



MEDICINA

Published By

Medicina, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana



CrossMark

## Meningitis dan bakteremia pada bayi prematur yang disebabkan oleh *Elizabethkingia meningoseptica* di RSUP Sanglah : Laporan kasus pertama yang dipublikasi

Juniarta Panggabean<sup>1</sup>, Agus Eka Darwinata<sup>2\*</sup>, Ni Made Adi Tarini<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** *Elizabethkingia meningoseptica* (*E. meningoseptica*) is a non-fermentative gram-negative bacillus that is commonly found in aquatic environments, including adequately chlorinated water reservoirs. *E. meningoseptica* very rarely causes infection in humans, but is often associated with neonatal meningitis and bacteremia, especially in premature neonates or newborns weighing less than 2,500 g. Infections that occur are often severe and life-threatening or can be cured but with sequelae. The characteristics of *E. meningoseptica* are its resistance to some antibiotics commonly used for gram-negative bacterial infections, but its susceptibility to antibiotics commonly used for gram-positive bacterial infections; Thus, conventional empiric antibiotics often lead to unfavorable outcomes. Special understanding is needed for clinicians of *E. meningoseptica* infection to prevent errors in management.

**Case report:** We report a case of meningitis and sepsis caused by *E. meningoseptica* in a female preterm infant born at 33 weeks gestation, in which the onset of fever occurred on day 19 of life. The infant received empiric therapy with intravenous ampicillin and amikacin. *E. meningoseptica* was identified from 2-sided cerebrospinal fluid and blood culture specimens, 3 days after collection. Infants then received definitive antibiotic therapy of intravenous ciprofloxacin for 25 days (4 weeks). The baby's clinical condition showed improvement, which was marked by normalization of cerebrospinal fluid although with hydrocephalus sequelae, and finally the baby was allowed to go home.

**Conclusion:** Prompt and precise diagnosis in clinical samples and sensitivity testing, appropriate empiric antibiotic therapy, and long-term definitive therapy are key factors in the successful management of *E. meningoseptica* infection.

**Keywords:** *Elizabethkingia meningoseptica*, Meningitis neonatorum, Premature.

**Cite This Article:** Panggabean, J., Darwinata, A.E., Tarini, N.M.A. 2023. Meningitis dan bakteremia pada bayi prematur yang disebabkan oleh *Elizabethkingia meningoseptica* di RSUP Sanglah : Laporan kasus pertama yang dipublikasi. *Medicina* 54(2): 38-44. DOI: 10.15562/medicina.v54i2.1194

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Elizabethkingia meningoseptica* (*E. meningoseptica*) adalah bakteri basil gram-negatif non-fermentatif yang banyak ditemukan di lingkungan air, termasuk penampungan air yang terklorinasi secara adekuat. *E. meningoseptica* sangat jarang menyebabkan infeksi pada manusia, namun sering dikaitkan dengan meningitis neonatus dan bakteremia, terutama pada neonatus prematur atau bayi baru lahir dengan berat badan kurang dari 2.500 gr. Infeksi yang terjadi seringkali berat dan mengancam jiwa atau dapat sembuh namun dengan sekuale. Karakteristik dari *E. meningoseptica* adalah resistensinya terhadap beberapa antibiotik yang biasa digunakan untuk infeksi bakteri gram-negatif, namun rentan terhadap antibiotik yang biasa digunakan untuk infeksi bakteri gram-positif; sehingga pemberian antibiotik empiris konvensional sering menyebabkan hasil yang tidak menguntungkan. Perlu pemahaman khusus bagi para klinisi terhadap infeksi *E. meningoseptica* untuk mencegah kesalahan dalam penatalaksanaan.

**Laporan kasus:** Kami melaporkan kasus meningitis dan sepsis yang disebabkan oleh *E. meningoseptica* pada bayi prematur perempuan yang lahir pada usia kehamilan 33 minggu, dimana onset demam terjadi pada hari ke 19 kehidupan. Bayi mendapatkan terapi empiris ampicilin dan amikasin intravena. *E. meningoseptica* teridentifikasi dari spesimen kultur cairan serebrospinal dan darah 2 sisi, 3 hari setelah dikoleksi. Bayi kemudian mendapatkan terapi antibiotik definitif siprofloksasin intravena selama 25 hari (4 minggu). Kondisi klinis bayi menunjukkan perbaikan, yang ditandai dengan normalisasi cairan serebrospinal meskipun dengan sekuale hidrosefalus, dan akhirnya bayi diijinkan pulang ke rumah.

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinis, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia.

\*Korespondensi:

Agus Eka Darwinata;

Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia;

eka\_darwinata@unud.ac.id

Diterima: 14-01-2023

Disetujui: 18-03-2023

Diterbitkan: 25-05-2023

**Simpulan:** Diagnosis yang cepat dan tepat dalam sampel klinis dan pengujian sensitivitas, pemberian terapi antibiotik empiris yang tepat, serta pemberian terapi definitif untuk jangka waktu yang lama merupakan faktor kunci dalam keberhasilan pengelolaan infeksi *E. meningoseptica*.

