

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Sepsis Neonatus

a. Definisi Sepsis

Neonatus adalah bayi baru lahir dengan usia 0-28 hari, pada masa tersebut terjadi perubahan yang sangat besar dari kehidupan di dalam rahim dan terjadi pematangan organ hampir pada semua sistem. Bayi hingga usia kurang satu bulan merupakan golongan umur yang memiliki risiko gangguan kesehatan paling tinggi, berbagai masalah kesehatan bisa muncul seperti sepsis neonatus (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Menurut *The International Sepsis Definition Conferences* (ISDC, 2001), sepsis adalah sindrom klinis dengan adanya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dan infeksi (Aminullah, 2007).

Sepsis neonatus adalah sindrom klinis yang dihasilkan dari efek patofisiologi infeksi bakteri yang sangat parah yang terjadi pada bulan pertama kehidupan (Mondal. *et al*, 2012).

b. Etiologi sepsis

Pada negara berkembang, *E. coli*, *Klebsiella sp.* dan *S. aureus* merupakan patogen penyebab yang paling sering muncul sebagai penyebab sepsis awitan dini, dimana *S. aureus*,

Streptococcus pneumonia dan *Streptococcus pyogenes* menjadi patogen penyebab tersering sepsis neonatorum awitan lambat (Khan, 2012).

Di Indonesia sendiri, menurut data RSCM/FKUI pada tahun 1975-1980 *Salmonella sp*, *Klebsiella sp*. Tahun 1985-1990 *PseudomonasSp*, *KlebsiellaSp*, *E. Coli*. Tahun 1995-2003 *Acinetobacter Sp*, *Enterobacter Sp*, *Pseudomonas Sp*, *Serratia Sp*, *E. Coli* (Aminullah et al,2007).

c. **Klasifikasi sepsis**

Berdasarkan waktu terjadinya, sepsis neonatorum dapat diklasifikasikan menjadi dua bentuk yaitu sepsis neonatorum awitan dini (*early-onset neonatal sepsis*) dan sepsis neonatorum awitan lambat (*late-onset neonatal sepsis*) (Anderson-Berry,2014).

Sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) merupakan infeksi perinatal yang terjadi segera dalam periode pascanatal (kurang dari 72 jam) dan biasanya diperoleh pada saat proses kelahiran atau *in utero*. Infeksi terjadi secara vertikal karena penyakit ibu atau infeksi yang diderita ibu selama persalinan atau kelahiran bayi. *Incidence rate* sepsis neonatorum awitan dini adalah 3,5 kasus per 1.000 kelahiran hidup dan 15-50% pasien tersebut meninggal (Aminullah, 2007).

Sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL) terjadi disebabkan kuman yang berasal dari lingkungan di sekitar bayi

setelah 72 jam kelahiran. Proses infeksi semacam ini disebut juga infeksi dengan transmisi horizontal dan termasuk didalamnya infeksi karena kuman nasokomial (Aminullah, 2007).

d. Patofisiologi sepsis

Patofisiologi sepsis neonatorum merupakan interaksi respon kompleks antara mikroorganisme patogen dan keadaan hiperinflamasi yang terjadi pada sepsis, melibatkan beberapa komponen, yaitu: bakteri, sitokin, komplemen, sel netrofil, sel endotel, dan mediator lipid. Faktor inflamasi, koagulasi dan gangguan fibrinolisis memegang peran penting dalam patofisiologi sepsis neonatorum. Meskipun manifestasi klinisnya sama, proses molekular dan seluler untuk menimbulkan respon sepsis neonatorum tergantung mikroorganisme penyebabnya, sedangkan tahapan-tahapan pada respon sepsis neonatorum sama dan tidak tergantung penyebab. Respon inflamasi terhadap bakteri gram negatif dimulai dengan pelepasan lipopolisakarida (LPS), suatu endotoksin dari dinding sel yang dilepaskan pada saat lisis, yang kemudian mengaktifasi sel imun non spesifik (*innate immunity*) yang didominasi oleh sel fagosit mononuklear. LPS terikat pada protein pengikat LPS saat di sirkulasi. Kompleks ini mengikat reseptor CD4 makrofag dan monosit yang bersirkulasi (Hapsari, 2009).

Organisme gram positif, jamur dan virus memulai respon

inflamasi dengan pelepasan eksotoksin/superantigen dan komponen antigen sel. Sitokin proinflamasi primer yang diproduksi adalah tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL)1, 6, 8, 12 dan interferon (IFN). Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak 2 jam setelah masuknya endotoksin. Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, tromboksan, leukotrien, *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin, dan komplemen. Mediator proinflamasi ini mengaktifasi berbagai tipe sel, memulai kaskade sepsis dan menghasilkan kerusakan endotel (Nasution, 2008).

