

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Sepsis Neonatus

###### a. Definisi

Neonatus adalah bayi baru lahir yang berusia 0 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 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 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).

### 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**

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 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 faktor (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 faktor* (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 Ig M dan Ig A. Ig M 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:

Tabel 1. Manifestasi klinik sepsis neonatus

<b>Organ tubuh</b>	<b>Manifestasi klinis</b>
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 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<sup>0</sup>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).

#### **g. Biomarker dan pemeriksaan penunjang pada sepsis neonatarum**

Dalam pemeriksaan untuk diagnosis sepsis dapat dilakukan lewat berbagai cara

- 1) 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 *Immatur*. I/T ratio: *granulosit imatur* dibagi total jumlah neutrofil, ini dapat dihitung dari preparat darah tepi. Bila nilai



hitung sel *immatur* lebih dari 20% 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 % batang ditambah % imatur granulosit dibagi % total segmen. (yasa, 2014).

## 2) C-reactive protein

C-reaktive protein (CRP) adalah protein fase akut, merupakan reaksi fisiologi dan metabolik akibat cedera jaringan akut yang etiologi berbeda (trauma, operasi, infeksi, peradangan akut, dll). Protein fase akut ini diproduksi bertujuan untuk menetralkan agen inflamasi dan untuk membantu penyembuhan jaringan luka. C-reaktive protein (CRP) diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap sitokin inflamasi seperti IL-6, dan meningkat diatas 5 mg per liter sekitar 6 jam pertama dan memuncak sekitar 48 jam berikutnya. CRP akan mengaktifkan monosit dan makrofag sehingga menstimulasi produksi sitokin pro – inflamasi seperti Interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Dalam proses pembersihan (clearing), CRP diperkirakan membantu dalam melengkap mengikat sel asing dan rusak. (Yasa, 2014).

## 3) Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) adalah reaktan fase akut yang diproduksi oleh hepatosit dan makrofag yang sudah dipelajari sejak pertengahan 1990an. Konsentrasi serum PCT mulai meningkat 4 jam setelah paparan

bakteri endotoxin, puncaknya 6-8 jam, dan tetap meningkat dalam 24 jam terakhir (Shah dan Padbury, 2014).

## **2. *Immatur to Total Neutrofil Ratio (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 *immatur*. I/T ratio: *Immatur* dibagi total jumlah neutrofil, ini dapat dihitung dengan preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel *immatur* 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 % *granulosit immatur* 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 Leukosit**

Leukosit atau sel darah putih berfungsi untuk membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi dan merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh. Sel darah putih tidak memiliki warna, memiliki inti dan dapat bergerak secara amoeboid dan dapat menembus dinding kapiler/diapedesis. Leukosit terdiri dari neutrofil, basophil, eosinophil, monosit, dan limfosit. (Baratawijaja & Rengganis., 2010)

Leukosit memiliki masa hidup yang tidak lama, pada infeksi akut neutrofil dalam sirkulasi dapat meningkat dengan segera, peningkatan yang terjadi disebabkan oleh migrasi neutrofil yang terjadi pada enam jam pertama ke sirkulasi dari sumsum tulang dan persediaan marginal intravaskuler, untuk memenuhi hal tersebut diperlukan peningkatan produksi neutrofil dalam sumsum tulang (Baratawijaja & Rengganis., 2010).

Jumlah leukosit total mempunyai nilai terbatas. Sepertiga bayi dengan bakterimia mempunyai nilai leukosit normal, terutama pada 48 jam pertama. Sebaliknya kurang dari separuh neonatus dengan kelainan mempunyai jumlah leukosit total yang ternyata normal (Yasa, 2014).