**Kata kunci:** *Elizabethkingia meningoseptica*, Meningitis neonatus, Prematur.

**Sitasi Artikel ini:** Panggabean, J., Darwinata, A.E., Tarini, N.M.A. 2023. Meningitis dan bakteremia pada bayi prematur yang disebabkan oleh *Elizabethkingia meningoseptica* di RSUP Sanglah : Laporan kasus pertama yang dipublikasi. *Medicina* 54(2): 38-44. DOI: 10.15562/medicina.v54i2.1194

## PENDAHULUAN

*Elizabethkingia meningoseptica* (*E. meningoseptica*), sebelumnya dikenal sebagai *Chryseobacterium meningosepticum* (tahun 1994 hingga 2005) karena memproduksi pigmen kuning. Bakteri ini merupakan bakteri basil gram-negatif aerob yang tersebar luas di alam, terutama di tanah dan air.<sup>1</sup> Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa *E. meningoseptica* dapat bertahan hidup di penampungan air yang diberi klorin dan di lingkungan rumah sakit, sehingga berpotensi menyebabkan wabah nosokomial,<sup>1,2</sup> terutama meningitis di bangsal neonatus.<sup>3</sup> *E. meningoseptica* ditemukan oleh seorang ahli bakteriologi Amerika, Elizabeth O. King, yang digambarkan sebagai *Flavobacterium meningosepticum* pada tahun 1959, sebagai agen penyebab meningitis pada neonatus.<sup>4</sup> Bakteri ini bersifat non-motil, tidak membentuk spora, non-fermentatif, memberikan reaksi positif terhadap uji oksidase, katalase dan urease, dan dapat diinokulasikan pada media kultur agar darah dan agar coklat pada suhu inkubasi 37°C.<sup>5,6</sup> Adapun yang menjadi karakteristik dari *E. meningoseptica* adalah bahwa bakteri ini menghasilkan pigmen flexirubin kuning kusam hingga oranye yang tidak dapat didifusikan, dan pertumbuhannya buruk atau tidak tumbuh sama sekali pada media agar MacConkey.<sup>7</sup>

Meskipun dikenal sebagai bakteri dengan virulensi yang rendah dan jarang diisolasi dari spesimen klinis pasien, namun *E. meningoseptica* sering dikaitkan dengan berbagai infeksi. Faktor risiko yang berkaitan dengan infeksi *E. meningoseptica* adalah individu dengan disfungsi imun, termasuk neonatus (terutama pada berat badan lahir kurang dari 2.500 gr<sup>3</sup> atau prematuritas.<sup>2,8,9</sup> Bloch

dkk. melaporkan bahwa meningitis (84%), bakteremia (13%) dan pneumonia (3%) merupakan infeksi yang paling umum terjadi pada bayi baru lahir.<sup>8</sup> Infeksi yang terjadi pada neonatus prematur biasanya lebih serius dan fatal (57%); jika bayi berhasil selamat dapat terjadi komplikasi gangguan neurologis yang berat (seperti hidrocefalus 69%, tuli 8% dan gagal tumbuh 6%).<sup>8,10,11</sup> Sebagian besar infeksi diperoleh di perawatan rumah sakit, dan hanya kurang dari 15% yang diperoleh di masyarakat.<sup>8,12</sup> Penyebaran dari orang ke orang tidak biasa terjadi.<sup>13</sup> Diagnosis infeksi *E. meningoseptica* dibuat berdasarkan identifikasi bakteri dari pemeriksaan spesimen kultur cairan steril pasien, seperti darah dan cairan serebrospinal (LCS). Di laboratorium mikrobiologi klinik rumah sakit kami, *E. meningoseptica* teridentifikasi sebanyak 8 isolat dari cairan steril pasien.

*E. meningoseptica* secara inheren resisten terhadap banyak agen antibiotik yang biasa digunakan untuk menargetkan infeksi bakteri gram-negatif, yaitu spektrum luas  $\beta$ -lactam dan aminoglikosida. Namun seringkali masih sensitif terhadap agen antibiotik yang biasa digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram-positif, seperti trimethoprim-sulfametoksazol, vankomisin, dan fluorokuinolon.<sup>5,14</sup> Oleh karena itu, pemahaman mengenai karakteristik infeksi *E. meningoseptica* sangat penting bagi para klinisi, karena berkaitan dengan pemilihan antibiotik empiris yang tepat. Kesalahan dalam pemilihan antibiotik empiris ini dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan hingga kematian, terutama dalam 14 hari setelah terjadinya infeksi.<sup>12,15</sup> Hingga saat ini, *Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)* belum menetapkan *breakpoints Minimum*

*Inhibitory Concentration (MIC)* untuk *E. meningoseptica*, sehingga sulit untuk menstandarisasi pengobatan untuk infeksi yang disebabkan oleh organisme ini.<sup>12,16,17</sup>

Antibiotik yang biasa digunakan dalam pengobatan infeksi *E. meningoseptica* pada penelitian sebelumnya adalah siprofloksasin, levofloksasin dan piperacillin/tazobactam.<sup>12</sup> Disini kami melaporkan kasus meningitis dan sepsis neonatal awitan lanjut yang disebabkan oleh *E. meningoseptica* pada bayi neonatus prematur berusia 22 hari kehidupan, yang merupakan kasus pertama yang dilaporkan di rumah sakit kami, yang merupakan rumah sakit tersier. Bayi berhasil selamat setelah diobati dengan antibiotik siprofloksasin intravena. Dalam kasus kami ini bayi memperoleh infeksi *E. meningoseptica* dari luar rumah sakit.