Imunoglobulin pertama yang dibentuk fetus sebagai respon infeksi bakteri intrauterine adalah IgM dan IgA. IgM dibentuk pada usia kehamilan 10 minggu yang kadarnya rendah saat lahir dan meningkat saat terpapar infeksi selama kehamilan. Peningkatan kadar Ig M merupakan indikasi adanya infeksi neonatus. Ada 3 mekanisme terjadinya infeksi neonatus yaitu :

1) Saat bayi dalam kandungan / prenatal

Paparan infeksi pranatal terjadi secara hematogen dari ibu yang menderita penyakit tertentu, antara lain infeksi virus atau parasit seperti *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes* (infeksi TORCH), ditransmisikan secara hematogen melewati plasental ke fetus. (Nasution, 2008).

Infeksi transplasenta dapat terjadi setiap waktu selama kehamilan. Infeksi dapat menyebabkan aborsi spontan lahir mati, penyakit akut selama masa neonatal atau infeksi persisten dengan sekuele. Infeksi bakteri lebih sering di dapat saat intranatal atau pascanatal. Selama dalam kandungan ibu, janin terlindung dari bakteri karena adanya cairan dan lapisan amnion. Bila terjadi kerusakan lapisan amnion, janin berisiko menderita infeksi melalui amnionitis (Nasution, 2008).

2) Saat persalinan/ intranatal

Neonatus terinfeksi saat persalinan dapat disebabkan oleh aspirasi cairan amnion yang mengandung leukosit maternal dan debris seluler mikroorganisme, yang berakibat pneumonia. Paparan bayi terhadap bakteri terjadi pertama kali saat ketuban pecah atau dapat pula saat bayi melalui jalan lahir. Pada saat ketuban pecah, bakteri dari vagina akan menjalar ke atas sehingga kemungkinan infeksi dapat terjadi pada janin (infeksi transmisi vertikal, paparan infeksi yang terjadi saat kehamilan, proses persalinan dimasukkan ke dalam kelompok infeksi paparan dini (*early onset of neonatal sepsis*) dengan gejala klinis sepsis, terlihat dalam 3-7 hari pertama setelah lahir (Hapsari, 2009).

3) Setelah lahir/ pascanatal.

Infeksi yang terjadi setelah proses kelahiran biasanya

berasal dari lingkungan sekitarnya. Bakteri masuk ke dalam tubuh melalui udara pernapasan, saluran cerna, atau melalui kulit yang terinfeksi. Bentuk sepsis semacam ini dikenal dengan sepsis paparan lambat (late onset of neonatal sepsis). Selain perbedaan dalam waktu paparan kuman, kedua bentuk infeksi ini (early onset dan late onset) sering berbeda dalam jenis kuman penyebab infeksi. Walaupun demikian patogenesis, gejala klinik, dan tata laksana dari kedua bentuk sepsis tersebut tidak banyak berbeda (Hapsari, 2009).

e. Manifestasi klinis

Gejala klinik neonatus sehat adalah tampak bugar, menangis keras, refleks hisap bagus, napas spontan dan teratur, aktif dan gerakan simetris, dengan umur kehamilan 37-42 minggu, berat lahir 2500-4000 gram dan tidak terdapat kelainan bawaan berat/mayor (Arkhaesi, 2008).

Neonatus yang terkena infeksi akan menderita takikardia, lahir dengan asfiksia dan memerlukan resusitasi karena nilai Apgar rendah. Setelah lahir, bayi tampak lemah dan tampak gambaran klinis sepsis seperti hipo/hipertermia, hipoglikemia dan kadang-kadang hiperglikemia. Selanjutnya akan terlihat berbagai kelainan dan gangguan fungsi organ tubuh. Selain itu, terdapat kelainan susunan saraf pusat (letargi, refleks hisap buruk, menangis lemah kadang-kadang terdengar *high pitch cry*, bayi menjadi iritabel dan

dapat disertai kejang), kelainan kardiovaskular (hipotensi, pucat, sianosis, dingin dan *clummy skin*). Bayi dapat pula memperlihatkan kelainan hematologik, gastrointestinal ataupun gangguan respirasi (perdarahan, ikterus, muntah, diare, distensi abdomen, intoleransi minum, waktu pengosongan lambung yang memanjang, takipnea, apnea, merintih dan retraksi)(Aminullah, 2007).

