
Uji Kepekaan Antibiotik Terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Penyebab Sepsis Neonatorum

Prambudi Rukmono, Reni Zuraida*

Unit Perinatologi, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

*Biostatistik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Latar belakang. Kematian neonatal akibat sepsis neonatorum masih sangat tinggi, salah satu kemungkinan disebabkan kegagalan terapi antibiotik. *Pseudomonas aeruginosa* sebagai salah satu penyebab sepsis neonatorum kemungkinan sudah resisten terhadap beberapa antibiotik.

Tujuan. Mengetahui resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap beberapa antibiotik.

Metoda. Dilakukan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang. Populasi target adalah pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif Level II Neonatal Rumah Sakit Abdul Moeloek Lampung (RSAM), selama periode Juli–Desember 2010. Kriteria inklusi, pasien menunjukkan gejala klinis sepsis neonatorum. Kriteria eksklusi, pasien yang meninggal sebelum diambil spesimennya. Pasien diambil sampel darahnya untuk pemeriksaan biakan. Biakan yang tumbuh dan dicurigai sebagai koloni kuman diidentifikasi. Uji kepekaan dilakukan dengan menggunakan metode Kirby-Bauer (*disc diffusion technique*). Interpretasi *National Committee for Clinical Laboratory Standard*.

Hasil. Terdapat 14 jenis antibiotik yang diteliti $\geq 50\%$ resisten terhadap *Pseudomonas aeruginosa* seperti ampisilin, eritromisin, amoksisilin, sefuroksim, seftriakson, gentamisin, tetrasiklin, sefadroksil, piperasilin, trimetoprim, tobramisin, kotrimoksazol, nalidiksida, sulfonamid kompleks. Sedangkan 11 macam antibiotik yang diteliti $\geq 50\%$ sensitif di antaranya meropenem, klindamisin, amikasin, norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, fosfomisin, seftazidim, netilmisin, kanamisin. Antibiotik lini pertama di Unit Perawatan Intensif Level II Neonatal RSAM yaitu ampisilin dan gentamisin, lini kedua seftazidim dan amikasin sedangkan lini ke tiga adalah meropenem.

Kesimpulan. *Pseudomonas aeruginosa* telah resisten terhadap 14 jenis antibiotik, sehingga para klinisi harus berhati-hati dalam memilih antibiotik terutama golongan sefalosporin. **Sari Pediatri** 2013;14(5):332-6.

Kata kunci: antibiotik, *Pseudomonas aeruginosa*, resistensi

Alamat korespondensi:

Dr. Prambudi Rukmono, Sp.A. Jl. Singosari no 23. Enggal. Tanjung Karang. Bandar Lampung. Telp (0721) 253761, HP: 08117100040/081957000041. E-mail: prukmono@yahoo.com

Infeksi pada neonatus masih merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada bayi baru lahir.¹ Angka kejadian sepsis neonatorum di negara maju 1–5 per 1.000 kelahiran hidup, sedangkan di negara berkembang masih cukup tinggi, yaitu 1,8–18 per 1.000 kelahiran hidup, dan 42% merupakan

penyebab utama kematian neonatal.² Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2005, infeksi pada bayi baru lahir menjadi penyebab 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian 14,18%.³ Antibiotik merupakan hal penting dalam penanganan sepsis neonatorum. Penggunaan antibiotik yang luas dan tidak tepat menyebabkan bakteri penyebab sepsis mengalami resistensi.⁴ Bakteri gram negatif yang menjadi perhatian dalam sepuluh tahun terakhir adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Acinobacter species*, *Pseudomonas Aeruginosa* dan *Enterobacter species*. Bakteri gram negatif tersebut diduga telah banyak yang mengalami *multidrug resisten* (MDR). Tiga tipe MDR bakteri gram negatif, yaitu *extended-spectrum β -lactamase (ESBL) - producing Enterobacteriaceae*, *carbapenemase - producing Enterobacteriaceae* dan *MDR Pseudomonas aeruginosa*.^{4,5,6} Pada pengalaman kami, bakteri penyebab sepsis neonatorum yang tersering ditemukan di Unit Perawatan Intensif Level II Neonatal RSAM Lampung adalah *Pseudomonasa aeruginosa*.

Tujuan penelitian untuk mengetahui resistensi *Pseudomonas aeruginosa* penyebab sepsis neonatorum terhadap beberapa antibiotik yang sering dipakai. Manfaat penelitian agar hasil penelitian ini dapat dipergunakan untuk mengetahui resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap beberapa antibiotik yang sering dipakai, dan untuk mengantisipasi kemungkinan resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap antibiotik tersebut di kemudian hari.

Metode

Penelitian dengan desain potong lintang, deskriptif, pada pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui resistensi bakteri penyebab sepsis terhadap beberapa antibiotik. Populasi target dalam pasien yang dirawat di Unit Perawatan Neonatal Level II RSAM Bandar Lampung selama periode Juli–Desember 2010. Kriteria inklusi adalah pasien yang masuk ke Unit Perawatan Neonatal level II RSAM Bandar Lampung yang setelah dirawat menunjukkan gejala klinis sepsis neonatorum. Diagnosis sepsis neonatorum ditegakkan berdasarkan gejala gangguan fungsi organ disertai pemeriksaan laboratorium dengan petanda hematologik (*septic marker*). *Septic marker* adalah hitung leukosit total, hitung neutrofil, neutrofil imatur, rasio neutrofil imatur dengan neutrofil total (I:T), mikro *erythrocyte*

sedimentation rate (ESR), hitung trombosit, serta CRP. Kriteria eksklusi apabila pasien meninggal sebelum diambil spesimennya. Pencatatan dilakukan terhadap subjek penelitian meliputi karakteristik umum, usia saat masuk, jenis kelamin, dan berat badan. Pada semua pasien diambil sampel darahnya 1 cc dan dimasukkan ke dalam *media transport nutrient broth* kemudian ditanam dalam *media plating* untuk pertumbuhan kuman. Biakan yang tumbuh dan dicurigai sebagai koloni kuman diidentifikasi dengan melakukan uji biokimia. Uji kepekaan dilakukan dengan menggunakan metode *Kirby-Bauer (disc diffusion technique)*. Interpretasi yang digunakan menurut *National Committee for Clinical Laboratory Standard*. Pemeriksaan biakan dan uji kepekaan dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah Propinsi Lampung (Labkesda) oleh analis dibantu oleh peneliti dan petugas laboratorium RSAM Lampung. Data dicatat pada formulir isian penelitian, kemudian dimasukkan ke dalam program SPSS versi 17.0 selanjutnya dianalisis secara deskriptif dengan tampilan frekuensi dan persentasi.

Hasil

Didapatkan 81 bayi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, 52 (64%) bayi di antaranya mempunyai biakan positif. Di antara 52 bayi yang mempunyai biakan darah positif 23 (44%) spesimen positif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Sedangkan sisanya positif terhadap *Alkaligenes sp*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella*, *Proteus sp*, *Enterobacter*, *E. Coli* masing-masing 15, 14, 11, 8, 6, dan 2%.

Selanjutnya pada *Pseudomonas aeruginosa* dilakukan uji resistensi terhadap beberapa antibiotik. Jumlah antibiotik yang digunakan 25 jenis. Tabel 1 memperlihatkan 14 jenis antibiotik (nomor urut 1–14) didapatkan $\geq 50\%$ spesimen telah resisten. Antibiotik yang paling resisten adalah ampicilin, eritromisin, amoksisilin, sefurosim, seftriason, gentamicin, tetrasiklin, sefadroksil, piperasilin, trimetoprim, tobramisin, kotrimoksazol, nalidixid, sulfonamid-kompleks.

Sementara 11 jenis antibiotik sebagian besar ($\geq 50\%$) masih sensitif yaitu dari urutan kloremfenikol sampai meropenem. Adapun untuk golongan sefalosporin, sebagian besar spesimen masih sensitif mulai dari antibiotik yang paling sensitif, berturut-turut adalah meropenem, klindamisin, amikasin,

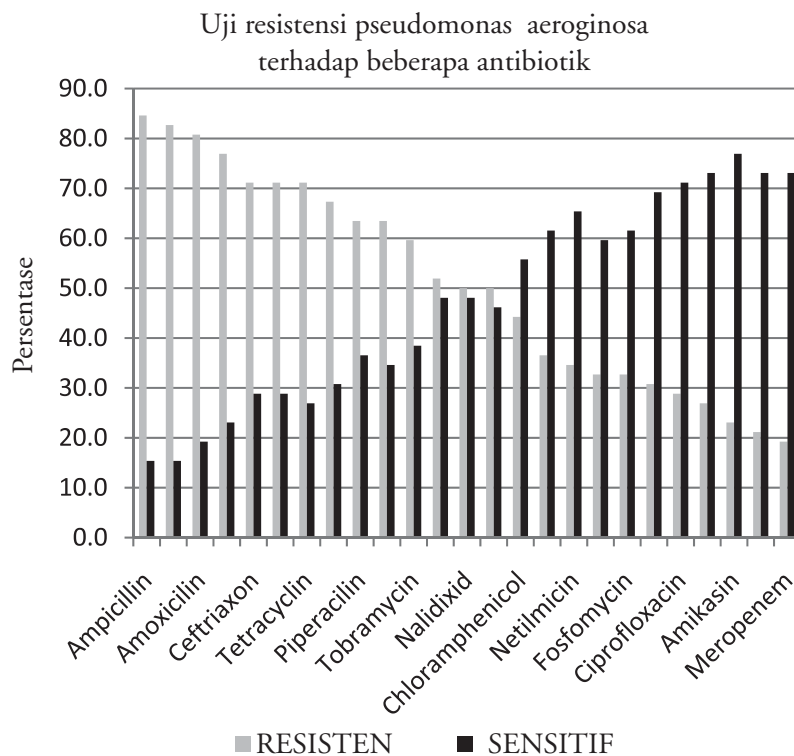
Tabel 1. Hasil uji resistensi antibiotik

Antibiotik	Persentase	
	Resisten	Sensitif
Ampisilin	84,6	15,4
Eritromisin	82,7	15,4
Amoksisilin	80,8	19,2
Sefuroksim	76,9	23,1
Seftriakson	71,2	28,8
Gentamisin	71,2	28,8
Tetrasiklin	71,2	26,9
Sefadroksil	67,3	30,8
Piperasilin	63,5	36,5
Trimetroprim	63,5	34,6
Tobramisin	59,6	38,5
Kotrimoksazol	51,9	48,1
Nalidiksida	50,0	48,1
Sulfonamid-kompleks	50,0	46,2
Kloramfenikol	44,2	55,8
Kanamisin	36,5	61,5
Netilmisin	34,6	65,4
Seftazidim	32,7	59,6
Fosfomisin	32,7	61,5
Ofloksasin	30,8	69,2
Siprofloksasin	28,8	71,2
Norfloksasin	26,9	73,1
Amikasin	23,1	76,9
Klindamisin	21,2	73,1
Meropenem	19,2	73,1

norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, fosfomisin, seftazidim, netilmisin, dan kanamisin.

Pembahasan

Data dari seluruh dunia menunjukkan lebih kurang lima juta kematian neonatal terjadi setiap tahunnya, dan 98% di antaranya terjadi di negara berkembang, khususnya Asia dan Afrika. Infeksi seperti tetanus, pneumonia, sepsis, meningitis, dan diare berkisar 30%-50% dari seluruh kematian neonatal terjadi di negara berkembang tersebut.⁷ Bakteri penyebab sepsis neonatorum terbanyak yang ditemukan di negara berkembang tersebut adalah bakteri gram negatif.⁸ Penelitian yang kami lakukan menemukan lebih dari 70% bakteri penyebab adalah gram negatif, *Pseudomonas aeruginosa* (44%) sebagai bakteri terbanyak ditemukan diikuti *Alkaligenes sp* (15%), *Stafilococcus sp* (14%) dan *Klebsiella* (11%). Hasil yang hampir sama ditemukan oleh penelitian lain, yaitu bakteri gram negatif merupakan bakteri terbanyak yang ditemukan. Joshi⁸ dari India menemukan



Gambar 1. Hasil uji resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap beberapa antibiotik

bakteri penyebab sepsis adalah gram negatif (67,2%), yaitu *Pseudomonas aeruginosa* (38,3%), *Klebsiella* (30,4%), dan *Escherichia coli* (15,6%). Maryam dan Laeeq⁹ menemukan 80% bakteri gram negatif yang menyebabkan sepsis, terbanyak adalah *Escherichia coli* (45,8%), diikuti *Klebsiella* (17,2%), dan *Pseudomonas sp* (16,2%). Kumhar dan Ramachandran¹⁰ menemukan 60% gram negatif yang terbanyak adalah *Klebsiella* (33,8%), *Enterobacter sp* (7,5%), *Alkaligenes fecaelis* (4,9%), dan *Escherichia coli* (4,6%). Chaudhury¹¹ menemukan 50% bakteri gram negatif terbanyak adalah *Pseudomonas aeruginosa* (19,9%) dari 201 sampel darah positif dari pemeriksaan biakan. Aurangzeb dan Hameed¹² menemukan *Escherichia coli* (77,1%) yang merupakan bakteri terbanyak diikuti *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%) dari 67 sampel darah yang positif. Rahman dan Hameed¹³ menemukan *Pseudomonas aeruginosa* (22,4%) merupakan bakteri gram negatif terbanyak ke dua yang ditemukan setelah *Escherichia Coli* (36,6%). Oreett¹⁴ menemukan *Pseudomonas aeruginosa* 43% sebagai penyebab sepsis. Butta dan Yusuf¹⁵ menemukan *Klebsiella* adalah bakteri terbanyak penyebab sepsis.

Sepsis neonatorum merupakan salah satu penyebab terbesar kematian pada neonatus, diduga karena bakteri penyebab sepsis telah mengalami resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik pada berbagai bakteri sudah menjadi masalah dunia. Hampir 25%-40% pasien di rumah sakit mendapatkan antibiotik selama perawatan.⁴ Multiresisten *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA) bila ditemukan lebih dari 3 antibiotik yang resisten dari golongan penisilin, -laktam, kuinolon, aminoglikosid, dan karbapenem.¹ Penggunaan antibiotik yang sangat luas tidaklah mengherankan bahwa tingkat resistensi kuman terhadap antibiotik semakin meningkat. Pada penelitian kami, ditemukan resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap antibiotik lini pertama ampicilin 84,6% dan gentamisin 71,2%. Hasil yang sama ditemukan di Pakistan, yaitu resisten terhadap ampicilin 86,4% dan gentamisin 78,6%.¹⁰ Aurangzeb dan Hameed¹² menemukan resistensi terhadap ampicilin 79,3% dan gentamisin 43,2%. Orrett¹⁴ menemukan resistensi terhadap ampicillin 85% dan gentamisin 72,1%.

Sementara antibiotik lini kedua pada penelitian kami, ditemukan seftazidim 32,7% dan amikasin 23,1% telah resisten terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Aurangzeb¹² di Peshawar Pakistan menemukan resistensi terhadap

seftazidim 71,6% dan amikasin 22,3%. Rahman dan Hameed¹³ di Pakistan melaporkan seftotaksim 73%, seftazidim 56,51%, seftriason 67%. Orret dan Shurland¹⁴ mendapatkan 76,7% resisten terhadap seftazidim, sedangkan Kumhar dan Ramachandran¹⁰ menemukan resistensi 25% terhadap amikasin. Sebagian besar penelitian di luar negeri, menunjukkan *Pseudomonas aeruginosa* sudah resisten terhadap seftazidim, akan tetapi pada penelitian kami seftazidim masih sensitif (59,6%).

Antibiotik lini ketiga pada penelitian ini adalah meropenem (gol imipenem), resistensi *Pseudomonas aeruginosa* adalah 19,2%. Sejak 2003 di Amerika ditemukan peningkatan resistensi terhadap karbapenem, dan sudah terjadi dalam sepuluh tahun terakhir ini di beberapa belahan dunia.¹⁶ Di India, ditemukan karbapenem (gol imipenem) yang mengalami resisten terhadap *Pseudomonas aeruginosa* 6,6%.⁹ Koksai¹⁷ melaporkan dari 35 kasus sepsis neonatorum yg disebabkan gram negatif dan telah resisten ampicilin, amoksisilin, seftotaksim, seftazidim, seftriason dan aminoglikosid, setelah diberikan meropenem 94,3% mengalami perbaikan secara klinis. Bradley dkk,¹⁸ menyarankan pemberian meropenem untuk infeksi berat yang disebabkan bakteri gram negatif yang sudah mengalami resistensi terhadap beberapa antibiotik; walaupun penggunaannya harus dipertimbangkan secara cermat. Lutsar dkk,¹⁹ melakukan penelitian terhadap meropenem dengan dosis 20mg/kgBB yang diberikan tiap 12 jam atau 8 jam tergantung usia pasien, ternyata memberikan hasil yang cukup baik secara klinis dalam 3 hari.¹⁹ Meropenem merupakan antibiotik golongan beta laktam dari grup karbapenem dengan spektrum luas dan merupakan satu-satunya obat grup karbapenem yang tersedia saat ini.²⁰ Perlu mendapat perhatian bahwa meropenem pada penelitian kami saat ini masih merupakan antibiotik yang paling sensitif (71,3%).

Kesimpulan

Telah dilakukan uji kepekaan terhadap 25 jenis antibiotik pada *Pseudomonas aeruginosa*, lebih dari separuh antibiotik yang telah resisten. Oleh karena itu, kepada praktisi kesehatan sangat perlu memperhatikan pemakaian jenis antibiotik terutama golongan sefalosporin yang saat ini masih dianggap poten untuk meningkatkan angka kesembuhan pasien.

Daftar pustaka

1. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S45-9.
2. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatorum. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII Jakarta; 2005.h.32-4.
3. Aminullah A. Masalah terkini sepsis neonatorum. Dalam: Update in neonatal infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII Jakarta;2005.hlm.1-15.
4. Souha S, Kanj, MD, and Zeina A, Kanafani, MD. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:250-9.
5. Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, Vincent JL, Jacobs F. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4939-41.
6. Kiran S, Sharma P, Harjai K, Capalash N. Enzymatic quorum quenching increases antibiotic susceptibility of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Iran. J. Microbiol* 2011;3:1-12.
7. Damstadt GL. Global newborn health challenges and opportunities proceedings of 10th national annual Pediatrics Conference 2001 April 20-22; Bhurban: Lahore. Pakistan Paediatrics Association; 2001.h.22.
8. Joshi S, Ghole VS, Niphadkar KB. Neonatal gram negative bacteremia. *Indian J Pediatr* 2000;67:27-32.
9. Maryam W, Laeeq A, Maqbool S. Neonatal sepsis spectrum of antibiotic resistance. Proceeding of 10th Annual National Pediatric Conference 2001 April 20-22; Bhurban: Lahore. Pakistan Paediatrics Association; 2001.h.57.
10. Kumhar GD, Ramachandran VG, Gupta P. Bacteriological analysis of blood culture isolates from neonates in tertiary care hospital in India. *J Health Popul Nutr* 2002;20:343-7.
11. Chaudhury A, Rao TV. Bacteraemia in tertiary care urban hospital in South India. *Indian J Pathol Microbiol* 1999;42:317-20.
12. Aurangzeb B, Hameed A. Neonatal sepsis in hospital-born babies: bacterial isolate and antibiotic susceptibility patterns. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:629-32.
13. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z. Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar, Pakistan. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;87:52-4.
14. Orrett FA, Shurland SM. Neonatal sepsis and mortality in a regional hospital in Trinidad: aetiology and risk factors. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:20-5.
15. Bhutta ZA, Yusuf K. Neonatal sepsis in Karachi: factors determining outcome and mortality. *J Trop Pediatr* 1997;43:65-70.
16. Chaudhary U, Aggarwal R. Extended spectrum β -lactamases (ESBL) – an emerging threat to clinical therapeutics. *Indian J Med Microbiol* 2004;22:75-80.
17. Kolsal N, hacimustafaoglu M, Bagel S. Meropenem in severe infection due to multiresistant gram negative bacteria. *Indian J Paediatr* 2001;68:15-9.
18. Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenem in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:93-100.
19. Lutsar I, Trafojer UM, Heath PT, Metsvaht T, Standing J, Esposito S, dkk. Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2011;12:215.
20. Suarez C, Pena C, Arch O, Domingus MA, Tbau F, Carlon J, dkk. A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition. *BMC Infect Dis* 2011;11:272.