

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. LANDASAN TEORI**

##### **1. Sepsis Neonatus**

###### **a. Definisi**

Neonatus adalah bayi baru lahir yang berusia sampai dengan 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 kurang usia 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. Epidemiologi Sepsis Neonatus**

Insidens sepsis neonatus beragam menurut definisinya, dari satu sampai empat per 1000 kelahiran hidup di negara maju dengan fluktuasi

yang besar sepanjang waktu dan tempat geografis. Angka sepsis neonatus meningkat secara bermakna pada bayi dengan berat badan lahir rendah dan bila ada faktor risiko ibu (obstetrik) atau tanda-tanda korioamnionitis seperti:

- 1) ketuban pecah lama (>18 jam)
- 2) demam intrapartum ibu (>37,5°)
- 3) leukositosis ibu (> 18.000)
- 4) pelunakan uterus
- 5) takikardia janin (> 180 kali/menit)

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

Di Indonesia sendiri, menurut data RSCM/FKUI pada tahun 1975-1980 patogen penyebab sepsis tersering yaitu *Salmonella sp.*, *Klebsiella sp.* Pada tahun 1985-1990 *Pseudomonas Sp.*, *Klebsiella Sp.*, *E. Coli.* Tahun 1995-2003 *Acinetobacter Sp.*, *Enterobacter Sp.*, *Pseudomonas Sp.*, *Serratia Sp.*, *E. Coli* (Aminullah, 2007).

#### **d. 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).

1. EOS (*Early Onset Neonatal*) adalah sepsis yang terjadi dalam 24 jam, atau terjadi dalam 24 jam sampai 6 hari, atau ada juga yang menyatakan terjadi dalam 72 jam,
2. LOS (*Late Onset Neonatal*) adalah sepsis yang terjadi >6 hari atau >72 jam. Selain itu, ada juga istilah *very late onset sepsis*, yaitu *onset* >30 hari.<sup>6</sup>

#### **d. Patofisiologi**

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)  $\alpha$ , 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 intrauterin 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 saat bayi dalam kandungan / pranatal, saat persalinan/ intranatal, atau setelah lahir/ pascanatal. 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. 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).

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).

Manifestasi fisiologis respons terhadap peradangan ditengahi oleh berbagai sitokin proinflamasi, terutama TNF, interleukin-1 (IL-1), dan IL-6 dan oleh hasil samping aktivasi sistem komplemen dan koagulasi. Walaupun penelitian pada bayi baru lahir terbatas, namun nampak bahwa produksi beberapa sitokin menurun, yang konsisten dengan terganggunya respons inflamasi. Namun peningkatan kadar IL-6, TNF, dan faktor pengaktif trombosit telah dilaporkan pada bayi baru lahir yang menderita sepsis neonatorum, dan enterokolitis nekrotikans (NEC). IL-6 nampaknya merupakan sitokin yang paling sering meningkat pada sepsis neonatorum. (Behrman *et al.*, 2000).

Berbagai jenis bakteri, virus, protozoa, dan *mycoplasma* dapat menyerang neonatus. Neonatus imatur, bayi berat lahir sangat rendah yang telah berhasil hidup namun harus dirawat lama di NICU mempunyai risiko berkelanjutan terhadap infeksi ini. Berbagai faktor ibu dan bayi merupakan faktor risiko infeksi neonatal.

Gabungan beberapa faktor risiko ini harus dicurigai sebagai suspek sepsis. Mikroorganisme atau kuman penyebab infeksi dapat mencapai neonatus melalui beberapa cara yaitu:

a. Pada masa antenatal atau sebelum lahir

Pada masa antenatal kuman dari ibu setelah melewati plasenta dan umbilikus masuk ke dalam tubuh bayi melalui sirkulasi darah janin. Penyebab infeksi adalah virus yang dapat menembus plasenta antara lain: virus rubella, herpes, sitomegalo, koksaki, influenza, parotitis. Bakteri yang melalui jalur ini antara lain: malaria, sipilis, dan toksoplasma.