Sementara gejala atau manifestasi klinis yang mengalami sepsis seperti tabel berikut :

Tabel1. Manifestasi klinik sepsis neonates

Organ tubuh	Manifestasi klinis
Susunan saraf pusat	Letargi, refleks hisap buruk, kejang,
Kardiovaskular	Pucat, sianosis, dingin
Respiratorik	Takipneu, apneu, merintih retraksi
Saluran pencernaan	Muntah, diare, distensi abdomen
Hematologik	Perdarahan, <i>jaundice</i>
Kulit	Ruam, purpura

Sumber : Rundjan L, Amir I.2005.

f. Faktor risiko

Risiko dari sepsis neonatorum bersifat multifaktorial dan berhubungan dengan belum matangnya sistem humoral, fagosit dan imunitas seluler (biasanya terjadi pada bayi prematur dan berat bayi lahir rendah), hipoksia, asidosis dan gangguan metabolisme. Insiden sepsis neonatorum juga dipengaruhi oleh proses persalinan, usia kehamilan, jenis kelamin (laki-laki 4 kali lebih mudah terinfeksi dari pada perempuan), dan standar perawatan bayi (Kardana, 2011). Sepsis neonatus mempunyai berbagai macam

faktor risiko sepsis meliputi faktor risiko mayor yaitu :

- 1) Ketuban pecah dini (KPD) >18 jam
- 2) Ibu demam intrapartum >38⁰C
- 3) Korioamnionitis
- 4) Ketuban berbau
- 5) Denyut jantung janin (DJJ) >160x/menit

Faktor risiko minor terdiri dari

- 1) Ketuban pecah dini (KPD) >12jam
- 2) Demam intrapartum >37,5⁰C,
- 3) Skor APGAR rendah (menit 1 skor <5 dan menit 5 skor <7),
- 4) BBLSR (<1500 gram),
- 5) Kembar
- 6) Usia kehamilan <37 minggu
- 7) Keputihan yang tidak diobati
- 8) Ibu yang dicurigai infeksi saluran kemih (ISK)

Seorang bayi memiliki risiko sepsis bila memenuhi dua kriteria mayor atau satu kriteria mayor ditambah dua kriteria minor. (Wilar, 2010).

2. Peran neutrofil saat sepsis

Neutrofil diketahui memiliki peranan penting dalam respon inflamasi dengan fungsi dalam mekanisme imunitas melawan infeksi (Appelberg, 2007). Kemudian akan bergerak ke arah sumber infeksi berdasarkan toksin bakteri atau virus dan degeneratif jaringan yang

mengalami peradangan (Guyton, 2014). Secara khusus, selama sepsis berat terdapat adanya penurunan dalam perekrutan neutrofil, kegagalan migrasi ke tempat infeksi, selain itu adanya akumulasi neutrofil kedalam sel-sel dalam organ (paru-paru, hati, ginjal, dan jantung) (Filho *et al*, 2010). Produksi normal neutrofil matur memerlukan waktu sekitar 14 hari dan lebih cepat pada keadaan stres dan infeksi (Bhandari, 2008). Pada keadaan infeksi maupun sepsis akan terjadi pelepasan neutrofil ke sirkulasi kemudian terjadi peningkatan jumlah neutrofil imatur dan leukosit sampai puluhan ribu dalam waktu singkat (Guyton, 2014). Neutrofil sendiri merupakan bagian dari leukosit, pada keadaan sepsis dapat terjadi peningkatan ataupun penurunan jumlah leukosit. Kemampuan sel PMN yang terbatas untuk memfagosit dan membunuh bakteri akan terganggu ketika bayi sedang sakit secara klinis yang menyebabkan cadangan neutrofil habis dengan mudahnya yang disebabkan oleh penurunan respon sumsum tulang, terutama pada bayi premature. (Baratawidjaja *et al*. 2014).

