakteri yang diperantarai plasmid, begitu juga yang dapat menginaktifkan aminoglikosida lain.⁵¹

Pada kasus risiko infeksi *Staphylococcus* (akibat pemasangan kateter vaskular), obat anti *Staphylococcus* yaitu vankomisin ditambah aminoglikosida dapat digunakan sebagai terapi awal. Pada kasus endemik MRSA dipilih vankomisin. 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). Namun, seftazidim lebih aktif terhadap *Pseudomonas* dibandingkan sefoperazon atau piperasilin.⁴³ Ketika sudah diketahui bakteri penyebab, antibiotik akan di disesuaikan dengan spektrum yang lebih sempit

Kemudian antibiotik akan segera dihentikan apabila klinis menunjukkan perbaikan dan hasil biakan steril.⁴⁷

Lama waktu penggunaan antibiotik empiris

Penggunaan antibiotik empiris berdasarkan lama waktu pemberian didapatkan antibiotik yang diberikan > 72 jam sebanyak 70 antibiotik (55,5%) dan antibiotik yang diberikan ≤72 jam sebanyak 56 antibiotik (44,%)

Penelitian yang dilakukan oleh Haryani dan Apriyanti Di RSUP Fatmawati didapatkan bahwa lama penggunaan antibiotik empiris < 72 jam sebanyak 14 (33,3%) dari 42 kasus. Antibiotik lini pertama yaitu amoxicilin dan gentamisin diberikan hanya selama tiga hari (72 jam), jika kondisi klinis pasien belum menunjukkan perbaikan dan hasil kultur juga belum keluar maka antibiotik yang digunakan berubah menjadi antibiotik lini kedua yaitu cefotaxim dan amikacin, setelah pemberian antibiotik lini kedua selama tiga hari namun klinis juga belum membaik dan hasil kultur belum juga keluar maka digunakan antibiotik lini ketiga yaitu ceftazidim dan meropenem.⁵²

Penggunaan antibiotik empiris dalam jangka panjang (>7 hari) dikarenakan keadaan klinis pasien belum menunjukkan perbaikan serta hasil pemeriksaan penanda sepsis masih dalam keadaan abnormal.⁵³

Namun sebagian besar kasus sepsis neonatus, 24 sampai 48 jam pertama pengobatan klinis yang efektif bayi menunjukkan respon terhadap pengobatan tersebut. Respon yang terjadi dalam 72 jam pertama sejak pengobatan, sel darah putih (WBC) count biasanya cenderung ke arah normal, IT Ratio membaik, dan protein C-reaktif (CRP) juga cenderung untuk menjadi normal selama waktu itu. Pada 72 jam, ulangi pemeriksaan darah, *Cerebro Spinal Fluid* (CSF), dan kultur urin biasanya negatif ketika sampel diindikasikan sepsis.⁵⁴

Pemeriksaan penunjang seperti biakan darah untuk kultur kuman penyebab merupakan standar baku emas dalam menegakkan diagnosis sepsis. Namun demikian, terdapat beberapa kendala seperti kultur mikroorganisme penyebab seringkali menunjukkan hasil yang tidak memuaskan. Selain itu, hasil pemeriksaan baru dapat diketahui setelah 3 sampai 5 hari. Sehingga penggunaan antibiotik empiris harus diteruskan hingga klinisi mendapatkan hasil kultur untuk menyesuaikan antibiotik.⁵⁵

Antibiotik definitif berdasarkan jumlah antibiotik

Pada penelitian didapatkan penggunaan antibiotik definitif berdasarkan jumlah dari yang terbanyak secara berurutan yaitu sebanyak 30 kasus (44,1%) tidak

diberi antibiotik, kemudian sebanyak 21 kasus (30,9%) penggunaan tunggal dan sebanyak 15 kasus (22,1%) digunakan kombinasi dua antibiotik.

Neonatus yang tidak diberikan antibiotik definitif, dikarenakan telah mendapatkan terapi empiris yang sesuai dengan mikroorganisme penyebab, terlebih lagi keadaan klinis pasien menunjukkan perbaikan lalu hasil pemeriksaan penanda sepsis menunjukkan kearah normal, dan diperkuat oleh hasil kultur evaluasi berikutnya yang menunjukkan hasil steril.⁵⁴

Penggunaan tunggal dalam praktek klinis telah mempergunakan beberapa antibiotik baru dengan aktivitas yang baik terhadap *Coagulase Negative Staphylococci* yaitu linezolid, tigecycline dan daptomycin. Linezolid menunjukkan aktivitas yang baik terhadap *Coagulase Negative Staphylococci*, termasuk strain yang resisten glikopeptida.⁵⁶

Gentamisin adalah obat yang paling efektif. Namun kombinasi vankomisin dengan gentamisin tidak meningkatkan aktivitas bakterisida secara signifikan. Akan tetapi kombinasi rifampisin dan vankomisin sama efektifnya dengan penggunaan tunggal gentamisin. Sifat antagonis ditemukan pada kombinasi gentamisin dan sefalotin atau kombinasi nafcillin, sefalotin dan vankomisin.²⁶

Antibiotik definitif berdasarkan golongan antibiotik

Pada penelitian ini penggunaan antibiotik definitif berdasarkan golongan yang terbanyak secara berurutan adalah golongan aminoglikosida sebanyak 24 (40%), kemudian golongan karbapenem 16 (26,6%) dan golongan glikopeptida 9 (15%).

Aminoglikosida banyak diberikan sebagai terapi karena penyebab sepsis terbanyak tahun 2014 di RSUD Arifin Achmad disebabkan oleh *Coagulase Negative Staphylococci*.¹⁰ Aminoglikosida adalah golongan antibiotik spektrum luas dengan banyak sifat yang diinginkan. Antibiotik golongan ini merupakan salah satu standar untuk pengobatan infeksi berat oleh mikroorganisme *staphylococcus*.⁵⁶

Ketika didapati mikroorganisme penyebab adalah bakteri gram positif koagulase negatif selain *Streptococcus* grup B maka harus diberikan vankomisin. Sepsis yang mikroorganisme penyebab adalah *Candida spp* maka diberikan antifungi. Antifungi yang menjadi pilihan utama kandidiasis pada neonatus adalah ampoterisin B deosikolat. Disamping itu penggunaan fluconazol juga sangat dimungkinkan ketika pasien tidak mendapatkan profilaksis kandidiasis. Untuk pilihan terbaik ketika curiga terjadinya infeksi di *Central Nervous System* (CNS) adalah liposomal

ampoterisin B. Apabila terapi liposomal ampoterisin B tidak menunjukkan perbaikan, maka dianjurkan pemberian flucytosin, akan tetapi ini masih menjadi pilihan yang kurang direkomendasikan.⁴⁸

Lama penggunaan antibiotik definitif

Penggunaan antibiotik definitif berdasarkan lama waktu pemberian yang terbanyak secara berurutan adalah <7 hari berjumlah 30 antibiotik (50%), 7-10 hari berjumlah 24 antibiotik (40%) dan >10 hari berjumlah 6 antibiotik (10%)

Seiring perkembangan teknologi dan ilmu pengetahuan maka lama terapi antibiotik pada sepsis neonatus juga ikut mengalami perubahan. Perubahan dapat dilihat dari penelitian Engle pada tahun 2000 mengatakan bawah pemberian antibiotik pasien sepsis non meningitis itu selama 4 sampai 7 hari. Enam tahun kemudian penelitian Chowdhary memperlihatkan hasil bahwa terapi sepsis neonatus non meningitis baik diberikan selama 7 sampai 14 hari. Sedangkan penelitian Gathwala tahun 2010 menjelaskan bahwa terapi diberikan selama 10 sampai 14 hari.⁵⁷

Durasi penggunaan antibiotik pada kultur positif terbukti bervariasi, namun ketika neonatus mengalami infeksi serius maka WHO pada tahun 2013 menganjurkan terapi antibiotik diberikan antara 7 sampai 10 hari

tergantung pada mikroorganisme penyebab. Ketika ditemukan sepsis disertai meningitis yang disebabkan oleh bakteri gram positif maka terapi antibiotik selama 14 hari, apabila meningitis disebabkan oleh gram negatif maka terapi antibiotik diberikan selama 21 hari bahkan lebih.⁵⁸

Lama pemberian antibiotik juga harus memperhatikan kondisi pasien dan efek dari obat antibiotik tersebut. Penggunaan salah satu obat golongan aminoglikosida yaitu amikasin dengan jangka waktu yang sangat lama akan memberikan efek toksik kepada neonatus tersebut seperti ototoksik dan nefrotoksik.⁵⁹

Simpulan

Berdasarkan data rekam medik hasil uji kultur dan data penggunaan antibiotik pasien sepsis neonatus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari 2015 - 31 Desember 2015 dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Sebagian besar pasien sepsis neonatus adalah perempuan, berat badan lahir kurang, usia gestasi kurang bulan, dan persalinan per-vaginam.
2. Pasien sepsis neonatus sebagian besar diberikan dua antibiotik empiris, yang terbanyak diberikan aminoglikosida dengan lama penggunaan terbanyak lebih dari 72 jam.

3. Pasien dengan sepsis neonatus kebanyakan tidak diberi antibiotik, sedangkan yang diberi antibiotik, terbanyak diberikan antibiotik tunggal, golongan antibiotik yang terbanyak diberikan aminoglikosida dengan lama penggunaan terbanyak kurang dari 7 hari..

Saran

1. Peneliti lain

Penelitian ini dapat dilanjutkan untuk membahas evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis neonatus dengan menggunakan metode *gyssens*

2. RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

Diharapkan dapat melakukan melakukan *surveilans* rutin terhadap mikroorganisme penyebab sepsis terutama di Instalasi Perawatan Neonatus guna memudahkan klinisi untuk menentukan terapi yang tepat pada pasien tersangka sepsis neonatus.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada pihak Fakultas Kedokteran Universitas Riau, dr. Nazardi Oyong Sp.A dan dr. Inayah M.Sc, selaku dosen Pembimbing. Dr. dr. Harry Mangunsong Sp.A dan dr. Dimas P. Nugraha, M.Sc, selaku dosen Penguji, serta dr. Tegar Indrayana, Sp.F, selaku supervisi yang telah memberikan

waktu, bimbingan, nasehat serta ilmu selama penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Daftar pustaka

1. Puspongoro TS. Sepsis Pada Neonatus (Sepsis Neonatal). Sari Pediatri. 2000; 2(2):96-102
2. Juniatiningsih A, Aminullah A, Firmansyah A. Profil mikroorganisme penyebab sepsis neonatorum di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. Sari Pediatri 2008;10:60-65
3. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(6 Pt 1):1623–1629
4. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. Pediatrics. 2001; 107:E1. [PubMed: 11134465]

5. MacDorman MF, Minino AM, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics—2001. *Pediatrics*. 2002; 110:1037–1052. [PubMed: 12456898]
6. Puopolo KM. Bacterial and fungal infection. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2008. p. 274–300
7. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis, In: Remington J, Klein JO, editor. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. 3Rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1990. P. 610-625
8. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:220-224
9. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatorum. In : Hegar B, Trihono PP, Irfan EB. Editor. *Update In neonatal Infection*. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UI – RSCM ;2005.p.32-43
10. Novita Y. Gambaran penyakit sepsis neonatorum di RSUD Arifin Achmad periode 1 Januari – 31 Desember 2014. Pekanbaru. 2015 . [Skripsi]
11. Orlando Regional Healthcare, Education & Development. Neonatal sepsis self-learning packet 2002. Diunduh dari <http://www.orhs.org/classes/nursing/sepsis02pdf>. Diakses tanggal 30 November 2003
12. Gotoff SP. Infections of the neonatal infant. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-16. Philadelphia: WB Saunders; 2000.h.538-552
13. Berry AL, Bellig LL, Ohning BL. Neonatal sepsis. Diunduh dari <http://www.emedicine.com/ped/topic2630.htm>. Diakses tanggal 12 Oktober 2006
14. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*.. 2006; 117(6):1979-1987. [PubMed: 16740839]
15. Cotten CM, Taylor S, Stoll B. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increase rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely-low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123(1):58-66. [PubMed: 19117861]
16. Cordero LMD, Ayers LWMD. Duration of empiric antibiotics

- for suspected early-onset sepsis in extremely-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(9):662–666. [PubMed: 14510248]
17. Kuppala VS, Meizen-Derr J, Morrow AL. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011; 159(5):720–725. [PubMed: 21784435]
 18. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis Fetal Neonatal* 2012; 97:F141-146
 19. 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–F8. [PubMed:20584804]
 20. Cotten CM, McDonald S, Stoll B. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006; 118(2):717–722. [PubMed: 16882828]
 21. Saiman L, Ludington E, Dawson JD. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatric Infect Dis J.* 2001; 20(12):1119–1124. [PubMed:11740316]
 22. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics.* 2000; 105(3):523–527. [PubMed: 10699103]
 23. Rafika M, Ema A, Dasril D. Mannose-binding lectin sebagai prediktor sepsis neonatorum onset dini. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Makasar. 2013
 24. Hafidh Y, Hidayah D. Factors affecting mortality of neonatal sepsis in Moewardi Hospital Surakarta. *Paediatrica Indonesiana.* 2007;47(2):2-5.
 25. Roeslani RD, Amir I, Nasrullah MH, Suryani. Penelitian awal: faktor resiko pada sepsis neonatorum awitan dini. *Sari pediatri.* 2013;14(6):363-368
 26. Aftab R, Iqbal I. Changing pattern of bacterial isolates and their antibiotic sensitivity in neonatal septicemia: a hospital based study. *NMJ.* 2009;1(2):3-8
 27. Desai P, Shah AN, Pandya T. C-reactive protein, immature to total neutrophil ratio and micro ESR in early diagnosis of neonatal sepsis. *IJBAR.* 2014;5(8):364-366

28. Rasfa RA, Oyong N, Fatmawati. Uji diagnostik pemeriksaan c-reaktif protein (CRP) pada neonatus tersangka sepsis yang dirawat di instalasi neonatus RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *JOM Fakultas Kedokteran Universitas Riau*. 2015;2(2):4-5
29. Wisnumurti, DA. Performance of neonatal unit Arifin Achmad Hospital Pekanbaru. *Paediatrica Indonesiana*. 2012;52(6)
30. Utomo MT. Risk factor of neonatal sepsis: a preliminary study in Dr. Soetomo Hospital. *Indonesian journal of tropical and infectious disease*. 2010;1(1):23-26
31. Naher HS, Khamael AB. Neonatal sepsis; the bacterial causes and the risk factors. *International research journal of medical sciences*. 2013;1(6):19-22
32. Gessner BD, Castrodale L, Gabarro MS. Etiologies and risk factors for neonatal sepsis and pneumonia mortality among Alaskan infants. *Epidemiol Infect*. 2005;133:877-881
33. Tri U, Martono. Risk factors of neonatal sepsis a preliminary study in Dr. Sutomo Hospital. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*. 2010;1(1):23-26
34. Departemen Kesehatan RI dan Kes.Sos. Panduan konseling bagi petugas klinis sanitasi di puskesmas. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 2000
35. Manuaba IB. Ilmu kebidanan, penyakit kandungan dan keluarga berencana untuk pendidikan bidan. EGC. Jakarta. 2001
36. Boseila S, dkk. Serum Neopterin level in early onset neonatal sepsis. *Journal of american science*. 2011;7(7):343-352
37. Mochtar, R. Sinopsis obstetri. EGC. Jakarta. 2005
38. Maria YL, Max M, Rocky W. Hubungan jenis persalinan dengan kejadian sepsis neonatorum di RSUD Prof. DR. R. D. Kandou Manado. *Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi*. Manado. 2013
39. Afryanti E. Peranan c-reaktive protein (crp) sebagai parameter diagnosis sepsis neonatorum di RS. M. Djamil Sumatra Barat. *Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*. 2010
40. Janjindamai W and Phetpisal S. Time To Positivity Of Blood Culture In New Born Infants . *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Prince of*

- Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand. January 2006 Vol 37(1)
41. Heilmann C, Peters G. Biology and pathogenicity of *Staphylococcus epidermidis*. In VA Fischetti. *Gram-Positive Pathogens* ASM Press Washington, D.C pp. 2006: 560-571
42. Karina. Pola resistensi bakteri aerob terhadap antibiotik yang diisolasi dari kultur darah neonatus tersangka sepsis di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari – 31 Desember 2014 [skripsi]. Pekanbaru:Universitas Riau. 2015
43. Singhi S, Rao DS, Chakrabarti A. *Candida* colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. *PCCM*. 2008;9(1):91-95
44. Brooks GF. *Mikrobiologi kedokteran jawetz, melnick, & adelberg*. EGC. Jakarta. 2007
45. Setiadi A. Analisis Secara Kualitatif Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Kriteria *Gyssens* Penderita Sepsis Neonatus Di Unit Rawat Inap Neonatal RSUD Surakarta Tahun 2012.
46. Hadinegoro SRS. Tailoring, switching, and optimizing of antibiotic use in children. *Sari Pediatri* *Pediatri*. June 2004 Vol. 6(1)
47. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn 2012. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129. 2012: 1006–1015
48. WHO. *Pocket Book of Hospital Care for Children*, 2nd edition. WHO Press; 2013
49. Peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011 tentang pedoman penggunaan antibiotik. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2011
50. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam: Yu VY, Monintja HE, penyunting. *Beberapa Masalah Perawatan Intensif Neonatus*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1997: h.217-230.
51. Penatalaksanaan Sepsis Neonatorum. *Health Technology Assessment Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia . 2007
52. Haryani S, Apriyanti YF. Evaluasi terapi obat pada pasien sepsis neonatal di Ruang Perinatologi RSUP Fatmawati Januari – Februari tahun 2016.

Fakultas Farmasi Universitas
Indonesia. 2016

Microbiology. Government
Medical College. India. 2014

53. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. American Academy of Pediatric. 2013
54. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Departement of Pediatrics. University of Nebraska Medical Centre. USA. 2014
55. Lubis BM, Nelly, Syofiani B, Sianturi P, Azlin E, Tjipta GD. Hubungan kultur darah pasien tersangka sepsis dengan nilai prokalsitonin dan C- Reaktif Protein. Sari pediatri. 2013;15(1) 5-9
56. Cerca N, Martins S, Sillankorva S, Jefferson KK, Pier GB, Oliveira R, Azeredo J. Effects of growth in the presence of subinhibitory concentrations of dicloxacillin on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* biofilms. Appl Environ Microbiol. 2005 Dec;71(12):8677-8682
57. Neeta GD, Mouhiuddin QS. Recent Trend of Aminoglycoside resistance Among *Staphylococcus Aureus* isolates in Tertiary Care Hospital. Departement of
58. Sivanandan S, Shoraisam AS, Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. Departement of Pediatrics. University of Calgary. Canada. 2011
59. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Formularium Spesialistik Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2013