Perubahan prosentase sel darah putih terjadi pada infeksi dan juga terjadi pada bukan infeksi. Monosit pada neonatus lebih tinggi

daripada anak besar maupun orang dewasa. Hanya 2 per 3 neonatus menunjukkan perubahan jumlah neutrophil total pada saat memulai menunjukkan gejala. Pada saat keadaan infeksi dapat ditemukan peningkatan jumlah sel imatur (*shift to the left*) pada kondisi infeksi. Pada beberapa situasi data ini kurang memberikan manfaat untuk mendiagnosis sepsis, dalam arti terdapat sensitivitas yang rendah, namun nilai ramal positif cukup bermakna. (IKA). Pada saat terjadi sepsis jumlah leukosit dapat terjadi (leukositosis ( $>20 \times 10^9/L$ )) atau menurun (leukopenia ( $<5 \times 10^9/L$ )) (Naglaa F. *et al.*, 2012).

Tabel 2. Nilai Rujukan Jumlah Leukosit

Bahan	Usia	Nilai Rujukan	Satuan
Darah EDTA	12 jam	13.000-38.000	/mm <sup>3</sup>
	1 Hari	9.400-34.000	
	1 Minggu	5.000-21.000	
	2 Minggu	5.000-20.000	
	4 Minggu	5.000-19.500	

Sumber: (Suryaatmadja, 2004)

Candice (1997) pada penelitiannya melaporkan hasil bahwa pada kelompok sepsis menunjukkan rata-rata hitung leukosit lebih rendah ( $13.000 \pm 9.400$ ) dibanding kelompok tidak sepsis ( $17.400 \pm 7.000$ ), pada kelompok sepsis juga ditemukan lebih banyak penderita (12 dari 67) dengan leukopenia dibanding kelompok tidak sepsis (0 dari 66). Menurut uji diagnostik leukopenia memiliki sensitivitas sebesar 18 persen (95% CI, 10% sampai 29%) dan spesifisitas sebesar 100% (95% CI, 95% sampai 100%) (Poerwanto, 2001).

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

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)

Neutrofil itu 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 prematur. (Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

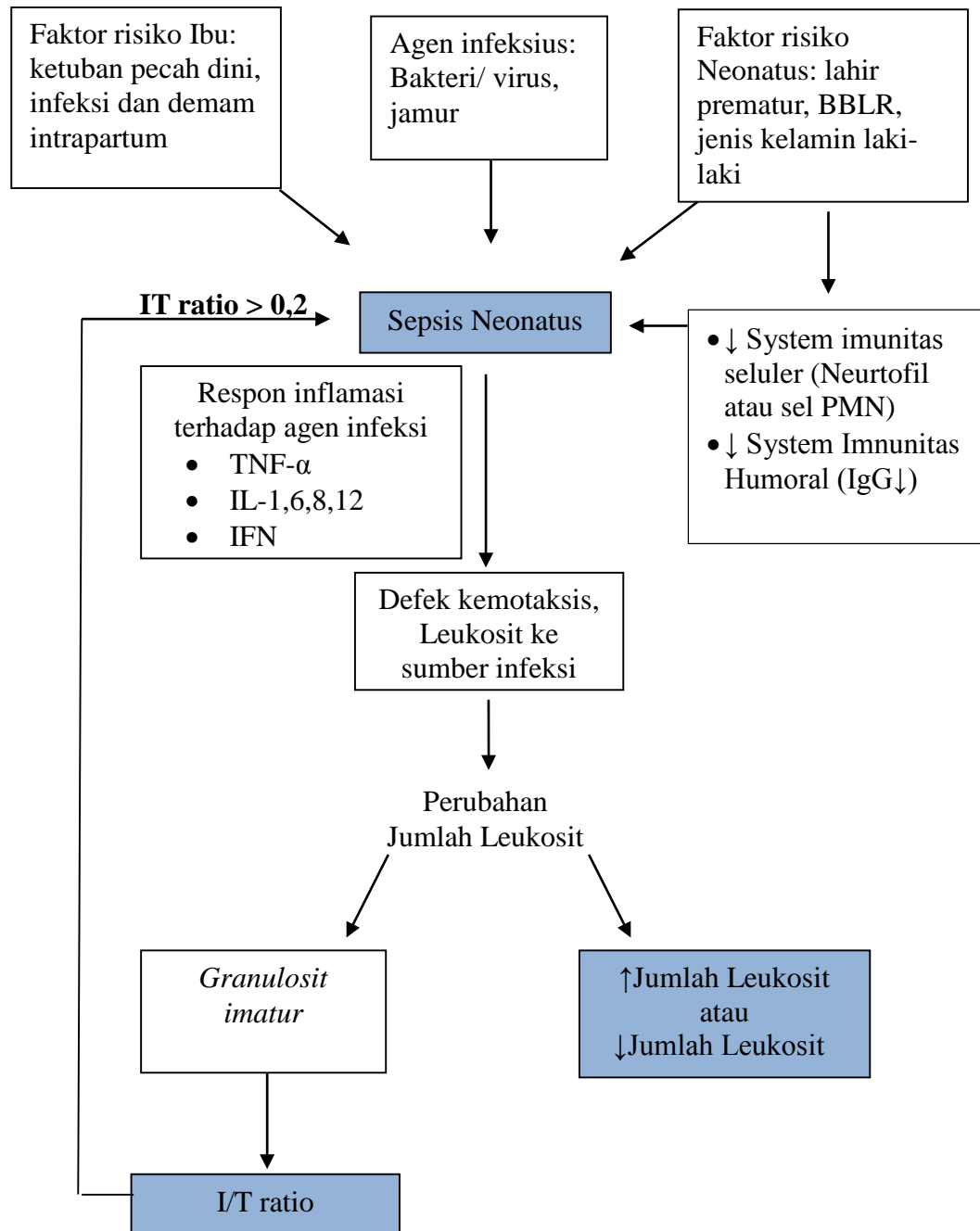
Fungsi fagosit yang belum *matur* dan penurunan dari respon inflamasi dan juga penurunan imunitas yang menyebabkan neonatus rentan terkena sepsis

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Candice (1997) menemukan bahwa jumlah leukosit dan I/T ratio berbeda secara bermakna antara pasien neonatus dengan sepsis dan kelompok yang menjadi kontrol dalam penelitian tersebut, pada pasien neonatal sepsis yang terbukti dengan biakan positif (darah atau LCS), ditemukan bahwa jumlah leukosit lebih rendah dibanding kontrol dimana banyak ditemukan penderita dengan leukopenia, sedangkan I/T ratio pada neonatus dengan sepsis

menunjukkan angka yang lebih tinggi dibandingkan dengan angka yang terdapat pada kelompok kontrol (Poerwanto, 2001).

Pemeriksaan I/T ratio yaitu dengan menghitung semua bentuk neutrophil immatur pada apusan darah tepi dibagi dengan jumlah total neutrophil baik immatur 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 89% dan spesifitas 94%(Sankar JM, 2008). Ramaswamy (2006) menggunakan IT ratio  $>0.2$  memiliki sensitivitas sebesar 93.75% dan spesifitas 85.48% (Blauchette V,2007)

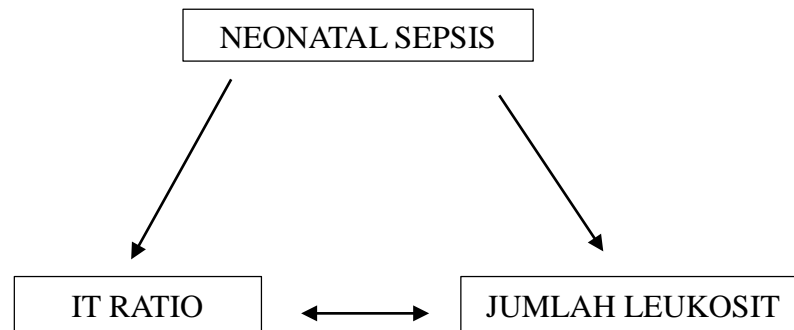
## B. Kerangka Teori



Keterangan: yang diteliti



### C. Kerangka konsep



### D. Hipotesis

Berdasarkan penjelasan diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

H0: Tidak terdapat Hubungan yang bermakna antara IT ratio dengan jumlah leukosit pada pasien neonatus

H1: Terdapat Hubungan yang bermakna antara IT ratio dengan jumlah leukosit pada pasien neonatus