3. Biomarker dan pemeriksaan penunjang pada sepsis neonatus

Dalam pemeriksaan untuk diagnosis sepsis dapat dilakukan lewat berbagai cara

a. Jumlah neutrofil

Neutrofil merupakan leukosit darah perifer yang paling banyak. Sel ini memiliki masa hidup singkat, sekitar 10 jam dalam sirkulasi. Sekitar 50 persen neutrofil dalam darah perifer menempel

pada dinding pembuluh darah (pool marginal). Neutrofil memasuki jaringan dengan cara bermigrasi sebagai respon terhadap faktor kemotaktik. Migrasi, fagositosis, dan pembunuhan adalah fungsi yang bergantung pada energi. Konsentrasi neutrofil dalam darah dapat lebih rendah pada populasi rasial tertentu, misalnya Negro dan Timur Tengah (Mehta *et al*, 2008).

b. I/T ratio

Jumlah sel *bands* meningkat secara signifikan di luar kisaran normal pada bayi baru lahir dihubungkan dengan infeksi bakteri. Semua sel *bands* dan sel kurang matang dari sel – sel *bands* diklasifikasikan sebagai neutrofil *Immature*. I/T ratio :*immature* dibagi total jumlah neutrofil, ini dapat dihitung dari preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel *immature* lebih dari 20 persen total neutrofil, diduga kuat sebagai sepsis neonatal. Pemeriksaan ini tidak sulit dan dapat dikerjakan pada rumah sakit atau puskesmas asalkan cara menghitungnya yang benar dengan mempekerjakan tenaga yang terlatih. Rumus yang dipakai adalah persen band ditambah persen imatur granulosit dibagi persen total segmen. (Yasa, 2014).

Penelitian Hossin dan Tahir; 2009, mendapatkan nilai IT Ratio > 0.2 sebanyak 21/30 (70%), pada sepsis neonatal dan 2/30 (6%) dari control (neonatal sehat). Walaupun hasilnya belum memuaskan tetapi bila pemeriksaan biomarker lain belum

dikembangkan maka IT rasio dapat dipakai terutama pada pelayanan primer seperti puskesmas.(Yasa, 2014).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Mondal.,*et al.* (2012) mendapatkan nilai IT ratio ≥ 0.2 sebesar 63.2% pada kasus yang terbukti sepsis dan 58.3% pada kasus yang mungkin sepsis dan 15% pada kontrol (neonatus sehat). Angka sensitifitas sebesar 63% dan spesifisitas sebesar 85% dengan angka prediktif positif sebesar 80% (Yasa, 2014).

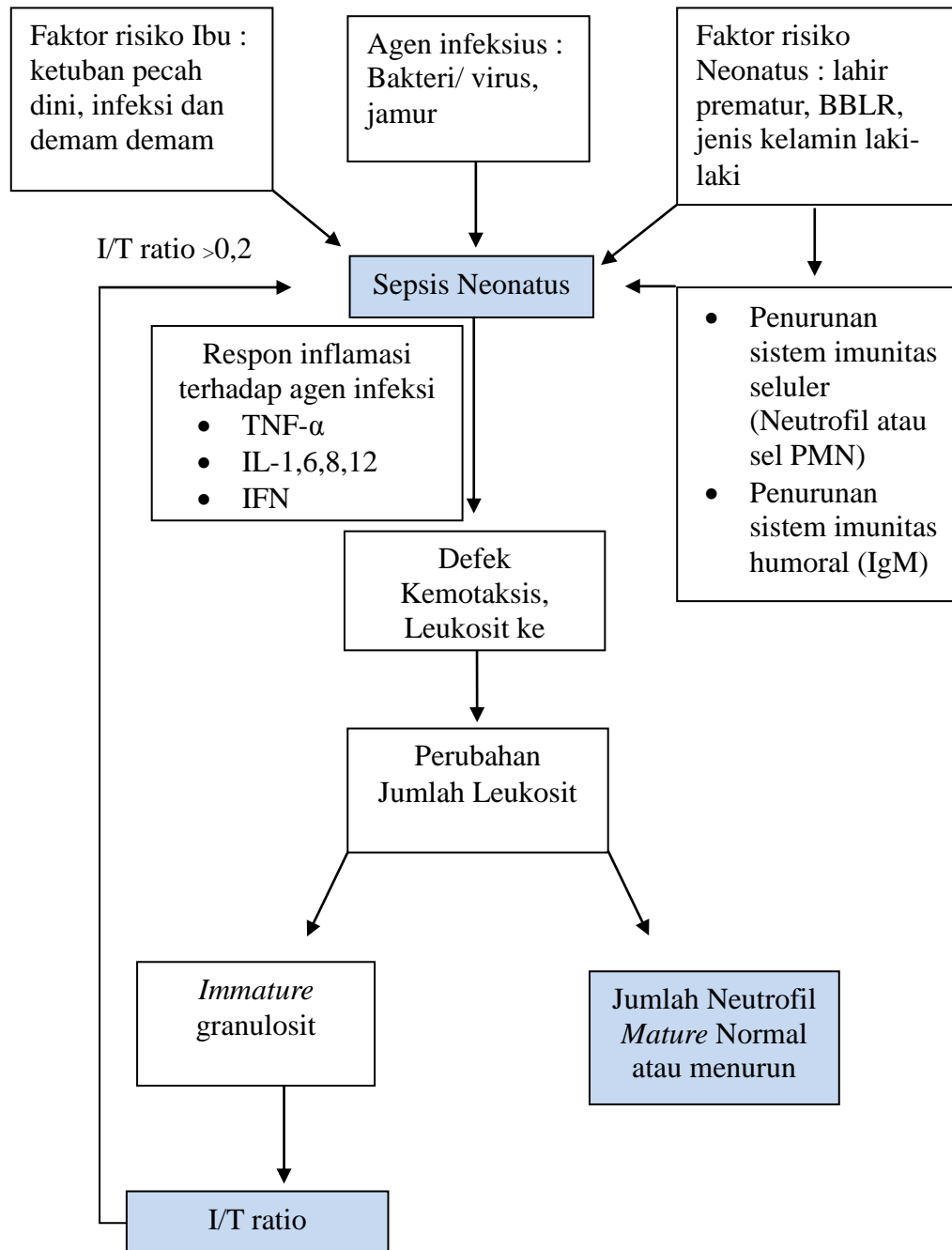
4. Hubungan antara I/T ratio dan jumlah neutrofil