## LAPORAN KASUS

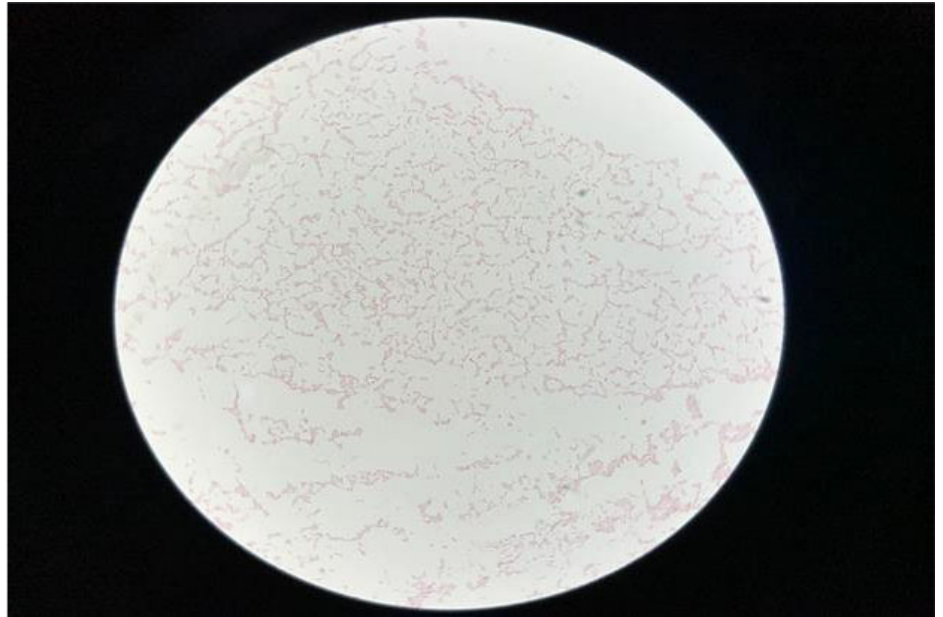
Seorang bayi perempuan berusia 22 hari kehidupan dengan berat badan 2.150 gr dirujuk ke rumah sakit kami untuk penanganan lebih lanjut, dengan diagnosa Sepsis Neonatal Awitan Lanjut (SNAL) dan riwayat neonatus kurang bulan sesuai masa kehamilan (NKB-SMK). Bayi dilaporkan mengalami onset demam sejak 3 hari sebelumnya (yakni pada usia 19 hari kehidupannya). Tidak ada kejang, namun asupan minum berkurang, bayi tampak lemah dan cenderung tidur. Bayi kemudian dirawat di rumah sakit. Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap ditemukan jumlah sel darah putih  $16,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; limfosit 33,4%; trombosit  $488 \times 10^3/\mu\text{L}$  dan IT Ratio 0,31. Bayi selanjutnya mendapatkan pengobatan antibiotik sefotaksim injeksi 200 mg setiap 12 jam dan gentamisin injeksi 15 mg setiap 24 jam. Namun selama 3 hari

perawatan, suhu cenderung tetap tinggi, berkisar 38°C.

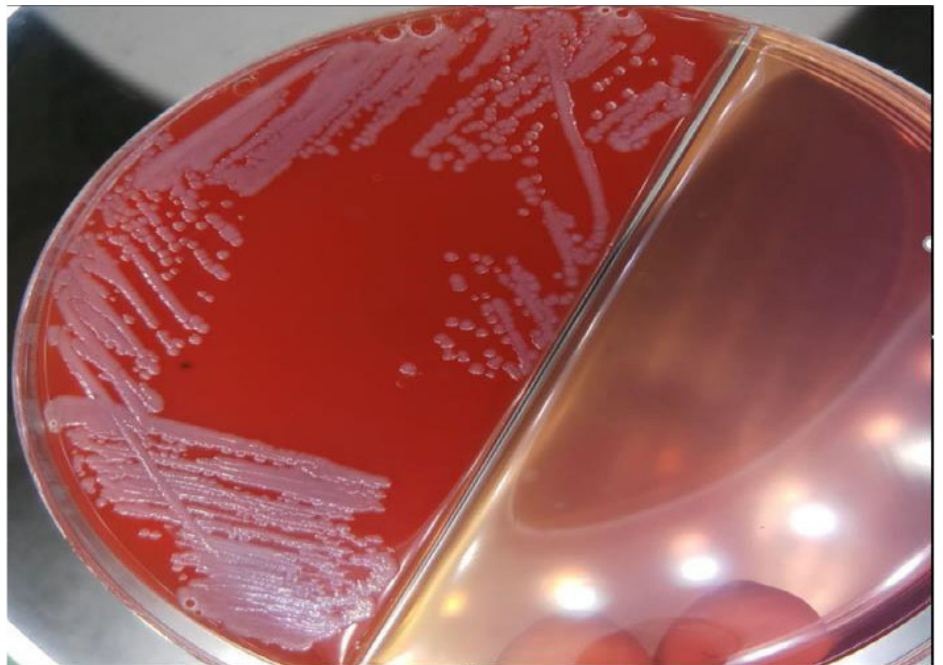
Pada riwayat penyakit dahulu diketahui bahwa bayi dilahirkan secara *sectio caesarian*, lahir prematur pada usia kehamilan 33 minggu 5 hari, dengan berat badan lahir 1.850 gr. Saat itu bayi langsung menangis dengan nilai APGAR 8/9, dan merupakan gemelli anak pertama. Setelah menjalani perawatan 6 hari di rumah sakit dan mendapatkan satu kali terapi sinar, bayi diijinkan pulang.

Pada pemeriksaan fisik di rumah sakit kami, pasien tampak sakit sedang dengan GCS  $E_4V_5M_6$ , tampak lemah, namun masih menangis kuat, tidak sianosis, turgor kulit masih baik dan ubun-ubun besar tidak menonjol. Tanda vital terukur suhu 37,8°C, detak jantung 120 kali/menit, laju pernapasan 44 kali/menit, dan saturasi  $O_2$  98% di udara ruangan. Pemeriksaan fisik lainnya tidak menunjukkan adanya kelainan. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan darah lengkap dan 1 set kultur darah. Studi laboratorium dari darah lengkap diperoleh jumlah sel darah putih  $17.28 \times 10^3/\mu L$ , neutrophil persentase 65.56%, trombosit  $451.90 \times 10^3/\mu L$ , IT Ratio 0.117 dan prokalsitonin 1.53 ng/mL. Kemudian punksi lumbal dilakukan untuk pemeriksaan kultur dan analisis LCS. Dari analisis *liquor* lengkap diperoleh hasil : reaksi pandy +3, reaksi none+3; pada pemeriksaan makroskopis *liquor* menunjukkan bahwa *liquor* berwarna jernih, tidak ditemukan adanya darah maupun bekuan darah; dan pada pemeriksaan mikroskopis *liquor* ditemukan jumlah sel mononuklear 15%, sel polinuklear 85%, glukosa 6, jumlah sel *liquor* 1.050 sel/ $\mu L$  dan TP *liquor*/MT 158.20 mg/dL. Setelah pengambilan spesimen darah dan LCS untuk pemeriksaan kultur, antibiotik empiris ampisilin 110 mg tiap 12 jam dan amikasin 17 mg tiap 18 jam) diberikan.

Satu set spesimen kultur darah dan LCS dikoleksi. Dari pewarnaan gram specimen LCS langsung, tampak basil gram-negatif. Semua spesimen kemudian diinkubasi dalam inkubator  $O_2$  35°C - 37°C, dan menunjukkan hasil positif setelah 24 jam diinkubasi. Selanjutnya dilakukan inokulasi spesimen ke media kultur agar darah dan *MacConkey*. Tampak adanya



**Gambar 1.** Basil gram negative *E. meningoseptica* pada pewarnaan gram.



**Gambar 2.** Pertumbuhan koloni *E. meningoseptica* pada agar darah.

pertumbuhan beberapa koloni bakteri pada media kultur agar darah setelah plat diinkubasi pada inkubator  $O_2$  dengan suhu 35°C-37°C dan  $CO_2$  5% selama 24 jam. Koloni tampak berwarna kuning muda, berukuran 1-2 mm, dengan uji oksidase dan katalase positif, namun tidak tampak adanya pertumbuhan koloni pada media agar *MacConkey*. Identifikasi dan uji sensitivitas antibiotik dilakukan dengan menggunakan sistem identifikasi bakteriologi otomatis VITEK

2 *Biomereux*, menggunakan kaset GN 93. *E. meningoseptica* yang teridentifikasi hanya menunjukkan sensitivitas terhadap antibiotik siprofloksasin dan trimethoprim-sulfametoksazol.

Berdasarkan hasil uji kerentanan antibiotik tersebut, bayi kemudian disarankan mendapatkan terapi antibiotik definitif siprofloksasin intravena. Pemberian antibiotik kemudian diberikan selama 25 hari (3-4 minggu) dengan dosis 10 mg/kgBB/dosis tiap 12 jam.

Evaluasi dilakukan untuk mengetahui perkembangan infeksi melalui pemeriksaan ulang 1 set spesimen kultur darah dan specimen LCS. Selama evaluasi 2 kali berturut-turut dari pemeriksaan 1 set kultur darah menunjukkan tidak ada pertumbuhan bakteri, dan hasil analisis *liquor* lengkap juga menunjukkan perbaikan jumlah sel *liquor* menjadi 249 sel/uL dan 224 sel/uL.

Namun pada evaluasi pemeriksaan kultur specimen LCS kedua mengidentifikasi bakteri *Klebsiella pneumoniae* yang bersifat ESBL positif, dimana bayi kemudian mendapatkan terapi definitif meropenem 500 mg tiap 8 jam selama 23 hari. Bayi akhirnya dipulangkan setelah klinis membaik, yang ditandai dengan tidak adanya demam selama lebih dari 1 minggu, asupan minum membaik, hasil pemeriksaan prokalsitonin turun menjadi 0,15, evaluasi hasil pemeriksaan 1 set kultur darah dan specimen LCS terakhir tidak menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri, dan analisis *liquor* lengkap juga menunjukkan jumlah sel *liquor* yang jauh berkurang (menjadi 57 sel/uL). Bayi diketahui menunjukkan komplikasi hidrosefalus setelah 24 hari perawatan di rumah sakit kami dan 19 hari setelah mendapatkan terapi antibiotik definitif untuk infeksi *E. meningoseptica*-nya, meskipun kultur LCS menunjukkan normalisasi, analisis *liquor* lengkap menunjukkan perbaikan dalam jumlah sel *liquor*. Hidrosefalus ini diketahui melalui pemeriksaan USG kepala dan CT-Scan kepala.

## PEMBAHASAN

*E. meningoseptica* merupakan bakteri basil gram-negatif yang banyak ditemukan di tanah dan air (baik air tawar atau air asin), serta dapat bertahan hidup di penampungan air yang telah diberi diklorin.<sup>12</sup> Bakteri *E. meningoseptica* memiliki permukaan sel yang hidrofilik dan beberapa adhesin di permukaannya, serta memiliki kemampuan untuk eksis sebagai struktur biofilm.<sup>18</sup> Hal ini dianggap sebagai pertahanan bakteri yang nyata pada air yang terklorinasi di bak penampungan air.<sup>19</sup> Infeksi biasanya terjadi akibat terpapar sumber air yang terkontaminasi. Penyebaran dari orang ke orang tidak umum terjadi.<sup>13</sup> Dalam kasus

kami, bayi diperkirakan mendapatkan infeksi di luar rumah sakit, karena bayi mengalami demam sebelum dirawat di rumah sakit dan tidak ada bayi lain yang terinfeksi oleh *E. meningoseptica* di ruang perawatan bayi.

Meskipun *E. meningoseptica* memiliki tingkat patogenitas yang rendah, namun bakteri ini dapat menyebabkan infeksi yang berat pada neonatus, terutama neonatus prematur. Infeksi biasanya terjadi dalam dua minggu pertama kehidupan dengan angka kematian bayi yang cukup tinggi.<sup>2,20</sup> Meningitis dan bakteremia merupakan infeksi yang paling sering terjadi pada bayi.<sup>21</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Issack dkk., tujuh dari delapan kasus meningitis neonatal yang disebabkan oleh *E. meningoseptica* terjadi pada bayi yang memiliki berat badan lahir kurang dari 2.500 gr dengan usia rata-rata pada saat terdiagnosis adalah 10 hari.<sup>21</sup> Karakteristik meningitis yang disebabkan oleh *E. meningoseptica* adalah gejala non-spesifik, seperti iritabilitas, asupan minum yang buruk, hipertonia dan syok septik.<sup>22</sup> Pada kasus kami, infeksi *E. meningoseptica* terjadi pada bayi prematur, yang lahir pada usia kehamilan 33 minggu dengan berat badan lahir 1.850 gr, dimana onset demam terjadi pada hari ke 19 kehidupannya.

Diagnosis *E. meningoseptica* dibuat melalui pemeriksaan kultur mikrobiologi dari cairan steril pasien, yaitu satu set kultur darah dan LCS. Pewarnaan gram dari specimen LCS langsung menunjukkan gambaran basil gram-negatif. Inokulasi pada media kultur agar darah dan agar coklat, setelah plat diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C, menunjukkan adanya pertumbuhan koloni berwarna putih-kuning hingga orange (karena bakteri memproduksi pigmen flexirubin yang tidak dapat didifusikan) dengan  $\beta$ -hemolitik disekitarnya. Pada media agar MacConkey, tidak tampak adanya pertumbuhan koloni atau bisa juga tampak pertumbuhan yang buruk. Koloni yang tumbuh tersebut bersifat uji katalase, oksidase dan indole positif, namun negatif untuk uji urease dan nitrat. Uji indole yang positif membedakan *E. meningoseptica* dari bakteri non-fermenter lainnya.<sup>1,23</sup> Dalam kasus kami, *E. meningoseptica* teridentifikasi dari specimen kultur LCS dan 1 set kultur darah, setelah 3 hari dikoleksi. Signifikansi sebagai agen

penyebab infeksi dikonfirmasi dengan temuan jumlah sel *liquor* yang sangat tinggi dalam analisis cairan *liquor*.

*E. meningoseptica* memiliki profil resistensi antibiotik yang unik, yang berbeda dari bakteri batang gram-negatif lainnya, dimana hal ini diketahui meningkatkan patogenitasnya. Bakteri secara inheren resisten terhadap sebagian besar antibiotik yang biasa digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram-negatif, seperti aminoglikosida dan  $\beta$ -laktam. Hal ini disebabkan karena *E. meningoseptica* menghasilkan 2 jenis  $\beta$ -laktamase yang berbeda (yang memberikannya kemampuan untuk mendegradasi semua antibiotik  $\beta$ -laktam, termasuk golongan karbapenem, yaitu ; (1) kelas A *Extended Spectrum  $\beta$ -laktamase* (ESBL) dan (2) kelas B *metallo- $\beta$ -laktamase* (MBL); yang terakhir ini memberikan resistensi terhadap karbapenem.<sup>5,20,24</sup> Sebaliknya, *E. meningoseptica* sering sensitif terhadap antibiotik yang biasa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram-positif, seperti vankomisin, fluorokuinolon, trimetoprim-sulfametoksazol.<sup>25,26</sup> Mekanisme kerja antibiotik bakteri gram positif terhadap *E. meningoseptica* ini masih belum dijelaskan dengan baik dalam beberapa literatur.<sup>27,28</sup>

Resistensi *E. meningoseptica* terhadap banyak antibiotik disebabkan karena gen resistensinya yang diperantarai oleh kromosom dan plasmid. Selain itu juga karena kemampuan *E. meningoseptica* untuk eksis sebagai struktur biofilm dan bertahan hidup secara intraseluler.<sup>29</sup> Hingga saat ini belum tersedia metode uji kerentanan yang tervalidasi dan belum ditetapkannya *breakpoints* MIC oleh CLSI untuk *E. meningoseptica*, oleh karena masih terbatasnya isolat klinis *E. meningoseptica*, sehingga belum tersedia standarisasi pengobatan untuk infeksi yang disebabkan oleh *E. meningoseptica*.<sup>30</sup> Hasil pengujian kerentanan dapat bervariasi secara substansial ketika metode yang digunakan berbeda. Pada umumnya, penggunaan metode mikrodilusi kaldu lebih dapat diandalkan dibandingkan metode difusi cakram Kirby-Bauer.<sup>31</sup> Laboratorium mikrobiologi klinik rumah sakit kami, menggunakan sistem otomatis VITEK 2 *Biomereux* untuk uji kepekaan antibiotik.

Isolat bakteri *E. meningoseptica* kami hanya menunjukkan sensitivitas terhadap siprofloksasin dan trimetoprim-sulfametoksazol. Kami menyarankan pemberian antibiotik definitif siprofloksasin intravena. Pemberian terapi selama 25 hari (4 minggu) menunjukkan perbaikan klinis pasien, yang ditandai dengan normalisasi kultur LCS dan perbaikan dalam jumlah sel *liquor* pada analisis *liquor*. Menurut Program Surveilans Antimikroba SENTRY, agen antibiotik yang paling aktif terhadap *E. meningoseptica* adalah fluorokuinolon, rifampisin, dan trimetoprim-sulfametoksazol.<sup>16</sup> Fluorokuinolon merupakan antibiotik bakterisidal yang terbukti efektif untuk berbagai infeksi yang disebabkan oleh organisme gram-positif maupun gram-negatif, dengan penetrasi yang sangat baik ke jaringan, termasuk CSF.<sup>32</sup> Namun, penelitian pada hewan melaporkan potensi toksisitas tulang rawan pada sendi yang menahan berat (sebagian besar mempengaruhi sendi lutut) yang disebut sebagai artropati, terkait penggunaan fluorokuinolon, sehingga penggunaannya pada populasi anak-anak dibatasi.<sup>33</sup> Tampaknya ada perbedaan ciri artropati pada hewan dibandingkan manusia, namun risiko artropati relatif rendah dan reversibel dengan manajemen.<sup>34</sup> Akan tetapi, pada neonatus dengan infeksi akut yang mengancam jiwa, penggunaan siprofloksasin dapat dibenarkan dengan pertimbangan bahwa manfaat klinis lebih besar daripada potensial risikonya.<sup>35</sup> Dari 5 studi kohort observasional, secara keseluruhan tidak ada laporan mengenai efek samping yang serius, khususnya toksisitas sendi, dan satu-satunya efek samping yang dilaporkan adalah warna gigi kehijauan pada tahun pertama kehidupan, yang bersifat reversible.<sup>35,36</sup>

Studi terbaru menunjukkan manfaat penggunaan antibiotik fluorokuinolon yang dapat dijelaskan oleh farmakokinetik superior dibandingkan antibiotik hidrofilik, seperti  $\beta$ -laktam.<sup>15,37</sup> Fluorokuinolon merupakan agen lipofilik, dengan penetrasi yang lebih baik ke sawar darah otak daripada  $\beta$ -laktam,<sup>38</sup> dan sedikit dipengaruhi oleh variasi distribusi volume selama sepsis,<sup>15</sup> sedangkan konsentrasi antibiotik

hidrofilik dapat berkurang selama sepsis (karena perubahan patofisiologi yang mengakibatkan peningkatan volume distribusi).<sup>37,39</sup> Neuner dkk. menunjukkan bahwa levofloksasin memiliki farmakokinetik dan farmakodinamik yang optimal dalam LCS pada pasien dengan bakteremia dan meningitis yang disebabkan oleh *E. meningoseptica*. Dalam sebuah meta-analisis yang mencakup beberapa penelitian mengungkapkan bahwa kuinolon generasi baru (seperti levofloksasin) diidentifikasi sebagai agen yang paling efektif terhadap infeksi *E. meningoseptica*, diikuti oleh trimetoprim-sulfametoksazol dan siprofloksasin.<sup>25,40</sup> Huang dan Wang dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa pasien yang diobati dengan fluorokuinolon menunjukkan tingkat keparahan yang lebih rendah dan kelangsungan hidup yang lebih baik, sehingga antibiotik ini dianggap sebagai pilihan terapi definitif yang paling cocok untuk mengobati bakteremia yang disebabkan oleh *E. meningoseptica*.<sup>15</sup> Hsu dkk. juga menyatakan bahwa kematian setelah 14 hari penggunaan antibiotik fluorokuinolon lebih rendah pada.<sup>12</sup>

Pada kelompok non-fluorokuinolon, trimetoprim-sulfametoksazol juga memiliki penetrasi ke saraf pusat yang baik, sehingga dapat digunakan pada pasien dengan meningitis.<sup>41</sup> Namun, rata-rata dosis trimetoprim-sulfametoksazol berdasarkan berat badan yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah 9,4 mg/kg/hari, jauh di bawah dosis yang biasa diberikan untuk infeksi *Stenotrophomonas maltophilia* (yaitu 15 mg/kg/hari).<sup>42,43,44</sup> Pemberian dosis yang lebih rendah ini kemungkinan terkait dengan kekhawatiran terhadap efek samping pada pasien, seperti peningkatan fungsi hati (kern icterus), hemolisis dan trombositopenia.<sup>45</sup> Namun demikian, trimetoprim-sulfametoksazol jarang digunakan untuk mengobati infeksi *E. meningoseptica* pada bayi baru lahir, meskipun penetrasinya cukup baik ke dalam LCS.<sup>25,46</sup> Berdasarkan laporan kasus yang dilakukan oleh Gokce dkk., tidak terdapat efek samping terkait yang disebutkan (peningkatan enzim hati, hemolisis dan trombositopenia) akibat penggunaan trimetoprim-sulfametoksazol pada bayi prematur dengan usia kehamilan 29 minggu.<sup>45</sup>

Dalam kasus kami, bayi menunjukkan komplikasi hidrosefalus setelah 24 hari perawatan di rumah sakit kami, meskipun bayi telah mendapatkan terapi antibiotik definitif siprofloksasin selama 19 hari, dan kultur LCS menunjukkan normalisasi, analisis *liquor* lengkap menunjukkan perbaikan dalam jumlah sel *liquor*. Bayi akhirnya diijinkan pulang setelah menjalani perawatan selama 52 hari di rumah sakit. Komplikasi neuropsikologis lanjut lainnya mungkin dapat terjadi selama beberapa tahun ke depan. Keluaran pasien kami ini dikonfirmasi melalui tinjauan literatur yang menunjukkan angka kematian 57%, tingkat hidrosefalus 69%, tuli (8%) dan retardasi pertumbuhan pada neonatus yang selamat.<sup>8,13,21</sup> Hidrosefalus pascainfeksi adalah komplikasi umum dari meningitis *E. meningoseptica*.<sup>25</sup>

Pada dua pertiga kasus meningitis neonatal, *Streptococcus agalactiae* dan *Escherichia coli* sering teridentifikasi sebagai agen penyebab infeksi.<sup>22,47</sup> Pemberian antibiotik kombinasi seperti ampicilin dan cefotaksim atau ampicilin dan aminoglikosida biasanya direkomendasikan sebagai terapi empiris untuk meningitis neonatal dan dianggap sebagai terapi antibiotik lini pertama di unit perawatan intensif neonatal (NICU).<sup>22,47-49</sup> Baik klinisi maupun ahli mikrobiologi harus menaruh kecurigaan yang kuat terhadap infeksi *E. meningosepticum* ketika basil gram-negatif terdeteksi dari spesimen cairan steril pasien, terutama pada neonatus prematur. Karena, pemberian antibiotik empiris yang tidak tepat mengakibatkan meningkatnya morbiditas dan mortalitas terhadap pasien. Pemberian antibiotik yang tepat setelah ketersediaan hasil kultur merupakan prediktor independen kuat mortalitas dalam 14 hari (23.4%).<sup>12</sup> Sekitar sepertiga pasien yang mendapatkan terapi fluorokuinolon dikaitkan dengan kelangsungan hidup 14 hari.<sup>15</sup>

## KESIMPULAN

*E. meningoseptica* merupakan bakteri gram-negatif yang banyak ditemukan di lingkungan air. Meningitis dan bakteremia merupakan infeksi yang paling umum, terutama pada neonatus prematur. Pengetahuan terhadap dugaan infeksi *E. meningoseptica* sangat penting bagi para

klinisi, terlebih ketika bakteri basil gram-negatif terdeteksi pada pewarnaan gram, mengingat sifatnya yang resisten terhadap banyak obat, dan kemampuannya untuk menginfeksi neonatus prematur. Hal ini dikarenakan bahwa pengobatan empiris konvensional terhadap bakteri gram negatif dapat mengakibatkan hasil yang tidak menguntungkan, mengingat *E. meningoseptica* memiliki pola kerentanan antibiotik yang unik, yang berbeda dari bakteri gram negatif lainnya. Jadi, diagnosis yang cepat dan tepat dalam sampel klinis dan pengujian sensitivitas, pemberian terapi antibiotik empiris yang tepat, serta pemberian terapi definitif untuk jangka waktu yang lama (sekitar 3-4 minggu) merupakan faktor kunci dalam keberhasilan pengelolaan infeksi *E. meningoseptica*. Selain itu, langkah-langkah pengendalian infeksi aktif seperti memeriksa, menguras dan hiperklorinasi penampungan air secara teratur mungkin diperlukan untuk mengendalikan infeksi dengan bakteri yang menantang ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan kasus ini.

## PERSETUJUAN ETIK

*Informed consent* tertulis diperoleh dari pasien untuk publikasi laporan kasus ini.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab secara mandiri dalam pendanaan penulisan laporan kasus ini.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi sama dalam penulisan dan publikasi laporan kasus ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Kim, K. K., Kim, M. K., Lim, J. H., Park, H. Y. & Lee, S. T. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 55, 1287–1293 (2005).
- Güngör, S., Özen, M., Akinci, A. & Durmaz, R. A *Chryseobacterium Meningosepticum* Outbreak in a Neonatal Ward. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, 613–617 (2003).
- Jean, S. S., Lee, W. S., Chen, F. L., Ou, T. Y. & Hsueh, P. R. *Elizabethkingia meningoseptica*: An important emerging pathogen causing healthcare-associated infections. *J. Hosp. Infect.* 86, 244–249 (2014).
- King, E. O. Studies on A Group of Previously Unclassified Bacteria Associated With Meningitis In Infants Elizabeth. *Am. J. Clin. Pathol.* 31, 241–247 (1959).
- Bhat, Ks., Priya, R., Krishnan, L. & Kanungo, R. *Elizabethkingia meningoseptica* bacteremia in a neonate: A case report and mini-review of the literature. *J. Curr. Res. Sci. Med.* 2, 42 (2016).
- Oren, A. *et al.* Proposal to include the rank of phylum in the international code of nomenclature of prokaryotes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 65, 4284–4287 (2015).
- Sarma, S., Kumar, N., Jha, A., Baveja, U. & Sharma, S. *Elizabethkingia meningoseptica*: An Emerging Cause of Septicemia in Critically Ill Patients. *J. Lab. Physicians* 3, 061–062 (2011).
- Bloch, K. C., Nadarajah, R. & Jacobs, R. *Chryseobacterium meningosepticum*: An emerging pathogen among immunocompromised adults. *Medicine* vol. 76 30–41 (1997).
- Ratnamani, M. & Rao, R. *Elizabethkingia meningoseptica* : Emerging nosocomial pathogen in bedside hemodialysis patients. *Indian J. Crit. Care Med.* 17, 304–307 (2013).
- Tai, I. C. *et al.* Outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* sepsis with meningitis in a well-baby nursery. *J. Hosp. Infect.* 96, 168–171 (2017).
- Dziuban, E. J., Franks, J. L., So, M., Peacock, G. & Blaney, D. D. *Elizabethkingia* in children: A comprehensive review of symptomatic cases reported from 1944 to 2017. *Clin. Infect. Dis.* 67, 144–149 (2018).
- Hsu, M. S. *et al.* Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of *Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*) bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999–2006. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 30, 1271–1278 (2011).
- Bruun, B., Jensen, E. T., Lundstrøm, K. & Andersen, G. E. *Flavobacterium meningosepticum* infection in a neonatal ward. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 8, 509–514 (1989).
- Ceyhan, M. *et al.* A *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. *Am. J. Infect. Control* 36, 453–457 (2008).
- Huang, Y. C., Lin, Y. T. & Wang, F. Der. Comparison of the therapeutic efficacy of fluoroquinolone and non-fluoroquinolone treatment in patients with *Elizabethkingia meningoseptica* bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 51, 47–51 (2018).
- Kirby, J. T., Sader, H. S., Walsh, T. R. & Jones, R. N. Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of a Worldwide Collection of *Chryseobacterium* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *J. Clin. Microbiol.* 42, 445–448 (2004).
- Ceyhan, M. & Celik, M. *Elizabethkingia meningosepticum* (*Chryseobacterium meningosepticum*) Infections in Children. *Int. J. Pediatr.* 2011, 1–7 (2011).
- Jacobs, A. & Chenia, H. Y. Biofilm formation and adherence characteristics of an *Elizabethkingia meningoseptica* isolate from *Oreochromis mossambicus*. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 10, 16 (2011).
- Hoque, S. N., Graham, J., Kaufmann, M. E. & Tabaqchali, S. *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 47, 188–192 (2001).
- Amer, M. Z., Bandey, M., Bukhari, A. & Nemenqani, D. Neonatal meningitis caused by *Elizabethkingia meningoseptica* in Saudi Arabia. *J. Infect. Dev. Ctries.* 5, 745–747 (2011).
- Issack, M. I. & Neetoo, Y. An outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* neonatal meningitis in mauritius. *J. Infect. Dev. Ctries.* 5, 834–839 (2011).
- van de Beek, D. *et al.* ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, S37–S62 (2016).
- Bernardet, J.-F., Hugo, C. & Bruun, B. *The Genera Chryseobacterium and Elizabethkingia. The Prokaryotes* (2006). doi:10.1007/0-387-30747-8\_25.
- Lin, P. Y. *et al.* Clinical and microbiological analysis of bloodstream infections caused by *Chryseobacterium meningosepticum* in nonneonatal patients. *J. Clin. Microbiol.* 42, 3353–3355 (2004).
- Di Pentima, M. C., Mason, E. O. & Kaplan, S. L. In vitro antibiotic synergy against *Flavobacterium meningosepticum*. *Clin. Infect. Dis.* 25, 421 (1997).
- Shah, Z., Soodhana, D., Kalathia, M. & Parikh, Y. *Elizabethkingia meningoseptica*: an emerging threat. *Int. J. Contemp. Pediatr.* 4, 1909 (2017).
- Rosolini, G. M. *et al.* Cloning of a *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* chromosomal gene (*blaA*(CME)) encoding an extended-spectrum class a  $\beta$ -lactamase related to the *Bacteroides cephalosporinases* and the *VEB-1* and *PER*  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 2193–2199 (1999).
- Woodford, N., Palepou, M. F. I., Babini, G. S., Holmes, B. & Livermore, D. M. Carbapenemases of *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum*: Distribution of *blaB* and characterization of a novel metallo- $\beta$ -lactamase gene, *blaB3*, in the type strain, NCTC 10016. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1448–1452 (2000).
- Moore, L. S. P. *et al.* Waterborne in Adult Critical Care. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 9–17 (2016).
- Shinha, T. & Ahuja, R. Bacteremia due to *Elizabethkingia meningoseptica*. *IDCases* 2, 13–15 (2015).
- Boroda, K. & Li, L. *Elizabethkingia meningosepticum* in a Patient with Six-Year Bilateral Perma-Catheters. *Case Rep. Infect. Dis.* 2014, 1–3 (2014).

32. Owens, R. C. & Ambrose, P. G. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med. Clin. North Am.* 84, 1447–1469 (2000).
33. Forsythe, C. T. & Ernst, M. E. Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children? *Can. J. Emerg. Med.* 9, 459–462 (2007).
34. Adefurin, A., Sammons, H., Jacqz-Aigrain, E. & Choonara, I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: A systematic review. *Arch. Dis. Child.* 96, 874–880 (2011).
35. Kaguelidou, F., Turner, M. A., Choonara, I. & Jacqz-Aigrain, E. Ciprofloxacin use in neonates: A systematic review of the literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 29–37 (2011).
36. Vasiliki Drossou-Agakidou *et al.* Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 23, 346–349 (2004).
37. Vincent, J. L. *et al.* Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit. Care* 20, 1–13 (2016).
38. Neuner, E. A. *et al.* Use of therapeutic drug monitoring to treat Elizabethkingia meningoseptica meningitis and bacteraemia in an adult. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 1558–1560 (2012).
39. Blot, S. I., Pea, F. & Lipman, J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 77, 3–11 (2014).
40. Hazuka, B. T., Dajani, A. S., Talbot, K. & Keen, B. M. Two outbreaks of Flavobacterium meningosepticum type E in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 6, 450–455 (1977).
41. Levitz, R. E. & Quintiliani, R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann. Intern. Med.* 100, 881–890 (1984).
42. Hand, E., Davis, H., Kim, T. & Duhon, B. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1071–1075 (2016).
43. Samonis, G. *et al.* Stenotrophomonas maltophilia infections in a general hospital: Patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One* 7, (2012).
44. Cho, S. Y. *et al.* Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim- Sulfamethoxazole for treating stenotrophomonas maltophilia bacteremia? *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 581–583 (2014).
45. Gokce, I. K. *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for meningitis owing to multidrug-resistant Elizabethkingia meningoseptica in an extremely low-birthweight, premature infant. *Paediatr. Int. Child Health* 32, 177–179 (2012).
46. Yoon, H. S. Case report-Two cases of Chryseobacterium meningosepticum infection in a neonatal intensive care unit. *Korean J. Pediatr.* 50, 698–701 (2007).
47. Tunkel, A. R. *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 39, 1267–1284 (2004).
48. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R. & Van De Beek, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 467–492 (2010).
49. Dahesihdewi A, Sugianli AK, Parwati I. The surveillance of antibiotics resistance in Indonesia: a current reports. *Bali Medical Journal.* 2019 Aug 1;8(2):565-70.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution