

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 didalam Rahim dan terjadi pematangan organ hamper 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 Conference (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 masa 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 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) 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 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

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 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 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. Limfosit

a. Limfosit pada Sepsis

Limfosit merupakan komponen penting pada respon imun dan berasal dari stem hemopoietik. Sel stem limfoid umum mengalami diferensiasi dan proliferasi untuk menjadi sel B, yang memperantarai imunitas humoral atau imunitas yang diperantarai antibodi dan sel T (diproses dalam timus), yang memperantarai imunitas selular. Limfosit matur adalah sel mononuklear kecil dengan sitoplasma yang sedikit berwarna biru. Sebagian besar limfosit darah perifer (70%) adalah sel T, yang mungkin memiliki

lebih banyak sitoplasma dibandingkan sel B dan dapat mengandung granul. (Mehta dan Hoffbrand, 2006)

Sel limfosit B atau sel B merupakan pemeran utama dalam sistem imun spesifik humoral. Sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Antibodi yang dilepas dapat ditemukan dalam serum. Fungsi utama antibodi ialah pertahanan terhadap infeksi ekstraselular, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya. (Baratawidjaja dan Rengganis, 2014)

Berbeda dengan sel B, sel limfosit T atau sel T terdiri atas beberapa subset sel dengan fungsi yang berlainan yaitu sel CD4⁺ (Th1, Th2), CD8⁺ atau CTL atau Tc dan Ts atau sel Tr atau Th3. (Baratawidjaja dan Rengganis, 2014) Sel T yang sedang berkembang 'dididik' dalam timus hanya untuk bereaksi dengan antigen asing dan untuk mengembangkan toleransi terhadap antigen leukosit manusia (*human leucocyte antigen*, HLA) itu sendiri. (Mehta dan Hoffbrand, 2006) Fungsi utama sistem imun spesifik selular adalah untuk pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraselular, virus, jamur parasit dan keganasan. Sel CD4⁺ mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba. Sel CD8⁺ memusnahkan sel terinfeksi. (Baratawidjaja dan Rengganis, 2014)

Pada proses imunitas terdapat pula sel *Natural Killer* (NK), bagian dari *innate-immunity* yang berkembang dalam sumsum tulang dari *progenitor* sel yang sama dengan limfosit-T dan limfosit-B dan beredar didalam darah. Sel NK lebih besar dibandingkan dengan sel T dan sel B. Sel NK mempunyai granula sitoplasmik yang mengandung protein sitotoksik dan dikenali dengan kemampuannya untuk membunuh jaringan sel tumor *invitro* tertentu tanpa *specific immunization*. Sel NK membunuh sel-sel dengan cara melepaskan granula sitotoksik yang serupa dengan yang terdapat pada

sel T sitotoksik dan mempunyai efek yang sama pula. Namun, berbeda dengan sel T, membunuh sel dengan sel NK dipengaruhi oleh reseptor *germ-line-encoded* yang telah mengenali molekul-molekul pada permukaan sel yang terinfeksi. Sel NK merupakan bagian dari system *innate-immunity* dikarenakan reseptornya yang tidak bervariasi. (Murphy, 2011)

Maturasi limfosit terjadi terutama dalam sumsum tulang untuk sel B dan dalam timus untuk sel T, tetapi juga melibatkan kelenjar getah bening, hati, limpa, dan bagian RES (*Reticulo Endothelial System*) lainnya. Antigen yang diekspresikan pada permukaan suatu sel bereaksi dengan reagen antibodi monoklonal. System tata nama kluster diferensiasi (*cluster of differentiation, CD*) berkembang sebagai suatu cara untuk menggolongkan antigen ini. Limfosit memiliki masa hidup terlama diantara semua leukosit, dan beberapa (misalnya sel B ‘memori’) dapat hidup selama beberapa tahun. (Mehta dan Hoffbrand, 2006)

Pada respons imun spesifik, limfosit naïf asal sumsum tulang atau timus bermigrasi ke organ limfoid sekunder tempat diaktifkan oleh antigen, berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor, sel memori dan beberapa diantaranya bermigrasi ke jaringan. Limfosit naïf efektor dan memori selalu ditemukan di berbagai tempat di seluruh tubuh dan populasi sel tersebut dapat dibedakan dalam beberapa fungsi dan kriteria fenotip. (Baratawidjaja dan Rengganis, 2014)