b. Pada masa intranatal atau saat persalinan

Infeksi saat persalinan terjadi karena kuman yang ada pada vagina dan serviks naik mencapai korion dan amnion. Akibatnya terjadi amnionitis dan korionitis, selanjutnya kuman melalui umbilikus masuk ke tubuh bayi. Cara lain yaitu pada saat persalinan, kemudian menyebabkan infeksi pada janin dapat terjadi melalui kulit bayi atau *port de entre*, saat bayi melewati jalan lahir

yang terkontaminasi oleh kuman (misalnya: herpes genitalia, candida albicans, gonorrhoea).

c. Infeksi pascanatal atau sesudah melahirkan

Infeksi yang terjadi sesudah kelahiran umumnya terjadi sesudah kelahiran, terjadi akibat infeksi nasokomial dari lingkungan di luar rahim (misalnya melalui alat-alat penghisap lendir, selang endotrakea, infus, selang nasogastrik, botol minuman atau dot). Perawat atau profesi lain yang ikut menangani bayi, dapat menyebabkan terjadinya infeksi nasokomial. Infeksi juga dapat melalui luka umbilikus.

**f. Manifestasi Klinis**

Gejala klinis neonatus sehat adalah tanpa bugar, menagis keras, reflek hisap bagus, nafas spontan dan teratur, aktif dan gerak simetris, dengan umur kehamilan 37-42 minggu, berat badan 2500-4000 gram dan tidak ada gerakan terdapat kelainan bawaan. (Arkheasi, 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 manifestasi klinis yang mengalami sepsis seperti tabel berikut :

Table 1. Manifestasi klinis sepsis neonatus

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

Sumber : Rudjan L, Amir I (2005).

#### **g. Faktor Resiko**

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 neonatarum mempunyai berbagai macam faktor risiko sepsis meliputi faktor risiko mayor yaitu:

- 1) Ketuban pecah dini (KPD) >18 jam
- 2) Ibu demam intrapartum >38°C
- 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 >37,5°C,
- 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 *et al.*, 2010).

## **2. *Immature to Total Neutrophil (I/T Ratio)***

Jumlah sel batang meningkat secara signifikan di luar kisaran normal pada bayi baru lahir dihubungkan dengan infeksi bakteri. Semua sel batang dan sel kurang matang dari sel-sel batang diklasifikasikan sebagai

neutrofil *immature*. I/T ratio: *Immature* dibagi total jumlah neutrofil, ini dapat dihitung dengan preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel *immature* lebih dari 20% total neutrofil, diduga kuat sebagai sepsis neonatal.

Pemeriksaan ini tidak sulit dan dapat dikerjakan pada rumah sakit atau puskesmas asalakan cara menghitungnya yang benar dengan mempekerjakan tenaga yang terlatih. Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar penghitungan ini dilakukan dengan bantuan auto analyzer CELL DYN RUBY. Rumus yang dipakai adalah % batang ditambah % *immature* granulosit dibagi % total segmen (Yasa, 2014).

Berdasarkan 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% (Mondal *et al.*, 2012).

### **3. Jumlah Trombosit**

Trombosit terbentuk dalam sumsum tulang. Masa hidup trombosit sekitar 7- 10 hari. Sebesar 2/3 dari seluruh trombosit terdapat sirkulasi dan 1/3 nya terdapat limfa. Perubahan trombosit pada sepsis terjadi karena

pelepasan factor pertumbuhan pada sumsum tulang yang memacu produksi trombosit dalam ukuran besar sebagai mekanisme kompensasi. Keterlibatan trombosit dalam patofisiologi sepsis sebagai pertanda yang sering dijumpai adalah trombositopenia. Pada sepsis dapat terjadi aktivasi trombosit secara langsung oleh endotoksin atau sitokin proinflamasi. (Wilar *et al.*, 2010).

Trombosit pada awalnya berada didalam sirkulasi janin pada minggu kelima sampai keenam setelah konsepsi. Pada akhir trimester pertama kehamilan jumlah trombosit janin lebih dari  $150 \times 10^9 \mu\text{L}$  dan selama trimester kedua naik menjadi antara 175 dan  $250 \times 10^9 \mu\text{L}$ . Dengan demikian, jumlah trombosit  $<150 \times 10^9 \mu\text{L}$  disebut sebagai trombositopenia dalam setiap neonatus tanpa memperhatikan usia kehamilan. (Wilar *et al.*, 2010).

Pada bayi baru lahir jumlah trombosit yang kurang dari  $100.000/\mu\text{L}$  jarang ditemukan pada 10 hari pertama kehidupannya. Pada penderita sepsis neonatorum dapat terjadi trombositopenia (jumlah trombosit kurang dari  $100.000/\mu\text{L}$ ), MPV (*mean platelet volume*) dan PDW (*platelet distribution width*) meningkat secara signifikan pada 2-3 hari pertama kehidupan. (Andersen, 2006).

Trombositopenia pada sepsis sering ditemukan, bisa disebabkan oleh antibodi terhadap trombosit atau berhubungan dengan kejadian *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*. *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)* merupakan diagnosis kompleks yang melibatkan komponen pembekuan darah akibat penyakit lain yang mendahuluinya.

Kejadian trombositopenia biasanya menjadi tanda adanya penyakit kritis yang sering digunakan sebagai uji klinis pada terapi sepsis berat sebagai tanda disfungsi organ. Pada penelitian di ICU trombositopenia dinyatakan dengan platelet  $< 100.000/\text{mm}^3$  ( $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ) ditemukan pada 20%-40% pasien. (Pairunan *et al.*, 2016).

Table 4. Konversi dan nilai rujukan anak

JUMLAH TROMBOSIT			
Bahan	Usia	Nilai rujukan	Satuan
Darah EDTA	1-5 Thn	L	217-497
		P	229-553
	6-10 Thn	L	181-521
		P	184-488
	11-15 Thn	L	156-408
		P	154-442
	16-20 Thn	L	140-392
		P	154-386

Sumber : Suryaatmadja, (2014)

#### 4. Hubungan IT Ratio dengan Jumlah Trombosit

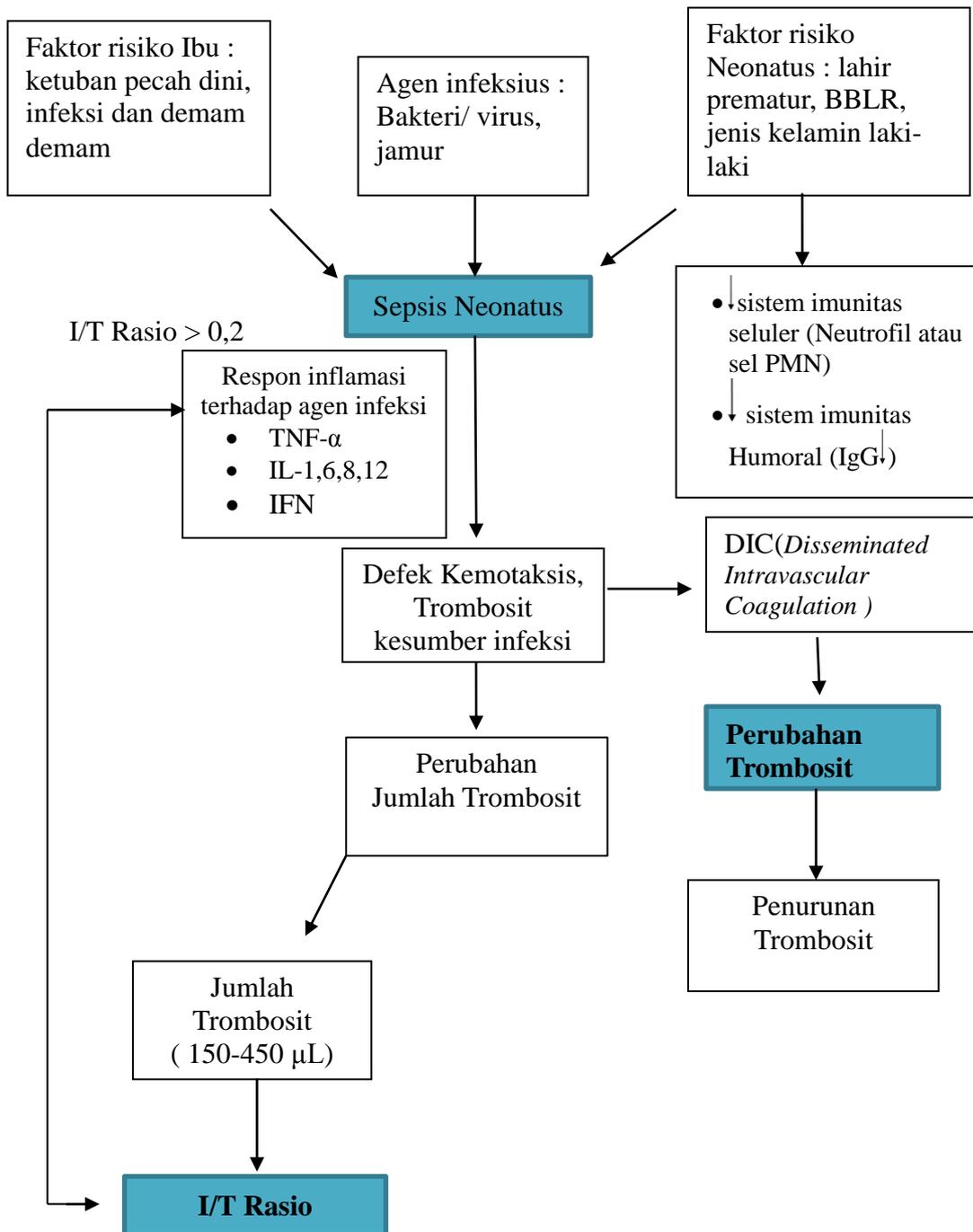
IT rasio merupakan perbandingan antara neutrofil imatur dengan neutrofil total pada sediaan hapus darah tepi. Neutrofil imatur berupa *metamyelocytes*, *myelocytes*, *promyelocytes* dan *myeloblast* yang biasa dijumpai pada keadaan sepsis, sehingga menyebabkan peningkatan rasio neutrofil immatur dengan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

Trombosit terjadi kurang dari 3% pada bayi sehat. Sebaliknya, 10-60% kasus sepsis neonatarum mengalami trombositopenia. Studi lain mengatakan bahwa 90% kasus neonatarum mengalami trombositopeni,

dengan sensitivitas trombosit 42.9% dan spesifitas 87,2%. (Makkar, *et al.*, 2017)

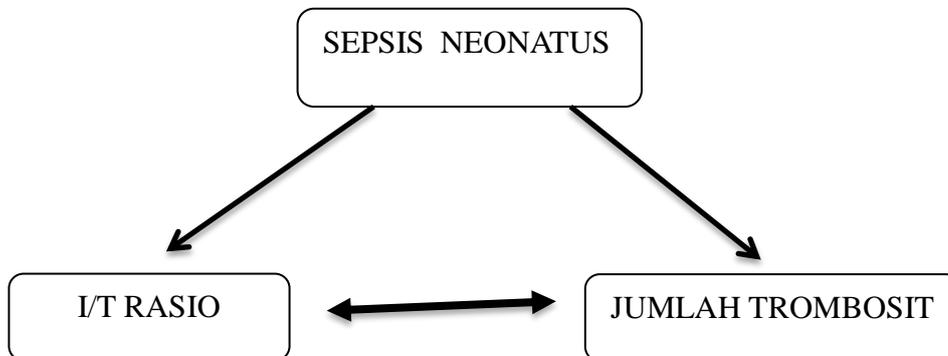
Pemeriksaan I/T ratio yaitu dengan menghitung semua bentuk neutrophil immature pada apusan darah tepi dibagi dengan jumlah total neutrophil baik immature maupun matur, ratio maksimum yang dapat diterima untuk menyingkirkan diagnosis sepsis pada 24 jam pertama kehidupan adalah 0.16. Monroe dkk (1997) yang menggunakan kriteria IT ratio lebih besar dari 0.15 mendapatkan sensitivitas sebesar 89persen dan spesifitas 94persen (Sankar JM, 2008). Ramaswamy (2006) menggunakan IT ratio >0.2 memiliki sensitivitas sebesar 93.75persen dan spesifitas 85.48persen (Blauchette V,2007).

## B. Kerangka Teori



Keterangan : yang diteliti

### C. Kerangka Konsep



### D. HIPOTESIS

Berdasarkan penjelasan diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut.

H0 : Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara I/T ratio dengan jumlah trombosit pada pasien sepsis neonatus.

H1 : Terdapat hubungan yang bermakna antara I/T ratio dengan dengan jumlah trombosit pada pasien sepsis neonatus.