

SKRIPSI

Karakteristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit

Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020



OLEH :

INDRA MAHARANI RENDENG

C011181413

Pembimbing

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU PERSYARATAN
PENYELESAIAN PENDIDIKAN SARJANA (S1) KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“Karakteristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin
Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020”**

Hari/Tanggal : Jumat , 4 Maret 2022

Waktu : 08.00 Wita - Selesai

Tempat : Virtual Meeting Zoom

Makassar, 4 Maret 2022

Mengetahui,


Dr. dr. Liong Boy Kurmawan, M.Kes, Sp.PK(K)

NIP. 198407142010121008

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

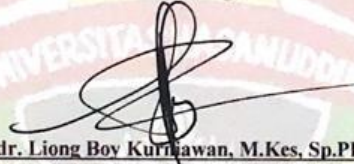
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

“Karateristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020”

Makassar, 4 Maret 2022

Pembimbing,



Dr. dr. Liang Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)

NIP. 198407142010121008

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Karateristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020”

Disusun dan Diajukan Oleh :

Indra Maharani Rendeng

C011181413

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.kes, Sp.PK(K)	Pembimbing	
2	Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes	Penguji 1	
3	Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset, & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP. 19680530 199703 2 0001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Indra Maharani Rendeng
NIM : C011181413
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Sarjana Kedokteran
Judul Skripsi : Karakteristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

UNIVERSITAS HASANUDDIN

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.kes, Sp.PK(K)



Penguji 1 : Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes



Penguji 2 : Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)



Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 4 Maret 2022

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indra Maharani Rendeng
NIM : C011181413
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 4 Maret 2022

Yang menyatakan,



Indra Maharani Rendeng

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas segala berkat dan hikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Karakteristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020”. Skripsi ini disusun dengan tujuan untuk memberikan informasi mengenai hubungan leukosit dengan sepsis neonatorum dan sebagai salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan Prelinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Proses penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak yang selalu membantu penulis dalam menyelesaikan referat ini hingga akhir. Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes yang telah membimbing pembuatan skripsi ini bersama kedua penguji Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, SpPK(K) dan Dr. dr. Yuyun Widyaningsih, Sp.PK(K). Penulis berharap skripsi ini dapat menambah wawasan bagi para mengenai leukosit dan hubungannya dengan sepsis neonatorum. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis berharap mendapatkan kritik dan saran dari pembaca untuk kemajuan bersama.

Makassar, 10 Februari 2022

Indra Maharani Rendeng

ESSAY
FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
DECEMBER 2021

Indra Maharani Rendeng

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes

Leukocyte Characterization in Neonatal Sepsis in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar in 2020

ABSTRACTS

Introduction: Sepsis is organ dysfunction which occur as a consequence of host failure to respond infection. Almost neonates have problem related to sepsis in developing countries. Screening with leukocyte has low predictive value to diagnose infection in neonates but immature neutrophil ratio (I/T) is the most sensitive value. Predictive value of leukocyte has to be evaluated. This study, describe leukocyte characterization in neonatal sepsis in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar in 2020.

Objective: Describe leukocyte characterization in neonatal sepsis in Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar in 2020.

Method: Descriptive study with retrospective design. This analytical descriptive study, focus on leukocyte characterization in neonatal sepsis in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in 2020.

Result: We obtained 60 patient's in NICU Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in 2020 which fulfill inclusion and exclusion criteria. Patient's characteristic which hospitalize was early onset sepsis 81.67%, male 55%, normal leukocyte count 90%, normal neutrophil 45%, normal lymphocyte 51.67%, monocytosis 78.33%, eosinopenia 41.67%, normal basophil 91.67%, and normal I/T ratio 88.33% and alive patients 60%. There is significant difference between leucocyte count in non-survivor and survivor patient ($12.700/\mu\text{L} \pm 8.200 \mu\text{L}$ vs $17.200 \mu\text{L} \pm 10.500 \mu\text{L}$, $p=0,033$).

Conclusion: The most common neonatal sepsis characterization in NICU Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar in 2020 is normal leukocyte count, normal neutrophil, normal lymphocyte, monocytosis, eosinopenia, normal basophil, normal I/T ratio. Mean of leukocyte count in survivor patient is higher than nonsurvivor.

Keywords: I/T ratio, leucocyte, neonatal sepsis, NICU

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
DESEMBER 2021

Indra Maharani Rendeng

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes

Karakteristik Leukosit pada Sepsis Neonatorum di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020

ABSTRAK

Pendahuluan: Sepsis merupakan disfungsi organ yang terjadi sebagai akibat dari kegagalan *host* untuk merespon infeksi tersebut. Sebagian besar bayi baru lahir yang dirawat mempunyai masalah yang berkaitan dengan sepsis di negara berkembang. Skrining menggunakan parameter sel darah putih memiliki tingkat prediktif yang rendah untuk mendiagnosis infeksi pada neonatus tetapi rasio neutrofil imatur terhadap total (I/T) merupakan yang paling sensitif. Nilai prediktif dari jumlah leukosit pun perlu dievaluasi. Penelitian ini membahas karakteristik leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020.

Tujuan: Mengetahui Karakteristik Leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Tahun 2020.

Metode: Penelitian deskriptif dengan desain retrospektif. Penelitian analisis deskriptif ini berorientasi untuk mengetahui karakteristik leukosit pada yang terdiagnosis sepsis neonatorum di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2020.

Hasil: Kami mendapatkan 60 pasien yang dirawat di NICU Rumah Sakit Universitas Hasanuddin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik pasien yang dirawat awitan sepsis dini 81,67%, laki-laki 55%, hitung leukosit normal 90%, neutrofil normal 45%, limfosit normal 51,67%, monositosis 78,33%, eosinopenia 41,67%, basofil normal 91,67%, I/T ratio normal 88,33%, dan pasien hidup 60%. Terdapat perbedaan bermakna jumlah leukosit pada pasien meninggal dibandingkan yang sembuh ($12.700 \mu\text{L} \pm 8.200 \mu\text{L}$ vs $17.200 \mu\text{L} \pm 10.500 \mu\text{L}$, $p=0,033$).

Kesimpulan: Pasien sepsis neonatorum di NICU Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo paling banyak hitung leukosit normal, hitung jenis neutrofil normal, limfosit normal, monositosis, eosinopenia dan basofil normal, I/T ratio normal. Rerata jumlah leukosit pada pasien yang sembuh lebih tinggi dibandingkan yang meninggal.

Kata kunci: I/T ratio, leukosit, NICU, sepsis neonatorum

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA.....	iii
ABSTRACTS	iv
ABSTRAK.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Praktis.....	4
1.4.2 Manfaat Teoritis.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Definisi Sepsis Pada Neonatus.....	6
2.2 Epidemiologi Sepsis Pada Neonatus	8
2.3 Etiologi Sepsis Pada Neonatus.....	10
2.4 Penegakan Diagnosis Sepsis pada Neonatus	14
2.4.1 Gejala Klinis.....	14
2.4.2 Pemeriksaan Laboratorium.....	16
2.5 Patofisiologi Sepsis Pada Neonatus	18
2.6 Terapi Sepsis Pada Neonatus	20
2.7 Leukosit Pada Sepsis Neonatorum.....	23
2.7.1 Fisiologi Leukosit.....	23

2.7.2 Jumlah Leukosit Pada Sepsis Neonatorum.....	27
2.7.3 Ratio I/T Pada Sepsis Neonatorum.....	31
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	
3.1 Kerangka Teori	34
3.2 Kerangka Konsep.....	35
3.3 Definisi Operasional	36
BAB 4. METODE PENELITIAN	
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	40
4.1.1 Lokasi Penelitian.....	40
4.1.2 Waktu Penelitian.....	40
4.1.3 Disiplin Ilmu Terkait	40
4.2 Desain Penelitian	40
4.3 Populasi dan Sampel.....	41
4.3.1 Populasi.....	41
4.3.2 Sampel	41
4.3.3 Cara pengambilan Sampel	41
4.4 Kriteria Sampel	41
4.4.1 Kriteria inklusi	41
4.4.2 Kriteria eksklusi	42
4.5 Instrumen Penelitian	42
4.6 Alur Penelitian	42
4.6.1 Pengumpulan Data.....	42
4.6.2 Pengolahan Data	42
4.6.3 Penyajian Data	43
4.7 Etika Penelitian	43
BAB 5. HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	
A. Karakteristik Awitan Sepsis Neonatorum.....	46
B. Karakteristik Jenis Kelamin Pasien Sepsis Neonatorum.....	46
C. Karakteristik Jumlah Leukosit Pasien Sepsis Neonatorum.....	46

D. Karakteristik Hitung Jenis Leukosit Pasien Sepsis Neonatorum	47
E. Karakteristik I/T Ratio Pasien Sepsis Neonatorum	50
F. Status Kehidupan Pasien Sepsis Neonatorum	50
G. Hubungan Hitung Leukosit, Hitung Jenis Leukosit dan I/T Ratio Pasien Sepsis Neonatorum dengan Status Kehidupan.....	51
BAB 6. PEMBAHASAN	
A. Awitan Sepsis Neonatorum.....	52
B. Jenis Kelamin Pasien Sepsis Neonatorum	56
C. Jumlah Leukosit dan Hitung Leukosit Pasien Sepsis Neonatorum.....	57
D. I/T Ratio Pasien Sepsis Neonatorum	60
E. Status Kehidupan Pasien Sepsis Neonatorum	60
F. Hubungan I/T Ratio dengan Status Pasien Sepsis Neonatorum	61
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	64
B. Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Data sepsis neonatorum di beberapa negara	9
Tabel 2.2.-Mikroorganismen patogen penyebab sepsis pada anak	11
Tabel 2.3. Onset waktu, usia saat infeksi, faktor resiko dan organisme tersering pada sepsis neonatorum	13
Tabel 2.4. Tanda vital yang normal pada neonatus sesuai umur	15
Tabel 2.5. Pilihan kombinasi antibiotik empiris untuk sepsis anak dengan penyebab yang belum diketahui	22
Tabel 2.6. Jenis antibiotika empirik berdasarkan kondisi sepsis dan kemungkinan mikroorganismen penyebab	23
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian	45
Tabel 5.2 Awitan sepsis neonatorum	46
Tabel 5.3 Jenis kelamin pasien sepsis neonatorum	46
Tabel 5.4 Jumlah leukosit pasien sepsis neonatorum	47
Tabel 5.5 Neutrofil pasien sepsis neonatorum	48
Tabel 5.6 Limfosit pasien sepsis neonatorum	48
Tabel 5.7 Monosit pasien sepsis neonatorum	49
Tabel 5.8 Eosinofil pasien sepsis neonatorum	49
Tabel 5.9 Basofil pasien sepsis neonatorum	49
Tabel 5.10 I/T Ratio pasien sepsis neonatorum	50
Tabel 5.11 Status kehidupan pasien sepsis neonatorum	50
Tabel 5.12. Hubungan hitung jenis leukosit dan I/T Ratio pasien sepsis neonatorum dengan status kehidupan (kategorik)	51
Tabel 5.13 Hubungan hitung jenis leukosit dan I/T Ratio pasien sepsis neonatorum dengan status kehidupan (numerik)	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Maturasi neutrofil 32

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Sepsis didefinisikan sebagai adanya disfungsi organ yang terjadi sebagai akibat dari kegagalan host untuk merespon infeksi tersebut (Vincent, 2016). Infeksi yang terjadi pada pasien dapat menyebabkan sepsis yang bersifat fatal dan ditandai terjadinya disfungsi organ yang sulit untuk didiagnosis. Sepsis ini sendiri dapat berakhir dengan kegagalan organ vital yang dikenal sebagai *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) (Fujishima, 2016). Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis yang terdiri dari gejala nonspesifik dan tanda-tanda infeksi disertai dengan bakteremia di 28 hari kehidupan (Herrmann et al, 2008).

Sepsis merupakan kondisi yang masih menjadi masalah kesehatan dunia karena pengobatan serta kriteria diagnosis yang sulit sehingga angka kematiannya cukup tinggi. Sepsis masih merupakan penyebab kematian utama pada masa neonatal walaupun teknik penatalaksanaan dan pelayanan intensif telah maju, tercermin dari insidens global sepsis neonatal yang tetap tinggi, dari 1 –8/1.000 lahir hidup, dan dihubungkan dengan *case fatality rate* berkisar 10–50% (Stoll et al, 2016).

Hampir sebagian besar bayi baru lahir yang dirawat mempunyai masalah yang berkaitan dengan sepsis di negara berkembang. Hal yang sama juga ditemukan di negara maju pada bayi yang dirawat di unit perawatan

intensif bayi baru lahir. Mortalitas yang tinggi ditemukan pula pada bayi baru lahir yang menderita sepsis di samping morbiditas (Effendi & Indrasanto, 2008).

Berdasarkan perkiraan *World Health Organization* (WHO) terdapat 98% dari 5 juta kematian pada neonatal terjadi di negara berkembang. Angka kematian neonatus di Asia Tenggara adalah 39 per 1000 kelahiran hidup bayi baru lahir. Lebih dari dua pertiga kematian itu terjadi pada periode neonatal dini dan 42% kematian neonatal disebabkan infeksi seperti: sepsis, tetanus neonatorum, meningitis, pneumonia, dan diare (Putra, 2012). Penyebab kematian bayi baru lahir 0-6 hari di Indonesia adalah gangguan pernapasan 36,9%, prematuritas 32,4%, sepsis 12%, hipotermi 6,8%, kelainan darah/ikterus 6,6% dan lain-lain berdasarkan hasil Riskesdas 2007. Penyebab kematian bayi 7-28 hari adalah sepsis 20,5%, kelainan kongenital 18,1%, pneumonia 15,4%, prematuritas dan bayi berat lahir rendah (BBLR) 12,8%, dan *respiratory distress syndrome* (RDS) 12,8%. *Case fatality rate* sepsis neonatorum cukup tinggi sekitar 13-50% dari angka kematian bayi baru lahir, hal ini terjadi karena berbagai faktor infeksi pada masa perinatal yang belum dapat dicegah dan ditanggulangi. Masalah yang sering timbul sebagai komplikasi sepsis neonatorum adalah meningitis, kejang, hipotermi, hiperbilirubinemia, gangguan nafas, dan minum (Depkes, 2007).

Beberapa penelitian telah memberikan data mengenai cara untuk mengidentifikasi neonatus yang sepsis. Sebagian besar penelitian ini telah

berfokus pada berbagai tes laboratorium, termasuk jumlah darah putih, reaktan fase akut (protein reaktif C, tingkat sedimentasi eritrosit, sitokin), dan gejala klinis untuk menentukan neonatus dengan risiko tinggi untuk sepsis (Sharma et al, 2018).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa skrining menggunakan parameter sel darah putih memiliki tingkat prediktif yang rendah untuk mendiagnosis infeksi pada neonatus namun pemeriksaan ini lebih baik daripada pemeriksaan trombosit (Newman et al, 2010). Jumlah neutrofil abnormal pada saat onset gejala diamati hanya pada dua pertiga neonatus sehingga jumlah neutrofil tidak memberikan konfirmasi sepsis yang memadai. Penggunaan rasio neutrofil lebih membantu dalam mendiagnosis sepsis neonatorum dibandingkan jumlah leukosit maupun trombosit. Rasio neutrofil imatur terhadap total (I/T) merupakan yang paling sensitif dengan sensitifitas sekitar 60-90% pada penelitian sebelumnya (Sharma et al, 2018; Hornik et al, 2012).

Untuk Indonesia sendiri, pemeriksaan penunjang sepsis khususnya di fasilitas kesehatan primer masih terbatas dan hanya pemeriksaan darah rutin yang dapat digunakan oleh dokter puskesmas dalam mendukung diagnosis. Nilai prediktif dari jumlah leukosit pun perlu dievaluasi. Oleh sebab itu peneliti ingin mengetahui lebih lanjut bagaimana karakteristik leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana karakteristik jumlah leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020 ?
- b. Bagaimana karakteristik I/T ratio pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui karakteristik leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui karakteristik jumlah leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020
- b. Mengetahui karakteristik I/T ratio pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar tahun 2020

1.4 Manfaat Penelitian

2.4.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai informasi bagi para praktisi kesehatan mengenai karakteristik leukosit pada sepsis neonatorum di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo sekaligus membantu praktisi dalam mendiagnosis, penatalaksanaan dan pencegahan dini.

2.4.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai tambahan ilmu, kompetensi dan pengalaman yang berguna bagi peneliti dalam melakukan penelitian kesehatan pada umumnya, dan terkait karakteristik leukosit pada sepsis neonatorum.
2. Sebagai acuan bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang ingin melakukan penelitian karakteristik leukosit pada sepsis neonatorum.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Sepsis pada Neonatus

Definisi kasus sangat penting untuk memahami epidemiologi (insiden, prevalensi) dan dampak (hasil jangka pendek dan jangka panjang, mortalitas) penyakit apa pun. Definisi dari suatu penyakit juga sangat penting untuk pemilihan pasien untuk uji klinis yang akan diperiksa metode pengujian diagnostik dan prognostik serta pengaruh intervensi terhadap dampak penyakit. Definisi suatu penyakit berguna untuk pendidikan (ahli epidemiologi, ilmuwan, dan penyedia) serta untuk mengukur hasil rumah sakit dan kualitas perawatan pasien. Belum adanya kriteria definitif yang diterima untuk sepsis pada neonatus, dan terutama pada bayi prematur, membuat implementasi studi di masa depan dan interpretasi hasil mereka sulit atau bahkan tidak mungkin untuk organisasi, pusat, dan peneliti yang menggunakan kriteria berbeda (James, 2016).

Terdapat heterogenitas yang besar di antara studi mengenai definisi kasus sepsis neonatal. Terdapatnya kultur darah yang positif secara historis merupakan baku emas untuk adanya sepsis neonatal (Wynn et al, 2014). Kesimpulan ini memerlukan setidaknya 2 asumsi:

- 1) bayi tidak akan dievaluasi untuk sepsis (diambil dan dikirim kultur darah) jika tidak ada tanda-tanda klinis yang mewakili sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS),

2) bakteri yang diisolasi tidak mewakili kontaminasi.

Presentasi tanda klinis abnormal yang persisten atau penanda inflamasi untuk mendukung keberadaan SIRS/sepsis seringkali tidak dicatat atau dimasukkan (Wynn et al, 2014). Dalam sebuah penelitian terhadap 2.416 berat lahir sangat rendah, bayi prematur (BBLSR, <1.500 gram saat lahir, usia kehamilan rata-rata <29 minggu saat lahir) dengan fitur klinis dan laboratorium yang kompatibel dengan sepsis onset lambat, sebagian besar bayi yang tidak terbukti sepsis (Fanaroff, 2015). Tiga belas tanda klinis dan laboratorium yang dilaporkan dalam penelitian tersebut memiliki median PPV sebesar 16,8% dan PPV maksimum dari setiap tanda klinis atau laboratorium sebesar 31,3% (hipotensi neonatal). Data ini menunjukkan bahwa kebanyakan kasus memiliki tanda klinis individu yang tidak terkait dengan hasil kultur darah yang positif. Dalam penelitian tersebut, onset akut dan 3 tanda (klinis dan / atau laboratorium) dikaitkan dengan sensitivitas yang sedang yakni 61,5% dan spesifisitas 76,2% untuk kultur darah positif (Modi et al, 2009).

Mayoritas evaluasi sepsis yang menggunakan tanda-tanda klinis dikaitkan dengan hasil kultur darah negatif. Hornik et al (2012) melaporkan bahwa dari 164.744 kultur darah yang diperoleh dari 99.796 bayi BBLR dengan suspek LOS, hanya 8,9% yang positif. Data ini sangat menyarankan untuk tidak menunggu baku emas sebagai pengambilan diagnosis (Benitz et al, 2015).

Untuk Indonesia, definisi sepsis pada neonatus mengacu pada pada definisi IDAI yakni sepsis neonatal adalah sindrom klinik penyakit

sistemik, disertai bakteremia yang terjadi pada bayi dalam satu bulan pertama kehidupan (Wulandari et al, 2018).

2.2 Epidemiologi sepsis pada neonatus

Epidemiologi sepsis neonatorum bervariasi dari setiap penelitiannya karena perbedaan jangka waktu, populasi dan kriteria diagnostik. Tingkat sepsis pada bayi yang lahir di rumah sakit mana pun bervariasi sesuai dengan standar ekonomi, ketersediaan perawatan pranatal, dan variasi faktor risiko perinatal. Tingkat sepsis neonatal adalah 2-4 per 1000 kelahiran hidup sejak 1980 di AS, dengan perkiraan secara global 1–8 per 1000 kelahiran hidup; prevalensi yang lebih tinggi dilaporkan di negara berkembang. Berat badan lahir rendah dan jenis kelamin laki-laki dikaitkan dengan tingkat sepsis yang lebih tinggi. Saat ini, di negara maju sebagian besar sepsis neonatal terjadi pada bayi prematur. (Polin et al, 2012)

Data terbaru dari literature review yang dilakukan Fleischmann (2018) dan kawan – kawan menampilkan data sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1

Tabel 2. 1. Data sepsis neonatorum di beberapa negara (Fleischmann et al, 2018)

	Negara	Tahun	Jumlah Kelahiran	Jumlah kasus sepsis neonatorum	Insidens per 100.000 kelahiran
Harman et al	Amerika	1995	628 651	2767	450
		2000	629 237	4932	537
		2005	616 527	8981	970
Shin et al	Korea Selatan	1997	7720	353	4520
		1998	7986	309	3870
		1995	8012	206	2570
Watson et al	USA	1995	899.000	4643	516
Turner et al	Thailand and Myanmar	2009- 2012	4173	187	4480
Niswade et al	India	2006	1087	5	560
Bang et al	India	1995	763	130	17.000
Swarnkar and Swarnkar	India	2008- 2010	3574	72	2015
Bartlett et al	Guatemala	1988	329	16	4864

Infeksi neonatal biasanya diklasifikasikan menurut waktu dan onset sehingga dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori:

- (i) infeksi bawaan, didapat dalam rahim melalui transmisi vertikal dengan onset sebelum lahir;

- (ii) infeksi neonatal awitan dini, yang didapat melalui transmisi vertikal pada periode perinatal, baik sesaat sebelum atau selama proses kelahiran; dan
- (iii) infeksi neonatal awitan lambat, yang didapat melalui penularan horizontal di kamar bayi (Polin et al, 2012).

Terdapat perbedaan pendapat mengenai usia yang tepat untuk membedakan antara infeksi awitan dini awal dan lambat; kisarannya adalah usia 2-7 hari. Ada yang menyatakan bahwa EOS adalah sepsis yang terjadi dalam 24 jam, atau terjadi dalam 24 jam sampai 6 hari, atau ada juga yang menyatakan terjadi dalam 72 jam, sedangkan LOS adalah sepsis yang terjadi >6 hari atau >72 jam. Selain itu, ada juga istilah *very late onset sepsis*, yaitu *onset* >30 hari. Jangka waktu yang tepat yang didefinisikan sebagai infeksi awal tidak terlalu penting, karena 80-90% infeksi pada minggu pertama kehidupan dimulai pada 2 hari pertama kehidupan (Polin et al, 2012).

2.3 Etiologi Sepsis pada neonatus

Sepsis disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi (Watson & Carcillo, 2005; Vincent et al, 2013). Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit (Watson & Carcillo, 2005). Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ

tersering yang merupakan infeksi primer, adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor (Deutschman & Tracey, 2014; Jui et al, 2011). Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (Tabel 2)

Tabel 2.2.-Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai populasi (Latief et al, 2016)

Populasi	Jenis bakteri
Bayi dan anak di komunitas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumonia</i> (penyebab utama infeksi bakterial invasif) • <i>Neisseria meningitidis</i>, • <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Streptococcus</i> grup A (pada anak sehat) • <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B • <i>Bordetella pertussis</i> (pada bayi sebelum vaksinasi lengkap)
Bayi dan anak di rumah sakit	<ul style="list-style-type: none"> • Sesuai pola kuman di rumah sakit • <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (akibat kateter vaskular) • <i>Methicilin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) • Organisme gram negatif : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>E.Coli</i> dan <i>Acinetobacter sp</i>

Asplenia fungsional/ asplenik	<ul style="list-style-type: none">• Sepsis Salmonella (Salmonella, osteomyelitis pada penyakit <i>sickle cell</i>)• Organisme berkapsul : <i>Streptococcus pneumonia</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>
--	--

Shaha et al mengungkapkan bahwa terdapat perbedaan jenis bakteri yang menginfeksi berdasarkan onset waktu. Faktor resiko yang menjadi penyebab infeksi juga berbeda berdasarkan onset waktu ini. Hal ini dirangkum pada tabel 3.

Tabel 2.3. Onset waktu, usia saat infeksi, faktor resiko dan organisme tersering pada sepsis neonatorum (Shaha et al, 2012)

Onset waktu	Usia saat infeksi	Transmisi infeksi	Faktor resiko	Organisme tersering
Prenatal	Sebelum kelahiran hingga kelahiran	Transplasental atau <i>ascending</i>	Infeksi ibu, biasanya infeksi primer berkepanjangan ketuban pecah dini	<ul style="list-style-type: none"> • Sitomegalovirus • Sifilis • <i>Toxoplasma gondii</i> • Flora vagina ibu • HIV
Awitan dini	Kelahiran hingga 2-5 hari pasca kelahiran	flora maternal yang ditularkan pada peripartum	<ul style="list-style-type: none"> • Ketuban pecah dini yang berkepanjangan • Prematuritas • Persalinan septik atau traumatis • Anoksia janin • Jenis kelamin laki-laki • Infeksi ibu (terutama urogenital) • Kemiskinan ibu, preeklamsia, penyakit jantung, diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Streptococcus</i> grup B. • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Enterococcus spp.</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • Basil Gram negatif enterik lainnya
Awitan lambat	2-5 hari hingga 30 hari	Nosokomial	<ul style="list-style-type: none"> • Kateter intravaskular • Intubasi endotrakeal • Alat bantu ventilasi • Pembedahan (termasuk enterokolitis nekrotikans) • Kontak dengan tangan tenaga medis • Kontak dengan peralatan yang terkontaminasi 	<ul style="list-style-type: none"> • Yang menyebabkan sepsis onset dini • <i>Staphylococcus aureus</i> • Stafilokokus koagulase-negatif • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Candida spp.</i>
Awitan sangat lambat	>30 hari	nosokomial	<ul style="list-style-type: none"> • Perangkat intravaskular yang ada • Prematuritas yang ekstrim • Displasia 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Coagulase-negative</i>

bronkopulmonalis	<i>staphylococci</i>
• Sindrom usus pendek	• <i>Pseudomonas</i>
• Malformasi kongenital kompleks	<i>aeruginosa</i>
• Terapi antibakteri spektrum luas sebelumnya	• <i>Candida spp</i>
	• <i>Resistant Gram-negative bacilli</i>

2.4 Penegakan Diagnosis Sepsis Pada Neonatus

2.4.1 Gejala Klinis

Tabel 4 di bawah ini menampilkan nilai-nilai normal tanda vital seorang bayi tergantung pada usianya. Namun, nilai tersebut tidak hanya bervariasi menurut usia, tetapi juga berubah seiring dengan berat badan neonatus. Pada tahun 2008, konsensus hemodinamik menggambarkan nilai tekanan darah rata-rata yang berbeda (*Mean Blood Pressure*) untuk anak-anak antara usia 1 sampai 3 hari, berat badan dan usia gestasi. Neonatus dengan berat badan lahir sangat rendah dengan usia gestasi 28-33 minggu memiliki nilai MBP normal >30 mmHg dan BBLR dengan usia gestasi 34-37 minggu memiliki nilai normal >35 mmHg. Neonatus yang cukup bulan dan berat badan normal memiliki nilai normal >40 mmHg (Silveira et al, 2010). Gambaran klinis anak yang baru lahir bisa sangat sulit untuk diidentifikasi sehingga sulit untuk mendiagnosis sepsis. Presentasi klinis dapat bervariasi antara bayi prematur, cukup bulan, berat lahir rendah dan jenis patogen yang terlibat. Suhu tubuh cenderung berfluktuasi dan dapat menjadi tinggi, rendah, atau bahkan normal, sehingga sulit digunakan untuk mendeteksi diagnosis. Sepsis menjadi penyakit sistemik dapat menyebabkan gejala sistem organ apa pun. Menentukan sistem yang terpengaruh juga

terbukti sangat bermanfaat untuk melokalkan kemungkinan sumber dan kemungkinan patogen (Klobu, 2017).

Tabel 2.4. Tanda vital yang normal pada neonatus sesuai umur (Klobu, 2017).

Usia	Denyut jantung (kali per menit)	Frekuensi nafas	Tekanan darah sistol (mmHg)
0 – 7 hari	100- 180	>50	<65
7 - 28 hari	100-180	>40	<75
1 bulan – 12 bulan	90-180	>34	<100

Perubahan pada aktivitas bayi baru lahir, fontanel cekung atau menonjol, denyut femoralis berkurang dan kejang menunjukkan keterlibatan sistem saraf. Mual, muntah, dan distended abdomen dapat mengarahkan etiologi yang berasal dari gastrointestinal. Perubahan kulit yang terjadi juga menjadi salah satu kunci dalam mendiagnosis sepsis. Petekie pada kulit dan mukosa, impetigo, selulitis, infeksi kulit dalam lainnya dapat ditemukan pada pasien sepsis. Gejala umum seperti asidosis metabolik, ikterus, hipoglikemia, hiperglikemia disebabkan perubahan metabolisme pada neonatus (Cortese et al, 2016).

2.4.2 Pemeriksaan Laboratorium

Analisis laboratorium telah menjadi bagian penting dalam pengambilan keputusan sebagai bagian dari proses diagnostik. Hal ini telah menjadi area perdebatan dan penelitian yang sedang berlangsung. Hasil yang tidak seragam dan alat diagnostik tunggal yang sempurna belum ditemukan. Penanda terbaik mutlak untuk mendiagnosis harus mengandung sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif (Ganesan et al, 2016). Dengan mempertimbangkan hal ini, ada banyak penanda diagnostik berbeda yang diteliti yang dapat digunakan dalam kombinasi untuk membantu diagnosis.

Standar emas untuk diagnosis pasti yakni kultur darah. Namun, ada banyak masalah dengan pengujian ini yang mengurangi nilainya. Kultur darah bisa memakan waktu selama 48-72 jam menjadikannya alat yang tidak dapat diandalkan dalam menentukan apakah perawatan diperlukan di jam kritis setelah penyakit dimulai. Kultur darah ini juga tidak memiliki nilai prediksi positif yang tinggi dengan kurang dari 50% kasus positif. Dalam kasus yang dicurigai sepsis, kultur darah harus dilakukan sebelum terapi antibiotik dimulai. Hasil kultur kemudian harus memandu pengobatan lebih lanjut untuk penggunaan antibiotik spektrum yang lebih sempit, penilaian lebih lanjut atau penghentian pengobatan (Dessi et al, 2014).

Tes darah rutin dilakukan untuk hampir semua penyakit termasuk sepsis neonatorum. Penggunaan darah rutin menjadi meningkat sebagai skrining neonatus dengan dugaan kasus sepsis. Menurut sebuah penelitian yang diterbitkan pada tahun 1998 oleh Rodwell et al, sistem penilaian hematologi dikembangkan untuk membantu dalam diagnosis dini dan pengobatan sepsis neonatorum. Rasio neutrofil belum

matang terhadap total (I/T), rasio neutrofil belum matang hingga matang (I/M), jumlah total leukosit polimorfonuklear (PMN), jumlah PMN imatur, perubahan degeneratif pada PMN dan jumlah trombosit merupakan parameter yang dapat menjadi penilaian. Masing-masing parameter berkontribusi satu poin dalam skor keseluruhan. Skor >2 menunjukkan peningkatan kemungkinan sepsis, sedangkan skor ≤ 2 akan menunjukkan hampir pasti tidak adanya sepsis. Sistem ini menjadi ideal jika memprediksi sepsis dengan akurasi tinggi. Namun, sistem penilaian ini memiliki nilai prediksi positif yang lemah dan sensitivitas dan spesifisitas yang tidak konsisten membuatnya tidak dapat diandalkan sebagai indikator mutlak untuk pengobatan dan diagnosis. Tingkat neutrofil pada anak sangat bervariasi tergantung pada usia kehamilan, berat lahir, usia dalam hitungan jam dan berbagai ibu lainnya, faktor intrapartum dan perinatal (Klobu, 2017). Hasil darah secara keseluruhan cenderung memiliki nilai prediksi negatif yang tinggi tetapi nilai prediksi positif yang buruk (Simosens et al, 2014). Penanda biologis juga menjadi penanda yang paling banyak diteliti untuk menemukan tes diagnostik yang sempurna. Dua protein fase akut, *C-reactive protein* (CRP) dan *procalcitonin* (PCT), merupakan marker yang banyak dikembangkan. (Simosens et al, 2014)

CRP adalah peptida yang disintesis di hati sebagai respons terhadap infeksi atau proses inflamasi. Tingkatannya naik dalam 6 hingga 8 jam pertama dan memuncak pada jam ke-24. Dengan waktu paruh 24-48 jam, CRP memiliki nilai prediksi terbaik dengan pengukuran serial jika dibandingkan dengan pengukuran tunggal. Kadar PCT dalam darah meningkat dalam 2-4 jam setelah terpapar dan dapat mencapai

puncaknya antara 6-8 jam. PCT merupakan peptida yang diproduksi di sel hati dan monosit dengan waktu paruh sekitar 24 jam. Nilai normalnya pada neonatus yang lebih muda dari 72 jam biasanya $<0,1$ ng / liter. Akan tetapi, ada peningkatan fisiologis normal yang terjadi dalam 24 jam pertama setelah kelahiran, yang mungkin mengakibatkan kebingungan selama interpretasi hasil. Kadar PCT cenderung meningkat karena infeksi bakteri dan cenderung menurun sebagai respons terhadap pengobatan. Studi yang menjanjikan telah menunjukkan level PCT dapat digunakan dan semakin banyak digunakan dalam panduan terapi sepsis (Ganesan et al, 2016).

2.5 Patofisiologi Sepsis

Infeksi diawali oleh invasi lokal mikroorganisme ke dalam tubuh makhluk hidup. Ketika sistem kekebalan tubuh sehat dan kuantitas serta virulensi mikroorganisme yang terlibat berada di bawah batas yang masih bisa ditolerir maka infeksi tersebut diikuti dengan kesembuhan secara spontan. Namun, jika mikroorganisme dapat melawan sistem imunologi tubuh maka terjadi penyebaran mikroorganisme tersebut hingga ke jaringan atau organ yang jauh secara hematogen. Tubuh mulai menghasilkan mediator inflamasi sebagai respon invasi mikroorganisme yang akan diikuti munculnya tanda dan gejala, seperti demam ataupun hipotermia, takikardia, takipnea, dan peningkatan ataupun penurunan jumlah sel darah putih. Semua tanda dan gejala tersebut merupakan komponen penting dari kriteria SIRS. (Schaefer L, 2014).

Zat-zat yang berasal dari patogen yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), terutama lipopolisakarida (LPS), telah terbukti

menginduksi kondisi sepsis secara *in vivo* dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh secara *in vitro* (Hayashi et al, 2011) . Jaringan yang rusak juga melepaskan sitokin – sitokin seperti *high-mobility group box 1* (HMGB-1) dan histon, yang mengisyaratkan adanya kerusakan atau dikenal sebagai *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) (Schaefer L, 2014). Dalam keadaan sepsis, PAMP dan DAMP mengikat secara spesifik protein pada permukaan sel maupun dalam sitosol yang disebut pola pengenalan reseptor yang terletak pada monosit/makrofag, sel endotel vaskular, dan semua sel stroma yang dapat memicu aktivasi kaskade intraseluler. Sel-sel yang teraktivasi juga melepaskan berbagai mediator humoral, terutama sitokin, yang dapat mempercepat peradangan lokal maupun sistemik (Opitz et al, 2010).

Sitokin yang dihasilkan terbagi atas 2 yakni sebagai pro-inflamasi dan anti-inflamasi, dimana terdapat perbedaan jumlah yang dihasilkannya pada fase tertentu. Sitokin pro-inflamasi memainkan peran utama dalam menginduksi peradangan sistemik dan kerusakan organ sistemik. *Tumor necrosis factor alpha* (TNF α) dan interleukin 1 beta (IL-1 β) terdeteksi dalam darah pasien dengan sepsis dan diketahui menyebabkan kondisi seperti syok septik ketika diberikan kepada hewan secara *in vivo*. Sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1, interferon gamma (IFN- γ) bekerja membantu sel dalam menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Dengan demikian, proses eliminasi lebih efektif, sekaligus memicu pelepasan sitokin anti inflamasi, seperti interleukin-1 *receptor antagonist* (IL-1 ra), IL-4, dan IL-10 (Fujishima , 2016)

Sebaliknya sitokin anti inflamasi berperan menghentikan proses inflamasi dengan memodulasi, koordinasi, atau represi terhadap respon yang berlebihan (mekanisme umpan balik). Sitokin pro-inflamasi juga berperan dalam pelepasan nitrogen monoksida (*nitric oxide*, NO) yang penting dalam eliminasi patogen, tetapi efek NO lainnya adalah vasodilatasi vaskuler. Pada keadaan sepsis, produksi NO yang berlebih menyebabkan dilatasi pembuluh darah dan menyebabkan syok septik (Wulandari et al, 2017).

Proses inflamasi menjadi tidak terkendali dan menyebabkan kegagalan sistem organ ketika sistem imun tidak efektif mengeliminasi antigen. Kerusakan organ multipel tidak disebabkan oleh infeksi tetapi akibat dari inflamasi sistemik dengan sitokin sebagai mediator radang (Fujishima, 2016).

2.6 Terapi Sepsis pada Neonatus

Tata laksana dari sepsis secara umum ditujukan pada penanggulangan infeksi yakni pemberian antibiotik tunggal maupun kombinasi. Pilihan antibiotik empiris tercantum pada tabel 5.

A. Antibiotik Tunggal

Pemilihan jenis antibiotika empirik sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, diagnosis kerja, usia, dan predisposisi penyakit. Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diduga sepsis, dengan sebelumnya dilakukan pemeriksaan kultur darah. Upaya awal terapi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotik tunggal berspektrum luas. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotika

definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman (Dellit et al, 2007; Simmons et al, 2012).

Prinsip utama paradigma terapi empiris :

1. Berikan pilihan antibiotik pertama secara efektif dan tepat
2. Dasarkan pemilihan antibiotik, baik empiris maupun bertarget, pada pengetahuan pola kepekaan lokal (antibiogram lokal)
3. Optimalkan dosis dan rute pemberian antibiotik
4. Berikan antibiotik tunggal, spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin
5. Sesuaikan atau hentikan terapi antibiotik sedini mungkin untuk mengurangi kemungkinan resistensi (de-eskalasi) (Masterton, 2011)

B. Antibiotik Kombinasi

Apabila antibiotika diberikan kombinasi, harus dipertimbangkan kondisi klinis, usia, kemungkinan etiologi dan tempat terjadi infeksi, mikroorganisme penyebab, pola kuman di RS, predisposisi pasien, dan efek farmakologi dinamik serta kinetik obat

Tabel 2.5. Pilihan kombinasi antibiotik empiris untuk sepsis anak dengan penyebab yang belum diketahui (Latief et al, 2016).

Antibiotik Pilihan Kombinasi	Keterangan
Extended- Spectrum Penisilin ^a ±Aminoglikosida ^b	^a Ampisilin-sulbaktam menjadi pilihan pertama Extended- Spectrum Penisilin dalam terapi sepsis.
Sefalosporin ^c generasi ketiga atau keempat ±Aminoglikosida ^{a±} vankomisin	^b Florokuinolon dapat menggantikan aminoglikosida pada semua regimen di atas
Karbapenem ± Aminoglikosida ^{a±} vankomisin	^c Sefalosporin generasi ketiga seftriaxon tidak boleh digunakan ketika dicurigai atau terbuktinya <i>Pseudomonas</i>

Antibiotik yang menjadi pilihan terapi sepsis neonatorum juga berbeda- beda bergantung kondisi sepsis pasien hal ini disebabkan karena kecenderungan perbedaan etiologi. Kombinasi antibiotik pada beberapa kondisi dapat dilihat pada tabel 6

Tabel 2.6. Jenis antibiotika empirik berdasarkan kondisi sepsis dan kemungkinan mikroorganisme penyebab (Latief et al, 2016).

Kondisi	Jenis antibiotika
Infeksi komunitas (<i>community-acquired infection</i>)	Ampisilin-sulbaktam, sefalosporin generasi III (sefotaksim, seftriakson)
Infeksi rumah sakit (<i>hospital acquired infection</i>)	<i>Extended spectrum penicillin</i> (ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam)/sefepim/karbapenem; ditambah gentamisin, siprofloksasin, atau vankomisin (sesuai kasus)
Infeksi Stafilokokus koagulase negatif terkait kateter vascular sentral	klindamisin, vankomisin
<i>Methicillin-resistant-Staphylococcus aureus</i>	klindamisin, vankomisin
Neutropenia	Lini I : sefepim, Piperasilin-tazobaktam, meropenem Lini II : Vankomisin, klindamisin, teikoplanin
Sindrom syok toksik (<i>Toxic shock syndrome</i>)	vankomisin, linezolid, klindamisin

2.7 Leukosit pada Sepsis Neonatorum

2.7.1 Fisiologi Leukosit

Leukosit (sel darah putih atau SDP) adalah satuan mobile pada sistem penahanan imun tubuh. Imunitas adalah kemampuan tubuh menahan atau menyingkirkan benda asing. yang berpotensi merugikan atau sel abnormal. Leukosit dan turunan-turunannya, bersama dengan berbagai protein plasma, membentuk sistem imun, suatu

sistem pertahanan internal yang mengenali dan menghancurkan atau menetralkan benda-benda dalam tubuh yang asing bagi "diri normal". Sistem imun mempertahankan tubuh dari patogen penginvansi (mikroorganisme penyebab penyakit misalnya bakteri dan virus); mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker yang timbul di tubuh; dan berfungsi sebagai 'petugas kebersihan' yang membersihkan sel-sel tua dan sisa jaringan (misalnya jaringan yang rusak akibat trauma atau penyakit) sehingga bersifat esensial bagi penyembuhan luka dan perbaikan jaringan. Untuk melaksanakan fungsinya, leukosit umumnya menggunakan strategi "cari dan hancurkan"; yaitu, sel-sel ini pergi ke tempat invasi atau kerusakan jaringan. Penyebab utama SDP berada di dalam darah adalah agar cepat diangkut dari tempat produksi atau penyimpanannya ke tempat manapun yang membutuhkan (Sherwood, 2016).

Leukosit diklasifikasikan menjadi granulosit, limfosit, dan monosit. Granulosit berpacu pada keberadaan granulasi sitoplasma yang berbeda. Ada tiga varietas yang dikenali: neutrofil (atau granulosit polimorfonuklear), eosinofil, dan basofil (Parija, 2014).

Sel myeloid berasal dari sel induk berpotensi majemuk, unit pembentuk koloni (CFU) -S atau CFU-GEMM. Sel induk yang lebih primitif memunculkan sel limfoid dan juga prekursor myeloid. Sel punca berevolusi melalui serangkaian langkah perantara menuju elemen darah yang matang di bawah pengaruh poietin dan faktor lingkungan mikro. Dari CFU-S, menghasilkan *burst forming unit* (BFU)-E, yang akan menghasilkan CFU-E dan melaluinya ke deret eritroid; CFU-MEGA, yang akan

menghasilkan megakariosit; dan CFU-GM, yang akan menghasilkan monosit dan granulosit. Sel induk secara morfologis menyerupai limfosit. Mereka dapat dikenali dari karakteristik pertumbuhan secara *in vitro* pada media semi padat yang mengandung faktor pertumbuhan yang berbeda (Parija, 2014).

Sel pertama yang dapat diidentifikasi secara morfologis adalah myeloblas. Saat pematangan berlangsung, myeloblas menjadi promyelosit pertama dan kemudian myelosit. Tahap-tahap perkembangan ini terutama merupakan kompartemen proliferasi, di mana jumlah sel meningkat secara geometris. Bentuk selanjutnya, metamyelosit, tidak dapat menjalani mitosis lebih lanjut tetapi berubah menjadi *band*. Sel ini dilepaskan ke sirkulasi (3 sampai 5% dari WBC) di mana ia menyelesaikan pematangannya atau memasuki kompartemen penyimpanan di sumsum di mana ia menjadi neutrofil dan kemudian dilepaskan ke sirkulasi (Parija, 2014).

Sekitar setengah dari sel polimorfonuklear intravaskular bersirkulasi, mempertahankan keseimbangan dinamis dengan setengah lainnya, yang berbatasan dengan endotel vaskular. Hanya neutrofil yang bersirkulasi yang dihitung dalam *WBC count*. Waktu paruh neutrofil dewasa yang beredar sekitar 7 jam. Mereka melintasi endotel vaskular ke dalam jaringan secara ireversibel, di mana mereka mati setelah 1 atau 2 hari (Parija, 2014).

Fungsi utama granulosit neutrofil adalah fagositosis bakteri. Ini adalah proses multistage kompleks yang mencakup menelan organisme, penggabungan ke dalam sitoplasma, dan fusi dengan lisosom di mana enzim dibebaskan yang akan menghancurkan bakteri sementara ledakan energi dihasilkan (Parija, 2014).

Eosinofil dan basofil memiliki perkembangan yang serupa. Setelah dilepaskan dari sumsum tulang, eosinofil segera meninggalkan kompartemen intravaskular (di mana mereka membentuk hingga 5% dari SDP), memasuki jaringan. Mereka tidak bisa masuk kembali ke dalam darah. Konsentrasi eosinofil yang tinggi ditemukan di saluran GI, paru-paru, dan kulit. Fungsi yang tepat dari sel-sel kompleks ini belum banyak diketahui. Mereka mungkin memainkan peran dalam pertahanan terhadap parasit multiseluler dan dalam membatasi peradangan (Parija, 2014).

Basofil merupakan sekitar 1 hingga 2% dari leukosit yang bersirkulasi. Peran fisiologis mereka juga tidak diketahui dengan tepat. Dalam butirannya, mereka membawa heparin dan histamin. IgE dapat ditemukan terikat pada permukaannya (Parija, 2014).

Makrofag dan limfosit secara kolektif dikenal sebagai leukosit mononuklear. Keduanya memainkan peran penting dalam imunitas seluler dan humoral. Sel-sel ini mampu keluar dan masuk kembali ke sirkulasi, mempertahankan fungsinya. Mereka mungkin menghabiskan waktu di jaringan atau di kelenjar getah bening (Parija, 2014).

Sel dari sistem monosit-makrofag berasal dari sumsum tulang, yang berasal dari CFU-GM. Mereka tidak disimpan tetapi dengan cepat dilepaskan ke sirkulasi di mana mereka menyumbang 5% dari WBC. Di jaringan, mereka menjadi makrofag (Parija, 2014).

Monosit-makrofag bakteri fagosit dan bahan partikulat, berperan dalam reaksi inflamasi, dan penting dalam alat kekebalan di mana mereka memproses bahan

antigenik dan "berkomunikasi" dengan limfosit T melalui proses interaksi sel-sel. Monosit dapat mengeluarkan interleukin, zat yang mempotensiasi limfosit B dan T. Mereka berpartisipasi dalam fibrinolisis dengan mengeluarkan aktivator plasminogen (Parija, 2014).

Limfosit adalah sel imun fundamental dalam imunitas seluler dan humoral. Di dalam darah mereka mewakili 20 hingga 45% sel darah putih. Mereka termasuk dalam sistem B (bursa atau sumsum tulang) atau T (timus). Kedua sel secara morfologis tidak dapat dibedakan. Sistem B bertanggung jawab untuk sintesis antibodi. Ketika sel B distimulasi dengan benar, ia berkembang biak terlebih dahulu dan kemudian berubah menjadi sel plasma, bagian efektor lengkungan kekebalan. Setiap limfosit B hanya mampu mensintesis satu spesies antibodi (Parija, 2014).

Sistem T merupakan sistem kekebalan seluler dan mengatur seluruh alat kekebalan. Beberapa subset sel T dapat diidentifikasi dengan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen membran yang berbeda. Misalnya, sel T penolong mendukung fungsi sel B, sedangkan sel T penekan menghambatnya. Beberapa sel T bertanggung jawab atas sitotoksitas yang dimediasi sel; Limfosit *natural killer* (NK) bertanggung jawab atas lisis non spesifik dari sel tertentu. Dalam darah tepi, sekitar 15 sampai 25% limfosit adalah sel B dan 40 sampai 75% adalah sel T (Parija, 2014).

2.7.2 Jumlah Leukosit Pada Sepsis Neonatorum

Banyak peneliti telah menganalisis subkomponen jumlah sel darah putih (indeks neutrofil) —hitung neutrofil absolut, jumlah pita absolut, dan rasio neutrofil (I/T) yang belum matang untuk mengidentifikasi bayi yang terinfeksi. Seperti kebanyakan

tes diagnostik untuk sepsis neonatorum, indeks neutrofil terbukti paling berguna untuk mengeluarkan bayi tanpa infeksi daripada mengidentifikasi neonatus yang terinfeksi (Thermiany et al, 2008).

Neutropenia merupakan penanda yang lebih baik untuk sepsis neonatorum dan memiliki spesifisitas yang lebih baik daripada peningkatan jumlah neutrofil, karena beberapa kondisi selain sepsis (hipertensi yang diinduksi kehamilan ibu, asfiksia, dan penyakit hemolitik) menekan jumlah neutrofil neonatus. Definisi neutropenia bervariasi menurut usia kehamilan, jenis persalinan (bayi yang lahir dengan sesar tanpa persalinan memiliki jumlah yang lebih rendah daripada bayi yang dilahirkan pervaginam), tempat pengambilan sampel (jumlah neutrofil lebih rendah pada sampel dari darah arteri), dan ketinggian (bayi yang lahir di ketinggian memiliki jumlah total neutrofil yang lebih tinggi) (Klobu, 2017). Pada bayi prematur dan cukup bulan, definisi untuk neutropenia yang paling umum digunakan adalah yang disarankan oleh Manroe et al ($<1800/\text{mm}^3$ saat lahir dan $<7800/\text{mm}^3$ pada usia 12-14 jam) (Polin et al, 2012). Schmutz dan kawan - kawan menyelidiki kembali rentang referensi ini menggunakan instrumentasi penghitungan sel modern pada 30.254 bayi yang lahir pada usia kehamilan 23 sampai 42 minggu (Schmutz et al, 2008). Bayi dengan diagnosis yang diketahui mempengaruhi jumlah neutrofil (misalnya, lahir dari wanita dengan hipertensi yang diinduksi kehamilan atau mereka dengan sepsis onset dini) dikeluarkan. Dalam penelitian ini, batas bawah nilai normal neutrofil saat lahir adalah $3500/\text{mm}^3$ pada bayi yang lahir pada usia kehamilan >36 minggu, $1000/\text{mm}^3$ pada bayi yang lahir pada usia kehamilan 28 hingga 36 minggu, dan $500/\text{mm}^3$ pada bayi

yang lahir pada usia kehamilan <28 minggu kehamilan. Nilai puncak terjadi pada 6 sampai 8 jam setelah lahir; batas bawah normal pada waktu itu adalah 7500/mm³, 3500/mm³, dan 1500/mm³ untuk bayi yang lahir pada usia kehamilan > 36 minggu, usia kehamilan 28-36 minggu, dan <28 minggu gestasi, masing-masing. Perlu dicatat bahwa studi oleh Schmutz dilakukan pada 4800 kaki di atas permukaan laut, sedangkan Manroe et al dilakukan pada 500 kaki di atas permukaan laut. Hitungan yang diperoleh 6 sampai 12 jam setelah lahir lebih mungkin menjadi abnormal daripada jumlah yang diperoleh saat lahir, karena perubahan dalam jumlah (dan rasio) neutrofil dewasa dan belum matang memerlukan respons inflamasi yang mapan (Polin et al, 2012).

Satu penelitian yang dilaporkan oleh Murphy dan weiner pada tahun 2012 mengenai kegunaan leukosit dalam mengevaluasi sepsis awitan dini mengemukakan bahwa dari penelitian kohort yang dilakukan 1.615 (51%) memiliki setidaknya satu rasio I/T abnormal dan/atau kultur darah positif pada 24 jam. Dari neonatus tersebut dengan hasil positif, 142 dirawat karena sepsis (23 yang terbukti sepsis dan 119 untuk dugaan sepsis), dan 1.473 tidak terinfeksi. Dari 3.154 neonatus dalam kohort, 1.539 neonatus (49%) memiliki 2 rasio I/T normal dan kultur darah negatif pada 24 jam. Dua dari kultur darah ini menjadi positif setelah 24 jam tetapi dianggap kontaminan oleh tim perawatan NICU, dan antibiotik dihentikan pada 48 jam. Satu kultur menunjukkan pertumbuhan *Corynebacterium* pada hari ke-4. Kultur lainnya menunjukkan pertumbuhan *Micrococcus* pada hari ke-3. Tak satupun dari 1.539 neonatus dengan 2 rasio I/T normal dan kultur darah negatif pada 24 jam didiagnosis

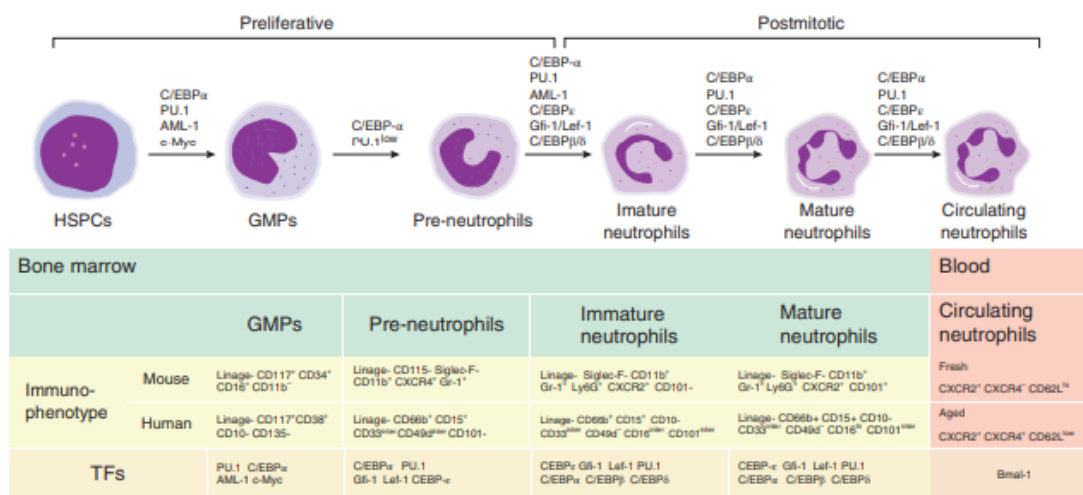
dengan sepsis. Sensitivitas 2 leukosit normal dan kultur darah negative pada 24 jam adalah 100%, seperti halnya NPV. Spesifitasnya adalah 51%, dan nilai prediksi positifnya adalah 8,8% (Murphy et al, 2012).

Penelitian ini dikomentari oleh Resch dan kawan karena hasil sensitivitas 100% dan nilai prediksi negatif 100% dari 2 jumlah sel darah putih normal (WBC) dalam 8-12 jam dan kultur darah negatif pada 24 jam untuk menyingkirkan sepsis onset dini (EOS) pada neonatus. Menurut Resch, kultur darah sering tidak menunjukkan hasil positif sebelum usia 72 jam, volume sampel yang rendah diperoleh pada bayi berat lahir sangat rendah menghasilkan kultur negatif dan tingkat yang berbeda dari negatif palsu (sekitar 20%) dan hasil positif palsu telah dilaporkan, 3 secara kolektif mempertanyakan keandalan hasil kultur darah negatif setelah 24 jam. Mendefinisikan jumlah WBC normal antara 9000 dan 34.000/ μL^3 mengungkapkan bahwa 39% kasus dengan EOS yang dibuktikan kultur memiliki nilai abnormal. Dengan pendekatan kedua yang menentukan jumlah WBC normal antara 8500 dan 21.500/ μL yang dihitung menggunakan indeks Youden (0,29 untuk nilai batas optimal, sensitivitas 64% dan spesifisitas 66%), data mengungkapkan 59% kasus memiliki nilai abnormal. Sensitivitas hitung leukosit menurun bila dilakukan pada 0-24 jam dibandingkan dengan usia 48-72 jam. Rasio belum matang terhadap total neutrofil menunjukkan sensitivitas, spesifisitas, prediksi positif dan nilai prediksi negatif masing-masing (interval kepercayaan 95%) dari 14% (5-29%), 97% (95-99%), 36% (13-65%) dan 92% (89-94%) (Resch et al, 2012).

2.7.3 Ratio I/T Pada Sepsis Neonatorum

myeloblas, promyelosit, myelosit, metamyelosit dan *band form*. Pada tahap akhir saat akan dilepas ke sirkulasi, terjadi segmentasi inti neutrofil yang disebut sebagai neutrofil matur. Proses ini umumnya berlangsung di sumsum tulang. Namun, keadaan tertentu dengan rerspon inflamasi terutama akibat infeksi akut membutuhkan rekrutmen neutrofil yang lebih banyak sehingga dalam neutrofil imatur juga dilepas ke sirkulasi (Ai & Udalova, 2020; Bins et al, 1983; Fujimoto et al, 2000; Mackey et al, 2019).

Gambar 2.1. Maturasi neutrofil (Ai & Udalova, 2020)



Rasio I/T memiliki sensitivitas terbaik dari indeks neutrofil manapun. Namun, dengan penghitungan manual, terdapat perbedaan antar pembaca yang luas dalam identifikasi pita neutrofil. Rasio I/T adalah <0,22 pada 96% bayi prematur sehat yang lahir pada usia kehamilan <32 minggu. Berbeda dengan jumlah neutrofil absolut dan

jumlah pita absolut, nilai normal maksimum untuk rasio I/T terjadi saat lahir (0,16) dan menurun dengan bertambahnya usia postnatal ke nilai minimum 0,12. Pada bayi cukup bulan sehat, persentil ke-90 untuk rasio I/T adalah 0,27. Penentuan tunggal rasio I/T memiliki akurasi prediksi positif yang buruk (sekitar 25%) tetapi akurasi prediksi negatif yang sangat tinggi (99%). Penentuan diagnosis berdasarkan marker Rasio I/T tunggal perlu dihindari karena ratio I/T dapat meningkat pada 25% hingga 50% bayi yang tidak terinfeksi (Polin et al, 2012).

Saat cadangan sumsum tulang dipaksa bekerja dan menjadi gagal dapat mengakibatkan neutrofil yang terukur menjadi rendah dan menyebabkan rasio yang salah. Waktu penghitungan sel darah putih sangat penting. Hitungan yang diperoleh 6 sampai 12 jam setelah lahir lebih mungkin menjadi abnormal daripada jumlah yang diperoleh saat lahir, karena perubahan dalam jumlah (dan rasio) neutrofil dewasa dan belum matang memerlukan respon inflamasi yang mapan. Karena itu, begitu keputusannya dibuat untuk memulai terapi antimikroba segera setelah lahir, perlu menunggu 6 sampai 12 jam sebelum memesan sel darah putih dan hitung diferensial (Polin et al, 2012).