Pada penelitian terhadap pasien sepsis dewasa terlihat adanya perubahan bermakna pada bagian – bagian limfosit, umumnya pada sel T-*helper*, sel B dan sel *Natural Killer* (NK). Ada indikasi bahwa sel NK memiliki peran penting sebagai komponen dari *innate immune system*. (Zakaria dan Rafaat, 2012)

Respon imun adaptif punya peran yang relevan untuk mengendalikan infeksi bakteri. Imunitas adaptif dikendalikan oleh sel imun bawaan melalui deteksi

mikroorganisme dan memunculkan antigen dengan MHC (*major histocompatibility complex*) class II dan *costimulatory molecules*. Penemuan terkini dari subset-subset limfosit yang dibagi berdasarkan variasi reseptor antigennya dan keterbatasan spesifitas jaringannya menunjukkan adanya kemungkinan hubungan antara aktivasi imun dan pertahanan antibakterial selama sepsis. “*Innate lymphocytes*” yang terbagi berdasarkan variasi kemampuan reseptor antigennya dan sel-sel T mempunyai fenotip memori pada keadaan kehilangan imunisasi secara perlahan. *Innate-like lymphocytes* meliputi sel-sel Natural Killer T (NKT), sel-sel gamma-delta, sel-sel *mucosal-associated invariant T (MAIT)* . Sel-sel MAIT telah tersedia untuk flora gastrointestinal dan bekerja dengan respon imun bawaan untuk merusak infeksi. Bagaimanapun, limfosit T punya peran penting dalam regulasi fagositosis antimikrobal dan aktivitas sitotoksik dari sel respon imun bawaan. Interferon (IFN) gamma dan *granulocyte macrophages colony stimulating factors (GM-CSF)*, yang umumnya diproduksi oleh limfosit T, meningkatkan aktivitas pertahanan selain sitokin-sitokin lain seperti Interleukin (IL)-10 yang mempunyai pengaruh penghambatan. Respon Limfosit B pun mempunyai peran penting dalam respon host pertahanan. Sel B memproduksi sitokin, mempresentasikan antigen pada limfosit T dan mendeferensiasikan ke sel produsen antibodi. Antibodi-antibodi yang terikat pada bakteri meningkatkan kemungkinan opsonisasi bakteri dan membantu fagositosis. Keadaan abnormal karena bakteri menginduksi aktivasi sel T dan sel B yang diikuti dengan peradangan dan kerusakan jaringan dan endotel. (Pablo, Monserrat, Prieto dan Alvarez-mon, 2014)

Disfungsi limfosit darah selama sepsis sudah lama dikenali dengan keadaan limfopenia yang signifikan dan penurunan sel-sel T CD4+, CD8+ dan *natural killer (NK)*. Namun, minat yang diperbarui akhir-akhir ini pada disfungsi limfosit saat sepsis

muncul dari demonstrasi pembelajaran bahwa immunosupresi muncul tidak hanya pada sel darah perifer namun juga dalam organ pasien yang meninggal karena sepsis. (Pablo *et al.*, 2014)

Anergi merupakan mekanisme toleransi dimana limfosit terinaktivasi secara intrinsic fungsional dalam perlawanan antigen, namun limfosit tersebut tetap hidup dalam keadaan hiporesponsif dalam jangka waktu yang panjang. Anergi sel T berhubungan dengan penurunan proliferasi untuk stimulasi mitogen, pergeseran terhadap sekresi sitokin pada profil T_{H2} , peningkatan apoptosis dan peningkatan presentase limfosit Treg $CD4+CD25+$. (Pablo *et al.*, 2014)

Sudah lama diketahui bahwa subset-subset sel T $CD4+$ mempunyai peran penting dalam respon perlawanan mikroba. subset-subset pertama yang dikenali adalah penandaan oleh sel-sel T_{H1} dan T_{H2} berdasarkan produksi selektif 2 sitokin, $IFN-\gamma$ dan IL-4. Sitokin T_{H1} memberikan umpan balik positif pada *antigen presenting cell (APC)*, di sisi lain, sitokin T_{H2} menurunkan respon imun. Teori T_{H1} tersebut sangat berguna dalam memulai mekanisme penggolongan yang meliputi pengurangan pathogen mikroba. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa profil pergeseran sitokin T_{H1} ke T_{H2} diikuti agresi yang parah semisal trauma, luka bakar, henti jantung dan infeksi. (Pablo *et al.*, 2014)

Kurangnya respon pergeseran dari T_{H1} ke T_{H2} diperkirakan meningkatkan angka harapan sembuh pada pasien sepsis. Berkurangnya limfosit T $CD4+$ yang bersirkulasi dan pergeseran ke fenotip T_{H2} mengkarakterisasikan aspek immunosupresi karena sepsis. Keadaan limfopenia yang signifikan tampak pada pasien dengan *septic shock* pada minggu pertama, namun pada minggu kedua nilai absolut dari sirkulasi sel T $CD3+CD4+$ menjadi normal pada pasien yang selamat dari *septic shock*. Kini keberagaman limfosit T_H tidak hanya sekedar profil T_{H1} dan T_{H2} . Penemuan terbaru

mendeskripsikan bahwa subset sel T_H meliputi sel T_{H17} , T_{H19} dan T_{H22} ; sel-sel T_{FH} *follicular helper* dan tipe sel Treg yang berbeda. T_{H17} akhir-akhir ini dikarakterisasikan sebagai subset sel T $CD4^+$ yang dapat memproduksi IL-17 dimana IL-17 memiliki peran besar terkait dengan respon imun adaptif dan bawaan. IL-17 merupakan sitokin proinflamasi yang poten yang menginduksi produksi sitokin, *chemokines*, proinflamsi lainnya dan juga mediator inflamasi lain seperti prostaglandin E2 dan *nitric oxide*. T_{H17} berkontribusi sebagai host pertahanan melawan extracellular bacteria, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumoniae* serta jamur. Pada manusia jumlah limfosit T_{H17} pada hari pertama hingga ke-enam lebih tinggi pada pasien yang selamat dari sepsis disbanding dengan yang tidak selamat. Treg yang merupakan salah satu dari subset sel T yang mempunyai aktivitas immunosupresif yang kuat memiliki peran esensial dalam mengendalikan respon imun adaptif dan bawaan, Treg dapat menurunkan aktivitas efektor yang dimediasi oleh sel T $CD4^+$, sel T $CD8^+$, sel NK, sel dendritic dan sel B. Sirkulasi jumlah sel limfosit Treg pada hari pertama lebih tinggi pada pasien sepsis yang selamat dibandingkan dengan yang tidak selamat. Sel Treg diperkirakan tidak hanya memperlihatkan penanda immunoparalisis yang dapat dipercaya namun juga mempunyai peran penting dalam pathogenesis. Limfosit T $CD8^+$ merupakan sel efektor sitotoksik. Pada pasien yang selamat, limfosit T $CD8^+$ menunjukkan penurunan jumlah pada hari ke 3 *followup*, diikuti dengan pemulihan bertahap namun jumlah limfosit T $CD8^+$ tidak berhasil menjangkau angka normal seperti orang sehat. Yang terpenting, jumlah limfosit T $CD3^+CD8^+$ pada pasien yang selamat menurun secara signifikan disbanding dengan yang tidak selamat. CD45 penting pada differensiasi sel T dan memberi isyarat reseptor antigen. Saat agen-agen inflamasi mengaktivasi non-efektor limfosit T $CD45^{RA^+}CD45^{RO^-}$ seperti saat infeksi bacterial,

CD45RO meningkat dan CD45RA menurun. CD28 merupakan molekul kostimulan yang mempunyai peran kunci dalam meregulasi aktivasi dan menyelamatkan limfosit T. Pasien dengan sepsis yang parah dilaporkan mengalami pengurangan penampakan limfosit T CD28. Perpindahan sirkulasi limfosit T ke nodus limfatikus perifer bergantung pada ekspresi *homing receptor* CD26L. Penurunan ekspresi L-selectin pada sel CD3+CD8+ di pasien dengan *septic shock* dan ini berhubungan dengan prognosis yang lebih baik. Pasien sepsis di ICU menunjukkan jumlah limfosit T CD3+CD8+CD45RA+CD45RO-, dan yang selamat menunjukkan limfosit T CD3+CD8+CD45RA-CD45RO+ yang rendah pada hari ke 3 *follow-up*, berhubungan dengan jumlah limfosit T CD3+CD8+CD28+. Pasien yang selamat juga menunjukkan jumlah limfosit T CD3+CD8+CD62L+ yang rendah. Penemuan ini menunjukkan adanya kemungkinan perpindahan limfosit T CD8+ yang teraktivasi ke nodus limfatikus perifer sebagai mekanisme kontribusi pada keselamatan pasien, dengan kata lain respon jaringan yang tertunda dapat mengartikan kegagalan pada imun sistem pada pasien dengan hasil terburuk. (Pablo *et al.*, 2014)

Sel NK (*Natural Killer*) memiliki efektor aktivitas sitotoksik dan fungsi imunoregulasi seperti produksi sitokin IFN- γ , TNF- α dan GM-CSF. Sel NK kemungkinan terlibat langsung dengan respon antibakterial pada sistem imun bawaan dilihat dari kapasitasnya untuk mengenali gambaran molekular terkait pathogen. Ada kemungkinan bahwa seluruh subset sel NK setara dengan aktivitas antibakterialnya. Pada sepsis, limfopenia juga mempengaruhi sirkulasi sel NK. Penelitian melaporkan bahwa pasien dengan nilai NK yang paling tinggi mempunyai kemampuan paling rendah untuk selamat. Sepsis juga berkaitan dengan aktivasi sel NK. CD69 terinduksi dengan cepat dalam sel NK dan perannya dalam sitotoksik NK telah didemonstrasikan pada manusia. Peningkatan jumlah sel dan presentase dari sel CD3-

CD56+CD69+ pada pasien yang tidak selamat di ICU. Persentase yang lebih tinggi dari ekspresi CD57, penanda umur panjang dan diferensiasi yang tinggi pada sel NK efektor, pada pasien dengan *septic shock* yang meninggal. Pasien yang selamat dari *septic shock* menampilkan kehilangan sel NK lebih banyak dari yang tidak selamat dan ini menunjukkan bahwa pasien dengan *septic shock* memiliki aktivasi sel NK awal dan diferensiasi yang cepat. (Pablo *et al.*, 2014)

Peran limfosit B pada pathogenesis sepsis belum pasti. Belakangan ini diperkirakan bahwa sel B terlibat dalam respon sistem bawaan awal selama eksperimen sepsis bakterial. Suatu penelitian melaporkan bahwa orang dewasa yang membaik dari penyakit pneumococcal invasif menunjukkan adanya defek aktivasi sel B. Penelitian yang lebih baru dari Rauch *et al.* menunjukkan bahwa Respon activator sel B bawaan memiliki peran yang *critical* dalam respon terhadap sepsis, sebagai bukti bahwa mencit yang kekurangan *B-cell-derived GM-CSF* tidak mampu membersihkan bakteri, mendapati respon inflamasi berlebihan dan lebih mudah kalah terhadap infeksi. Jadi, sel B tampaknya memiliki peranan dalam gangguan imun pada sepsis. Beberapa studi menunjukkan bahwa jumlah limfosit berbanding terbalik dengan angka keselamatan. Presentase ekspresi CD95 pada sel B juga ditemukan lebih tinggi dari yang tidak selamat dibandingkan dengan yang selamat.. Pada pasien dengan *septic shock*, angka *CD19+CD69+* tetap normal, namun limfosit B *CD19+CD23+* mengalami penurunan yang sangat jelas. Presentase sirkulasi *CD19+CD23+* yang lebih tinggi berkaitan dengan hasil klinis yang lebih baik pada pasien. CD23 terlibat pada diferensiasi fungsi *regulatory* seperti menambah presentase antigen, meningkatkan diferensiasi sel B, dan pertumbuhannya. Beberapa penulis melaporkan bahwa CD23 terekspresikan pada sel B teraktivasi. CD80 dan CD 86 merupakan molekul yang *critical* pada fungsi presentasi antigen sel B dan antigennya memiliki

peran penting dalam respon sepsis. Presentase yang lebih tinggi pada ekspresi CD86 sel B pada pasien dengan *septic shock*. Pasien yang tidak selamat memiliki angka presentase yang meningkat pada sel B CD19+CD80+ daripada yang selamat dari sepsis. (Pablo *et al.*, 2014)

Berdasarkan Christensen dan Baer (2012) berhubungan dengan limfosit, penurunan dan peningkatan jumlah limfosit berhubungan dengan kejadian *early-onset* sepsis dan berdasarkan penelitian lain oleh Zakaria dan Rafaat (2012), *immunophenotyping* dari subset limfosit berhubungan dengan kejadian sepsis, dimana ditemukan peningkatan yang signifikan pada jumlah absolut dan presentase dari CD19+, CD4+ dan sel NK pada kelompok sepsis dibandingkan dengan yang tidak sepsis, sementara jumlah limfosit, CD3+ dan CD8+ tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

b. Jumlah Limfosit

Limfosit normalnya berkisar 20-40% dari sirkulasi Sel darah Putih. Konsentrasi normal dari limfosit berjumlah sekitar $1.0-4.0 \times 10^9/L$. (Fraser *et. al.*, 2008) Namun pada bayi, jumlah limfosit mempunyai nilai normal pada 20% hingga 70% dari jumlah leukosit. (Suryaatmadja *et. al.*, 2004)

3. Biomarker Sepsis

a. Pemeriksaan Hematologi

Pemeriksaan hematologi meliputi pemeriksaan jumlah sel darah putih, jumlah sel darah merah, hemoglobin, hematokrit, indeks eritrosit, jumlah dan volume trombosit. Pada pemeriksaan jumlah sel darah putih bisa didapatkan jumlah basophil, neutrophil, limfosit, eosinophil dan monosit. Dengan berdasar peningkatan dan penurunan leukosit (leukositosis dan leukopenia), penurunan trombosit (trombositopenia), pemeriksaan hematologi dapat membantu dalam penegakan diagnosis sepsis neonatus (Yasa, 2014)

b. 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 band diklasifikasikan sebagai neutrofil *imatur*. (Yasa, 2014) Neutrofil *immature* adalah fase muda dari neutrofil bands (metamyelosit, myelosit, promyelosit, dan myeloblast). Granulosit muda ini biasanya ditemukan selama infeksi dan septikemia. Ratio *immature* granulosit berbanding total neutrofil (I/T ratio) akan meningkat ketika hitung jenis sel darah putih menunjukkan pergerakan ke arah kiri. Suatu I/T ratio $> 0,2$ diyakini sebagai penanda untuk septikemia pada bayi baru lahir (Darnifayanti *et al*, 2015). I/T Ratio: *Immature* dibagi total jumlah neutrofil, ini dapat dihitung dengan preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel *imatur* 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. Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar penghitungan ini dilakukan dengan bantuan auto analyzer CELL DYN RUBY. Rumus yang dipakai adalah %batang ditambah %imatur granulosit dibagi %total segmen. (Yasa, 2014)

Tabel 2. Sensitivitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif dari I/T ratio pada sepsis neonatal dan kontrol

Test	DS	C	T	Sen (%)	Spec (%)	Acc(%)	PPv(%)	NPV (%)
>0.2	21	02	23					
<0.2	9	28	37	70.0	93.3	81.7	91.3	75.7
Total	30	30						

Ket: DS: *Definite Sepsis*; C: *Control*; T: *Total*; Sen: *Sensitivity*; Spec: *Spesifisitas*; Acc: *Accuracy*; PPV: *Positive Predictive Value*; NPV: *Negative Predictive Value*.

Sumber: Yasa (2014)

Terlihat bahwa penelitian Hossin dan Tahir (Tabel 1); 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, I/T Rasio dapat menjadi alternatif uji diagnostik pada layanan primer apabila biomarker lain belum

dikembangkan. (Yasa, 2014)

c. C-Reactive Protein

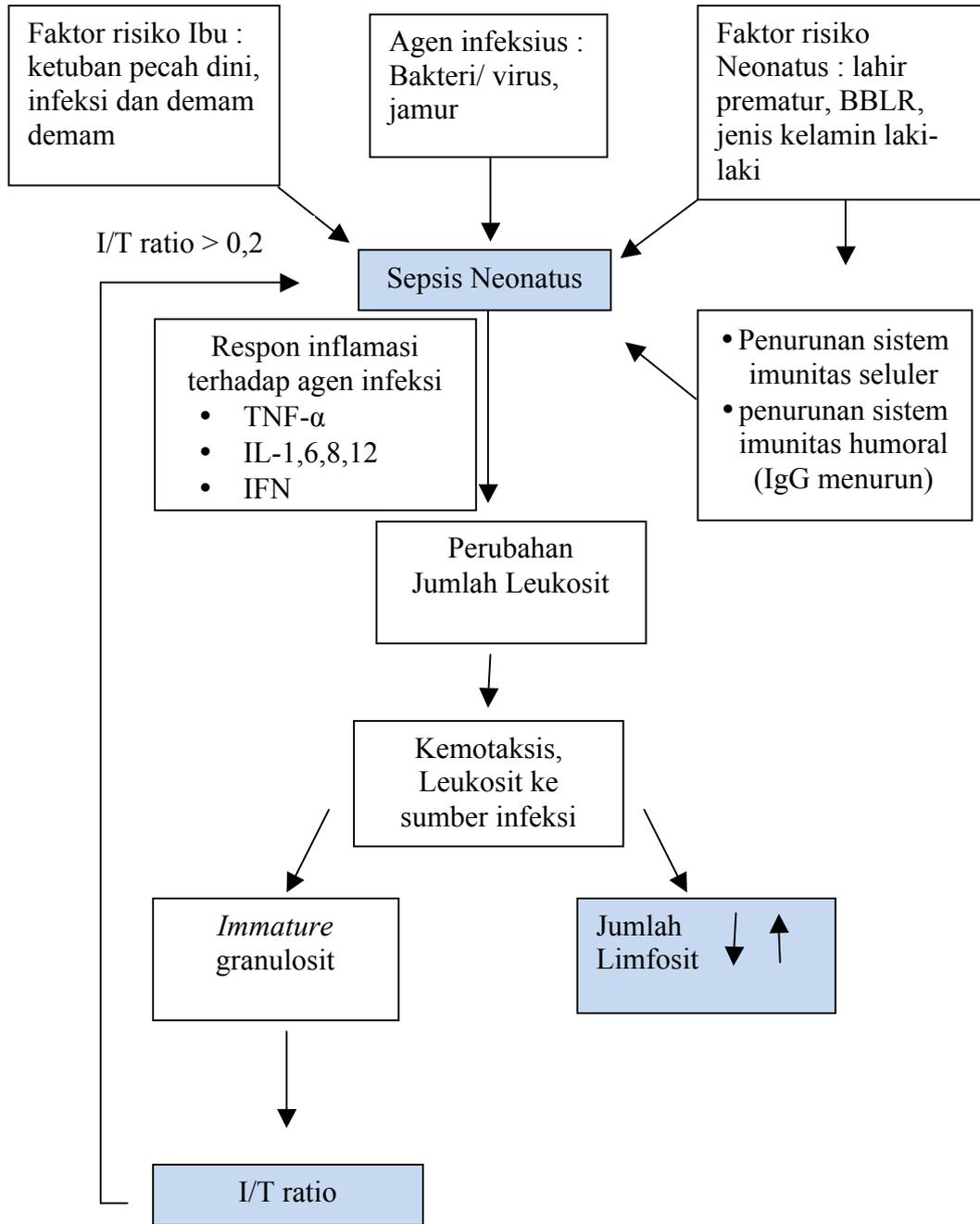
C-reactive protein merupakan protein fase akut, merupakan reaksi fisiologis dan metabolic akibat cedera jaringan akut yang etiologinya berbeda. Protein fase akut ini diproduksi bertujuan untuk menetralsir agen inflamasi dan untuk membantu penyembuhan jaringan luka. (Yasa, 2014)

CRP merupakan penanda peradangan, dan bukan dikhususkan terhadap infeksi. Dengan menggunakan CRP, memungkinkan meningkat dalam berbagai kondisi lain seperti infeksi virus, keganasan dan trauma. Sensitivitas CRP dalam mendiagnosis sepsis berkisar antara 44% sampai dengan 100%, spesifitas berkisar antara 58% sampai dengan 98%, tergantung pada nilai cut-off yang digunakan dan metode penelitian yang dipakai. Nilai CRP tidak meningkat secara signifikan setelah 48 jam timbulnya infeksi. (Yasa, 2014)

d. Procalcitonin

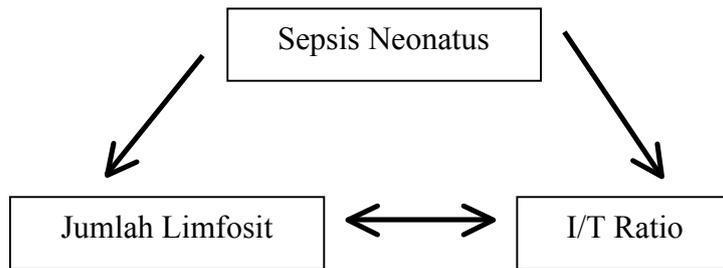
Procalcitonin (PCT) adalah reaktan fase akut yang diproduksi oleh hepatosit dan makrofag yang sudah dipelajari sejak pertengahan 1990an. Konsentrasi serum PCT mulai meningkat 4 jam setelah paparan bakteri endotoxin, puncaknya 6-8 jam, dan tetap meningkat dalam 24 jam terakhir (Shah dan Padbury, 2014).

Kerangka Teori



Keterangan : yang diteliti

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H0 : Tidak terdapat hubungan antara I/T Ratio dengan Jumlah Limfosit pada Sepsis Neonatus

H1: Terdapat hubungan antara I/T Ratio dengan Jumlah Limfosit pada Sepsis Neonatus