IT rasio merupakan perbandingan antara granulosit imatur dengan neutrofil total pada sediaan hapus darah tepi. Granulosit imatur berupa *metamyelocytes*, *myelocytes*, *promyelocytes* dan *myeloblast* yang biasa dijumpai pada keadaan sepsis, sehingga menyebabkan peningkatan rasio neutrofil *immature* dengan neutrofil total(Darnifayanti *et al*, 2015).

Pemeriksaan IT rasio yaitu dengan menghitung semua bentuk neutrofil immatur pada sediaan hapusan darah tepi dibagikan dengan jumlah total neutrofil baik immatur maupun matur, rasio maksimum yang dapat diterima untuk menyingkirkan diagnosis sepsis pada 24 jam pertama kehidupan adalah 0.16. Pada kebanyakan neonatus IT rasio turun menjadi 0,12 pada 60 jam pertama kehidupan (Jackson *et al*, 2004) .Monroe dkk (1997) yang menggunakan kriteria IT ratio lebih besar dari 0.15 mendapatkan sensitivitas sebesar 89persen dan

spesifisitas sebesar 94 persen (Sankar JM, 2008). Ramaswamy (2006) menggunakan IT ratio > 0.2 memiliki sensitivitas sebesar 93.75 persen dan spesifisitas 85.48 persen (Blauchette V, 2007). Perhitungan perbandingan imatur dan total neutrofil ini dapat dipakai sebagai diagnosis dini sepsis neonatorum dengan biaya murah dan cepat dibandingkan bila harus menunggu hasil kultur darah yang memerlukan waktu yang lama dan biaya yang tidak murah, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas neonatus akibat sepsis (Jackson *et al*, 2004).

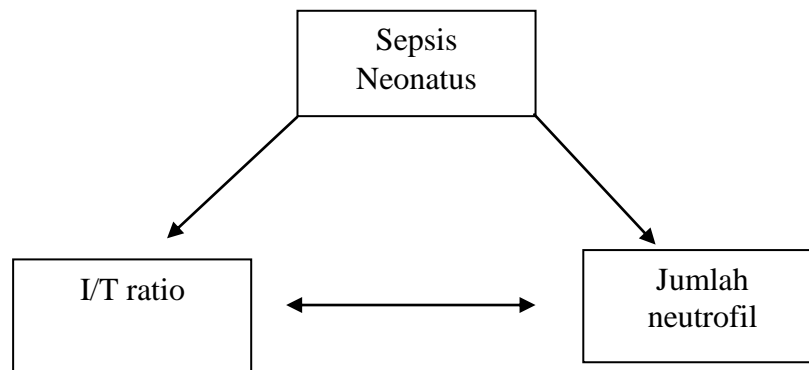
B. Kerangka Teori



Keterangan : yang diteliti



A. Kerangka Konsep



B. Hipotesis

Dari uraian diatas dapat dikemukakan hipotesis bahwa

H₀ : tidak terdapat hubungan bermakna antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil.

H₁ : terdapat hubungan bermakna antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil.