

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit sepsis neonatus masih menjadi problem yang serius pada Negara – negara berkembang, walaupun tidak secara masif penyakit ini menyebabkan angka mortalitas, penderitanya sebesar (1,8 –18/1000 kelahiran hidup), faktanya kejadian sepsis neonatus di setiap rumah sakit masih terus terjadi dengan kasus yang beragam sehingga secara otomatis adanya kematian pun tetap ada akibat penyakit ini. Penyakit ini pun menjadi salah satu penyebab utama mortalitas neonatus yaitu sebesar (42%) hal ini terjadi pada negara maju (Gerdes, 2004).

Menurut data riset kesehatan dasar tahun (2007) di Indonesia angka kematian neonatus berumur 7 – 29 hari disebabkan oleh sepsis (20,5 %), malformasi kongenital (18,1 %) dan pneumonia (15,4 %) (Soendoro, 2008). Akibat dari AKB (Angka Kematian Bayi) melalui adanya komplikasi dalam ibu melahirkan yaitu : (a) Kelainan pada letak/presentasi janin, (b) distosia, (c) tekanan darah tinggi dalam kehamilan (pre eklampsia, eklampsia), (d) Perdarahan setelah persalinan, (e) Infeksi berat/sepsis, (f) Kontraksi dini/persalinan prematur, (g) Kehamilan kembar. Sehingga adanya penanganan terhadap komplikasi saat kehamilan (kebidanan) khususnya untuk daerah Provinsi Jawa Tengah tahun 2011 yaitu sebesar 126.440 (20% dari jumlah ibu hamil) dan yang diberikan penanganan terhadap kehamilan komplikasi tahun 2011 sebesar 75,28% (Dinkes Jateng, 2011).

Di RSCM (Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo) Jakarta pada periode Desember 2006 – Juli 2007, terdapat angka 2.296 neonatal dan terdapat kasus sebesar 334 pasien yang teridentifikasi sepsis untuk pertama kalinya dari biakan darah (+) yaitu sebanyak 148 kasus (44,3%) (Juniatiningsih, dkk., 2011). Bahkan dari hasil penelitian yang dilakukan Yulidar, dkk 2006 dari periode Desember 2004 – November 2005 di RSUD Dr.Moewardi Surakarta menyatakan terdapat angka kejadian sepsis neonatus sebesar 97 kasus dan percepatan kematian sebesar

40% (39 *infants*) (Yulidar,dkk., 2007). Angka kejadian ini meningkat secara signifikan pada 2010 sebesar 534 kasus (Indrawarman, 2012).

Terjadinya suatu gejala dan tanda-tanda yang tidak spesifik pada sepsis neonatus membuat kendala tersendiri dalam penegakan diagnosis, pasalnya dari gejala dan tanda itu bisa saja menyerupai pada keadaan tertentu penyakit lain contohnya pada keadaan noninfeksi, sedangkan diagnosa sangat menentukan proses terapi (Kemenkes, 2010), dapat dikatakan proses penegakan diagnosis menjadi salah satu aspek terpenting dalam keberhasilan terapi dan kesembuhan penyakit.

Karena salah satu penyebab sepsis bisa diakibatkan oleh bakteri, maka terapi pada penyakit ini menggunakan antibiotik, antibiotik bekerja dengan bakterisid maupun bakteristatik, dampak buruk dari tidak tepatnya pemberian antibiotika adalah terjadinya resistensi kuman penyebab penyakit, apalagi pasien disini adalah neonatus, sehingga efek samping yang buruk dari antibiotik dapat mengancam neonatus kapanpun dan lebih buruk lagi adalah kematian, sehingga kecepatan dan ketepatan terapi perlu menjadi perhatian yang lebih bagi pihak terkait (Depkes, 2007).

Maka berangkat dari sini, menjadi hal yang amat penting untuk mengkaji ulang mengenai penatalaksanaan penyakit tersebut khususnya dalam jangkauan kefarmasian. Salah satunya tindakan evaluasi pemberian antibiotik secara kualitatif menggunakan instrumen Gyssens.

B. Rumusan Masalah

Bagaimanakah kualitas penggunaan antibiotik pada pengobatan pasien sepsis neonatus di unit perawatan neonatal rumah sakit Dr.Moewardi Surakarta pada tahun 2012 jika dinilai menggunakan alur gyssens?

C. Tujuan Penelitian

Untuk menilai kualitas pengobatan meliputi penatalaksanaan dalam menggunakan antibiotik dan banyaknya antibiotik yang digunakan dalam

pengobatan pasien sepsis neonatus di unit rawat inap neonatal rumah sakit Dr.Moewardi Surakarta tahun 2012.

D. Tinjauan Pustaka

1. Sepsis Neonatus

a. Definisi

Sepsis neonatus adalah sindrom klinis yang disebabkan oleh adanya respon suatu inflamasi secara sistemik (*SIRS*) akibat adanya reaksi infeksi yang disebabkan dari berbagai mikroorganisme bakteri, jamur, virus ataupun parasit (Kemenkes, 2010).

b. Etiologi

Perbedaan waktu dan wilayah merupakan faktor penyebab keberagaman mikroorganisme pencetus sepsis neonatus, dari setiap Negara mempunyai profil tersendiri pencetus penyakitnya (Kardana, 2011), Pada Negara maju sepsis kategori awitan dini dapat terjadi selama 72 jam setelah nifas, adapun bakteri penyebabnya yaitu : *Streptococcus grup B*, kuman Gram negatif terutama *Eschericia coli*, *Listeria monocytogenes*, dan *Haemophilus influenzae*, pada sepsis awitan lambat terjadi pada kurun waktu lebih dari 72 jam kelahiran (kehidupan) adapun mikroorganisme penyebabnya yaitu: *Coagulase Negative Staphylococci*, *Staphilococcus aureus*, *Eschericia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Candida*, *Serratia*, *Acinetobacter* dan kuman anaerob, pada penelitian yang dilakukan di bagian Perinatologi Departemen IKA-RSCM (2002) untuk penyebab tidak banyak berbeda pada sepsis awitan dini ataupun lambat, yaitu *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp* dan *Acinetobacter sp* (Juniatiningsih, dkk., 2008).

c. Patogenesis

Pada dasarnya janin terlindungi oleh unsur – unsur pelindungnya seperti dinding korioamniotik, plasenta, dan antibiotik pada cairan ketuban. Adapun hal – hal yang dapat mengakibatkan intervensi dari bakteri yaitu :

- 1) Secara eksternal

Pengambilan sampel *vili korialis trans servikal*, amniosintesa, *serviks cerclage*, pengambilan sampel secara perkutan, proses melahirkan, Hal ini dapat menyebabkan masuknya kuman melalui kulit atau vaginal sehingga terjadi amnionitis dan infeksi janin secara sekunder. Mikroorganisme yang berada di vaginal menjalar di daerah organ kewanitaan bagian dalam sehingga berakibat infeksi pada membran janin, tali pusat, dan plasenta. Infeksi yang terjadi pada janin dapat juga disebabkan oleh aspirasi cairan ketuban yang terinfeksi, berdampak kematian pada bayi yang terlahir, prematur atau infeksi berat (Khosim, 2009).

2) Secara internal

Aspirasi air ketuban yang terinfeksi, Infeksi hematogen *transplasental* selama atau segera sebelum persalinan, ketuban pecah dini, *inersia uterin* dengan ekstraksi *forceps* tinggi, demam pada ibu ketika bakteri berada di aliran sistemik, sistem monosit-makrofag dapat menjauhkan bakteri dengan efisien opsonisasi oleh antibodi dan komplemen sehingga bakterisasi terjadi dengan sangat cepat. Bakterimia tergantung dari usia pasien, virulensi dan jumlah bakteri dalam aliran sistemik, nutrisi serta sistem imun, waktu dan asal pemberian pengobatan, dapat menyebabkan respon inflamasi sistemik dari sumber infeksi sehingga dapat menyebar secara merata (Khosim, 2009).

Bila ditemukan dua atau lebih keadaan: 1) Laju nafas >60 x/menit dengan/tanpa retraksi dan desaturasi O_2 Suhu tubuh tidak stabil ($<36^\circ C$ atau $>37,5^\circ C$). Waktu pengisian kapiler > 3 detik Hitung leukosit $<4000 \times 10^9/L$ atau $>34000 \times 10^9/L$ $CRP > 10$ mg/dl IL-6 atau IL-8 >70 pg/ml 16 S *rRNA* gen *PCR* : Positif, maka ditengarai mengidap *FIRS/SIRS*, 2) Terdapat satu atau lebih kriteria *FIRS* disertai dengan gejala klinis infeksi seperti terlihat dalam, maka ditengarai mengidap sepsis, 3) Sepsis disertai hipotensi dan disfungsi organ tunggal maka ditengarai mengidap sepsis berat, 4) Sepsis berat disertai hipotensi dan kebutuhan resusitasi cairan dan obat-obat inotropik maka ditengarai sebagai syok sepsis, 5) Terdapat disfungsi multi organ meskipun telah mendapatkan pengobatan optimal

maka ditengarai sebagai sindrom disfungsi multiorgan dan berdampak kematian (Depkes, 2007).

Kriteria dari *SIRS* menurut Goldstein et.al (2005) bisa dikelompokkan berdasarkan kriteria tertentu yaitu: 1) Usia dari 0 -7 hari, suhu tubuh berkisar $> 35,5^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, laju nadi per menit sebesar > 180 atau < 100 , laju napas per menit sebesar > 50 , jumlah leukosit $\times 10^3/\text{mm}^3$ sebesar > 34 , 2), Usia dari 7 – 30 hari, suhu tubuh berkisar $> 38,5^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, laju nadi per menit > 180 atau < 100 , laju napas per menit sebesar > 40 , jumlah leukosit $\times 10^3/\text{mm}^3$ sebesar $> 19,5$ atau < 5 . diagnosis *SIRS* pada neonatus ditegakkan bila ditemukan 2 dari 4 kriteria dalam pengelompokan berdasarkan usia (salah satu di antaranya kelainan suhu atau leukosit) (Kemenkes, 2010).

d. Klasifikasi

Sepsis dapat diklasifikasikan menjadi 2 yaitu :

- 1) Sepsis awitan dini (SAD) merupakan infeksi perinatal yang terjadi segera dalam periode pascanatal (kurang dari 72 jam) disertai dengan pneumonia dan gangguan pernapasan, sumber infeksi biasanya dari saluran genital ibu.
- 2) Sepsis awitan lambat (SAL) merupakan infeksi pascanatal (lebih dari 72 jam) penyebabnya baik dari kuman nosokomial (didapat di rumah sakit) atau komunitas, sepsis neonatus awitan lambat biasanya hadir dengan *septicaemia*, pneumonia atau meningitis (Sankar, et., al., 2008).

e. Diagnosis

- 1) Faktor Resiko

Beberapa kondisi telah diidentifikasi sebagai faktor risiko terjadinya sepsis neonatorum diantaranya yaitu:

- a) Faktor pada ibu adalah ketuban pecah dini, khususnya lebih dari 18 jam, infeksi demam ibu selama persalinan, kekeruhan ketuban bau cairan busuk dan cairan ketuban *mecomneal* dan beberapa kehamilan yang tidak normal.
- b) Faktor risiko neonatal prematur, berat badan lahir rendah, asfiksia, resusitasi saat melahirkan, prosedur invasif, anomali kongenital, nutrisi

parenteral, tinggal di rumah sakit terlalu lama di unit perawatan intensif neonatal.

- c) Faktor risiko lain: lebih sering ditemukan pada laki-laki daripada perempuan, pada neonatus hitam, dan sosial ekonomi yang rendah (Utomo, 2010).

2) Gambaran Klinis

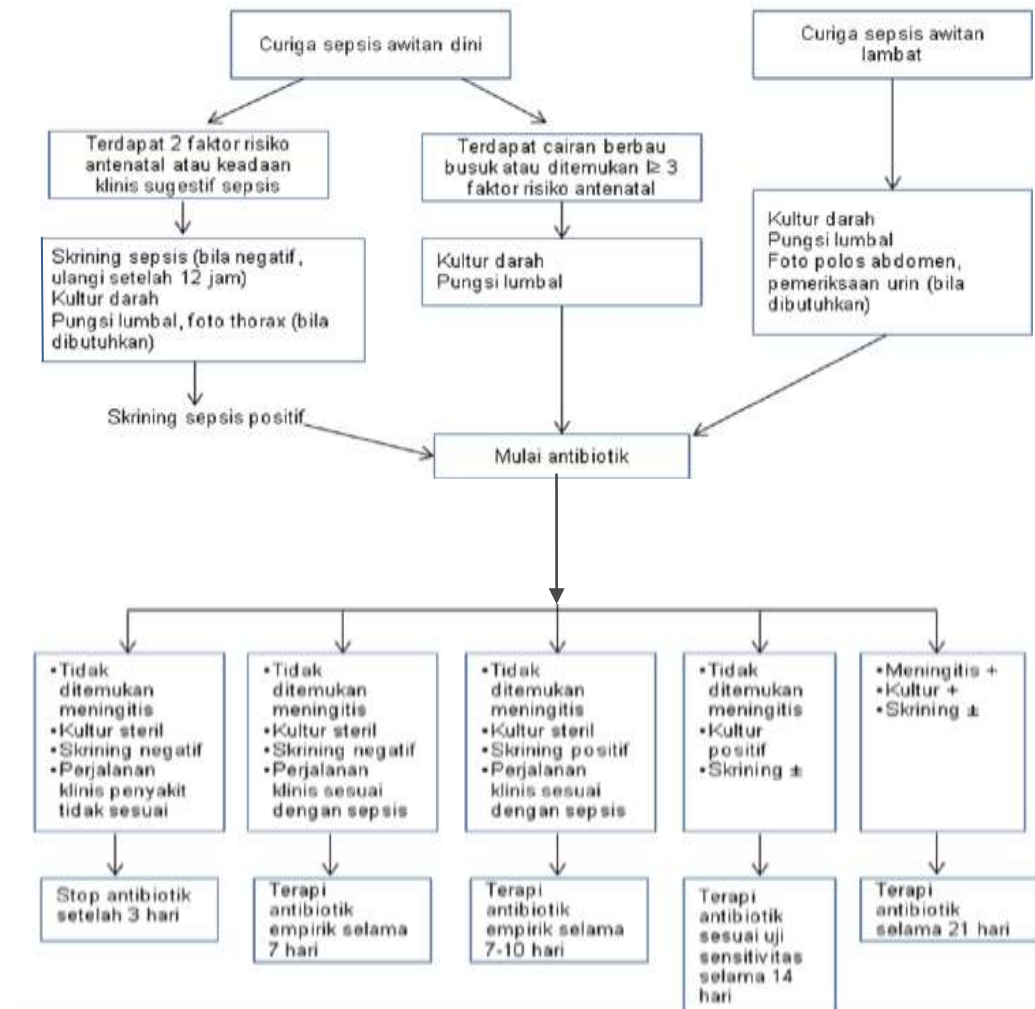
Adapun beberapa hal yang menandakan adanya infeksi yang menimbulkan tanda-tanda Sepsis neonatus yaitu : Distress pernapasan, Lateragi/perubahan status mental, suhu tubuh tidak stabil, intoleransi minum, *Capillary refill*>3 detik, ikterus, kejang, diare, manifestasi perdarahan, konjungtivitas. dan didapatkan pada satu pasien bisa ditemukan lebih dari satu gejala klinis (Juniatiningsih, dkk., 2008).

3) Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan secara laboratorium sangat perlu dilakukan mengingat bahwa gejala dan tanda pada penyakit sepsis neonatus ialah *asymptomatys* sehingga perlunya pemeriksaan yang akurat dalam mendeteksi adanya mikroorganisme penyebab penyakit, menurut Gerdes (2004) menyebutkan ada beberapa tes laboratorium atau non laboratorium penunjang yaitu: Kultur darah, fungsi lumbal, kultur urin, kultur aspirasi trakea, deteksi antigen bakteri, terapi adjuvant, tes diagnostik dan skrining spesifik, jumlah sel darah putih dan indeks terkait (Gerdes, 2004).

f. Penatalaksanaan

Berbagai jenis penatalaksanaan terhadap sepsis neonatus bisa dilakukan sepeperti: terapi antibiotik sebagai terapi utama, selanjutnya terapi secara suportif (*adjuvant*), *intravenous immune globulin* (IVIG), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (G-CSF dan GM-CSF), transfusi Tukar (TT), pemberian *Fresh Frozen Plasma* (FFP), pemberian Pentoxifilin, pemberian Melatonin, penatalaksanaan secara imunologik, pemberian kortikosteroid pada sepsis neonatorum, asupan nutrisi (Depkes, 2007).



(Menkes, 2010)

Gambar 1. Penatalaksanaan Sepsis Neonatus

2. Antibiotik

Antibiotik adalah suatu zat yang diproduksi oleh mikroorganisme yang dapat menghambat pertumbuhan atau sekaligus membunuh mikroorganisme lainnya (Eillen, 2010). Antibiotik pilihan sebagai terapi sepsis ialah dari golongan amoniglikosida dikombinasikan dengan ampicilin, ampicilin dengan sefotaksim dan metronidazol (WHO, 2005)

Pentingnya penggunaan antibiotik sebagai terapi maka hal ini dijadikan suatu dasar penting pula penggunaan antibiotik secara rasional demi terjadinya efek terapi yang di inginkan dan meningkatkan taraf hidup pasien, sehingga asas

rasionalisasi penggunaan antibiotik dapat didefinisikan sebagai seleksi antibiotik yang selektif terhadap mikroorganisme penginfeksi dan efektif untuk memusnahkannya, serta sejalan dengan hal tersebut memiliki potensi terkecil untuk menimbulkan toksisitas, reaksi alergi ataupun risiko lain bagi pasien (Joke, dkk, 1991).

a. Antibiotik Untuk Sepsis Awitan Dini

Tabel 1. Terapi Antibiotik Untuk Sepsis Awitan Dini

Golongan	Nama antibiotik/Dosis	Sensitivitas
Penisilin/ampisi lin+	- Penisilin : Ampisilin (IM,IV:postnatal umur ≤ 7 hari:BB ≤ 2000 g: 50 mg/kg/hari tiap 12 jam, BB >2000 g: 75 mg/kg/hari tiap 8 jam; Meningitis : 150 mg/kg/hari tiap 8 jam)	<i>Streptococcus grup B, E. coli, dan Listeria monocytogenes</i>
Aminoglikosida	Amoksisilin (infant/neonatus : ≤ 3 bulan:20-30 mg/kg/hari tiap 12 jam - Aminoglikosida : Gentamycin (IM,IV: untuk neonatus dengan BB tidak ideal, prematur Neonatus < 1000 g:3,5 mg/kg/dosis tiap 24 jam sekali 0-4 minggu, < 1200 g: 2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, postnatal umur ≤ 7 hari;25 mg/kg/dosis tiap 12 postnatal Postnatal umur >7 hari : 1200-2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, >2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 8 jam Amikasin (Neonatus:0-4 minggu, <1200 g: 7,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam postnatal umur ≤ 7 hari: 1200-2000 g: 7,5 mg/kg/dosis tiap 12 jam, >2000 g: 10 mg/kg/dosis tiap 8 jam	
	(Depkes, 2007)	(Takatomo, 2009)

b. Antibiotik Untuk Sepsis Awitan Lambat

Tabel 2. Terapi Antibiotik Untuk Sepsis Awitan Lambat

Golongan	Nama antibiotik/Dosis	Sensitivitas
Vankomisin+Aminoglikosida (terapi empirik)	Vankomisin (neonatus I.V : Postnatal umur ≤ 7 hari: <1200 g : mg/kg/hari tiap 24 jam, 1200-2000 g: 10-15 mg/kg/hari tiap 12-18 jam, >2000 g: 10-15 mg/kg/hari tiap 24 jam Postnatal >7 hari: <1200 g: 15 mg/kg/hari tiap24 jam, 1200-2000 g: 10-15 mg/kg/hari tiap8-12, >2000 g:15-20 mg/kg/hari tiap 8 jam) + Gentamisin (IM,IV: untuk neonatus dengan BB tidak ideal, prematur Neonatus < 1000 g:3,5 mg/kg/dosis tiap 24 jam sekali 0-4 minggu, < 1200 g: 2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, postnatal umur ≤ 7 hari;25 mg/kg/dosis tiap 12 postnatal	<i>Staphylococcus aureus</i>

	<p>Postnatal umur >7 hari : 1200-2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, >2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 8 jam</p> <p>Amikasin (Neonatus:0-4 minggu, <1200 g: 7,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam postnatal umur ≤7 hari: 1200-2000 g: 7,5 mg/kg/dosis tiap 12 jam,</p> <p>Vankomisin (neonatus I.V : Postnatal umur ≤7 hari: Endemik <1200 g : mg/kg/hari tiap 24 jam, 1200-2000 g: 10-15 MRSA mg/kg/hari tiap 12-18 jam, >2000 g: 10-15 mg/kg/hari tiap 24 jam</p> <p>Postnatal >7 hari: <1200 g: 15 mg/kg/hari tiap24 jam, 1200-2000 g: 10-15 mg/kg/hari tiap8-12, >2000 g:15-20 mg/kg/hari tiap 8 jam)</p>	
Sefalosporin generasi 3	<p>Piperasilin (Neonatus:IM,IV:≤ 7 hari:150 mg/kg/hari tiap 8 jam, >7hari:200 mg/kg/hari tiap 6 jam</p> <p>Sefoperazon +Seftazidim: (seftazidim: Neonatus 0-4 minggu:<1200 g: 100 mg/kg/hari tiap 12 jam, postnatal umur ≤7 hari: 1200-2000 g: 100 mg/kg/hari tiap 12 jam, >7 hari: 100-150 mg/kg/hari tiap 8-12 jam, postnatal umur >7 hari:≥1200 g:150 mg/kg/hari tiap 8 jam)</p>	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
Penisilin/ampisilin+ Aminoglikosida	<p>Penisislin :</p> <p>Ampisilin (IM,IV:postnatal umur ≤7 hari:BB ≤ 2000 g: 50 mg/kg/hari tiap 12 jam, BB >2000 g: 75 mg/kg/hari tiap 8 jam: Meningitis : 150 mg/kg/hari tiap 8 jam)</p> <p>Amoksisilin (infant/neonatus : ≤ 3 bulan:20-30 mg/kg/hari tiap 12 jam</p> <p>Sefotaksim : Neonatus : 0-4 minggu :<1200 g:100mg/kg/hari tiap 12 jam</p> <p>Postnatal : umur ≤ 7 hari: 1200-2000 g:100 mg/kg/hari tiap 12 jam, >2000:100-150 mg/kg/hari tiap 8-12 jam) +</p>	<i>Streptococcus grup B, E. coli, dan Listeria monocytogenes</i>
	<p>Aminoglikosida :</p> <p>Gentamisin (IM,IV: untuk neonatus dengan BB tidak ideal, prematur Neonatus < 1000 g:3,5 mg/kg/dosis tiap 24 jam sekali</p> <p>0-4 minggu, < 1200 g: 2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, postnatal umur ≤7 hari;25 mg/kg/dosis tiap 12 postnatal</p> <p>Postnatal umur >7 hari : 1200-2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, >2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 8 jam</p> <p>Amikasin (Neonatus:0-4 minggu, <1200 g: 7,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam postnatal umur ≤7 hari: 1200-2000 g: 7,5 mg/kg/dosis tiap 12 jam, >2000 g: 10 mg/kg/dosis tiap 8 jam</p>	
Sefalosporin generasi 3+ Aminoglikosida	<p>(seftazidim: Neonatus 0-4 minggu:<1200 g: 100 mg/kg/hari tiap 12 jam, postnatal umur ≤7 hari: 1200-2000 g: 100 mg/kg/hari tiap 12 jam, >7 hari: 100-150 mg/kg/hari tiap 8-12 jam, postnatal umur >7 hari:≥1200</p>	<i>Bakteri gram negatif</i>

g:150 mg/kg/hari tiap 8 jam) + (**Gentamisin** : IM,IV:
 untuk neonatus dengan BB tidak ideal, prematur
 Neonatus < 1000 g:3,5 mg/kg/dosis tiap 24 jam sekali
0-4 minggu, < 1200 g: 2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam,
 postnatal umur ≤7 hari;25 mg/kg/dosis tiap 12 postnatal
Postnatal umur >7 hari :
 1200-2000 g:2,5 mg/kg/dosis tiap 18-24 jam, >2000 g:2,5
 mg/kg/dosis tiap 8 jam)

(Depkes, 2007)

(Takatomo, 2009)

3. Metode Analisis Penggunaan Antibiotik Menggunakan Kriteria Gyssens

Dapat dikatakan bahwa analisis penggunaan antibiotik bisa dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif, jika secara kualitatif dapat digunakan metode alur *Gyssens*. Penggunaan alur *Gyssen* pada metode secara kualitatif ditujukan untuk menilai secara kualitas penggunaan antibiotik. Adapun data yang digunakan berasal dari rekam medik (Kemenkes, 2011).

Tabel 3. Kriteria Penilaian kualitas Penggunaan Antibiotik Menggunakan Gyssens

Kategori	Keterangan
0	Penggunaan antibiotik tepat / bijak
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
IIA	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
IIB	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
IIC	Penggunaan antibiotik tidak tepat cara / rute pemberian
IIIA	Penggunaan antibiotik terlalu lama
IIIB	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
IVA	Ada antibiotik lain yang lebih efektif
IVB	Ada antibiotik lain yang kurang toksik / lebih aman
IVC	Ada antibiotik lain yang lebih murah
IVD	Ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit
V	Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
VI	Data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi