

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR FECAL CALPROTECTIN PADA BAYI KURANG  
BULAN DENGAN SEPSIS NEONATORUM**

*CALPROTECTIN FECAL LEVEL ANALYSIS IN PRETERM BABY  
WITH NEONATAL SEPSIS*

**LORY ISWANTO LATIF**

**C105201001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**ANALISIS KADAR FECAL CALPROTECTIN PADA BAYI KURANG  
BULAN DENGAN SEPSIS NEONATORUM**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

LORY ISWANTO LATIF

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**ANALISIS KADAR FECAL CALPROTECTIN PADA BAYI  
KURANG BULAN DENGAN SEPSIS NEONATORUM**

Disusun dan diajukan oleh:

**LORY ISWANTO LATIF**

**NIM: C105201001**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 28 Agustus 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

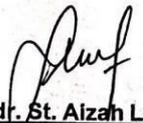
Pembimbing Pendamping,

  
Prof. Dr. dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Sp.A(K), Ph.D  
NIP. 19660227 199202 2 001

  
Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)  
NIP. 19700401 199903 2 001

Ketua Program Studi,

Dewan Fakultas/  
Sesipian Pascasarjana,

  
Dr. dr. St. Aizan Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

  
Prof. Dr. dr. Haezan Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680930 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Lory Iswanto Latif

Nomor Mahasiswa : C105201001

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 26 Agustus 2024

Yang menyatakan,



Handwritten signature of Lory Iswanto Latif.

Lory Iswanto Latif

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. Andi Dwi Bahagia Ph.D, Sp.A(K) sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada Dr. dr. Ema Alasiry Sp.A(K) sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu dr. Hadia Anggriani, Sp.A(K), Dr. dr. Juliaty A Baso, Sp.A(K), Sp.GK dan dr. Jusli, M.Kes, Sp.A(K). Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda Dra. Margaretha P.Kaditti S.Pd dan ayah Latif, SE yang selalu menjadi inspirator sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Istri saya dr. Susan Waterina Salle Sp.M yang selalu menjadi inspirator sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
8. Anak saya Gavi Eleazar Latif yang selalu menjadi penyemangat dalam menyelesaikan tugas-tugas selama menjalani pendidikan
9. Saudara kandung saya Ruth Resty Latif dan Wendry Deston Latif serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
10. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2020: dr. Mustaqiblat, dr. Andi Muldiani Rachman dan dr. Nurwahyuni atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 24 September 2024

Lory Iswanto Latif

## **Calprotectin Fecal Level Analysis in Preterm Neonates with Sepsis**

Lory Iswanto Latif, Andi Dwi Bahagia, Ema Alasiry

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

### **Abstrak**

**Latar Belakang:** Kultur darah masih menjadi tes standar emas untuk mendiagnosis sepsis pada neonatus, namun prosedur ini bersifat invasif. Fecal calprotectin dapat menjadi alternatif karena sifatnya yang non-invasif.

**Objektif:** Menganalisis fecal calprotectin sebagai biomarker sepsis neonatorum pada bayi preterm.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasi dengan desain cross sectional yang dilakukan di unit Neonatologi di RSUP Wahiddin Sudirohusodo beserta RS jejaringnya mulai Maret sampai Juni 2024. Setelah memberikan penjelasan kepada orang tua bayi dan memberikan lembar persetujuan, subyek penelitian dikelompokkan menjadi 2 kelompok observasi, yaitu kelompok bayi dengan sepsis dan kelompok bayi tidak sepsis. Pencatatan data dilakukan dan sampel feses diambil untuk dianalisis kadar fecal calprotectinnya.

**Hasil:** Total subjek yang diperoleh adalah 88 neonatus yang terdiri dari 40 neonatus dengan sepsis dan 48 neonatus tanpa sepsis. Fecal calprotectin lebih tinggi pada kelompok bayi sepsis dibandingkan bayi sehat ( $P < 0,05$ ). Analisis multivariat menunjukkan tidak ada variabel yang secara signifikan menentukan level fecal calprotectin pada bayi sepsis.

**Kesimpulan:** Neonatus preterm yang mengalami sepsis mempunyai kadar fecal calprotectin yang lebih tinggi dibandingkan neonatus preterm yang tidak sepsis.

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Hipotesis Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1.1 Sepsis Neonatorum .....	6
II.1.2 Etiologi Sepsis Neonatorum.....	7
II.1.3 Faktor resiko.....	8
II.1.4 Kriteria Sepsis Neonatroum .....	8
II.1.5 Patofisiologi sepsis .....	10
II.1.6 Diagnosis Sepsis neonatorum .....	16
II.2 1 Calprotectin .....	18
II.3 Kerangka Teori.....	23
BAB III. KERANGKA KONSEP .....	24
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	25
IV.1. Desain Penelitian .....	25
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	25
IV.3 Populasi dan Sampel .....	25
IV.4 Perkiraan Besar Sampel .....	25
IV.5. Kriteria Sampel.....	26
IV.6. Persetujuan / <i>Informed Consent</i> .....	26
IV.6.1. Etika Penelitian .....	26
IV.7. Metode pengumpulan data.....	27
IV.7.1. Alokasi Subyek .....	27

IV.7.2. Alat dan Bahan yang Digunakan .....	27
IV.7.3. Cara kerja .....	27
IV.7.4. Alur penelitian.....	30
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	31
IV.8.1. Identifikasi Variabel .....	31
IV.8.2. Klasifikasi Variabel .....	31
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	31
IV.9.1. Definisi Operasional .....	31
IV.9.2. Kriteria Obyektif.....	32
IV.10. Pengolahan dan Analisis Data.....	34
IV.10.1. Analisis Univariat.....	34
IV.10.2. Analisis Bivariat .....	34
IV.11. Penilaian hasil uji hipotesis.....	35
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
V.1 Jumlah Sampel .....	36
V.2 Karakteristik subyek penelitian .....	36
V.3 Perbandingan fecal calprotectin pada neonatus sepsis dan tidak sepsis.....	40
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>42</b>
VI.1. Pembahasan.....	41
VI.2. Keterbatasan Penelitian .....	46
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>48</b>
VII.1. Kesimpulan .....	47
VII.2. Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>49</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Variabel Klinis .....	9
Tabel 2. Sistem Skoring sistem EMA .....	17
Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian .....	37
Tabel 4. Perbedaan Kadar Fecal Calprotectin Pada Kondisi Sepsis dan Tidak Sepsis Berdasarkan Karakteristik Subjek .....	38
Tabel 5. Hasil Perbandingan fecal calprotectin pada neonatus sepsis dan tidak sepsis .....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Insiden mortalitas akibat sepsis berdasarkan usia .....	7
Gambar 2	Aktifasi sel sentinel .....	12
Gambar 3	Rekrutmen seluler dan aktivasi endothelial diikuti deteksi antigen .....	15
Gambar 4	Struktur calprotectin.....	18
Gambar 5	Perbandingan spesifitas dan sensitifitas calprotectin dibandingkan dengan beberapa petanda sepsis lain .....	19
Gambar 6	Mekanisme induksi neutrofil oleh mikroorganisme .....	22

## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dari Keterangan</b>
IT Ratio	: Immature Total Ratio
CRP	: C-Reactive Protein
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
SrRNA	: Small Regullatory Ribonucleic Acid
SD	: Standar deviasi
PAF	: Platelet Activating Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
CD4	: Cluster of differentiation 4
LPS	: Lipopolisacarida
igA	: Immunoglobulin A
IgM	: Immunoglobulin M
PRRs	: Patogen Recognition Receptor
PAMPs	: Patogen Associated Molecular Pattern
TLR	: Toll like receptor
NLR	: Nodd like receptor
RLRs	: Rig-1- like receptor
NFKb	: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
IL-1b	: Interleukin 1 beta
IF	: Interferon
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
CXCL-8	: Chemocin ligand 8
CCL5	: Chemocin ligand 5
MRP 8	: migration inhibitory factor-related proteins-8
MRP 14	: migration inhibitory factor-related proteins-14
S100A8	: S100 calcium-binding protein A8
S100A9	: S100 calcium-binding protein A9

NLCR	:	Neutrophil_Lymphocyte count ratio
PCT	:	Procalcitonin
AUC	:	Area Under the Curve
27E10	:	Calgranulin A/B Antibody
suPAR	:	Soluble Plasminogen Aactivator Urokinase Receptor
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
HUM-RC	:	Hasanuddin University Medical Research Center

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan salah satu penyebab tertinggi terjadinya morbiditas, mortalitas, dan penyebab lama rawat inap di rumah sakit, terutama pada bayi kurang bulan, karena respons imun yang belum sempurna dan mempunyai risiko infeksi yang tinggi di unit perawatan intensif neonatal (NICU). Dalam konteks ini, diagnosis dini menjadi penting karena tanda-tanda sepsis pada bayi baru lahir tidak spesifik. (Gerdes, 2004)

Sepsis neonatal adalah sindrom klinik penyakit sistemik, disertai bakteremia yang terjadi pada bayi dalam satu bulan pertama kehidupan. Bayi kurang bulan berisiko lebih tinggi mengalami sepsis daripada bayi cukup bulan. Hal ini terutama disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh yang kurang, terutama karena penurunan antibodi IgG dan aktivasi opsonisasi dan komplemen yang tidak kompeten, serta sistem kekebalan tubuh bawaan, terutama disebabkan oleh *epithelial barrier* yang belum matang

Dari laporan *World Health Organization* (who) pada tahun 2015, didapatkan angka kejadian sepsis neonatorum di negara berkembang sebesar 1,8 – 18 per 1000 kelahiran hidup, sedangkan di negara maju sebesar 1 – 5 per 1000 kelahiran hidup dan kematian akibat sepsis dan penyakit infeksi pada bayi baru lahir adalah 2,9 per 1000 kelahiran hidup dengan bayi kurang bulan ditemukan sebesar 24,3% pada bayi kurang bulan dan 16,1% pada bayi cukup bulan. Angka kematian ditemukan sebesar 50% pada bayi baru lahir dengan sepsis dengan berat lahir <1.500 g. (UNICEF, 2015)

Berdasarkan onsetnya sepsis neonatorum, dibagi menjadi Sepsis Onset Dini (SOD) dan Sepsis Awitan Lambat (SAL). Sepsis Onset Dini (SOD) didefinisikan sebagai sepsis yang terjadi dalam 72 jam pada bayi yang disebabkan oleh bakteri patogen yang ditularkan secara vertikal dari ibu ke

bayi sebelum atau selama persalinan. Sepsis Awitan Lambat (SAL) adalah sepsis yang terjadi setelah 72 jam pada bayi yang disebabkan oleh bakteri patogen dan ditularkan secara vertikal atau horizontal. (Simonsen *et al.*, 2014)

Berdasarkan pedoman yang telah dibuat oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya (1) infeksi, yang meliputi faktor predisposisi infeksi, tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, dan respon inflamasi; (2) tanda disfungsi / gagal organ. (Hadinegoro *et al.*, 2016)

Kultur darah masih menjadi tes standar emas untuk mendiagnosis sepsis pada neonatus; meskipun hasilnya tidak tersedia sebelum 24–48 jam dan ada kemungkinan menunjukkan hasil negatif palsu, untuk alasan ini, beberapa penanda marker sepsis telah diusulkan untuk dapat mendiagnosis sepsis pada neonatus. Adanya beberapa marker sepsis untuk saat ini dapat membantu mendiagnosa kearah sepsis.(Berzeni, 2004). Salah satu penanda yang paling umum digunakan untuk diagnosis sepsis neonatorum adalah *C-reaktif Protein* (CRP); namun, konsentrasi CRP meningkat lebih lambat pada fase awal respons inflamasi, dan memiliki sensitivitas 47,6%. Selanjutnya, peningkatan kadar CRP mungkin lebih sulit untuk diinterpretasikan, karena faktor-faktor seperti ketuban pecah dini (KPD), penggunaan steroid prenatal, gawat janin, dan usia kehamilan dapat mempengaruhi kadar CRP. *Prokalsitonin* (PCT) meningkat lebih cepat dalam mendeteksi SOD dibandingkan dengan CRP tetapi dapat meningkat juga pada penyebab noninfeksi seperti sindrom gangguan pernapasan, trauma, dan operasi besar dan jantung serta merupakan respon fisiologis selama 24 jam pertama kelahiran. PCT juga memiliki spesifisitas yang rendah pada bayi kurang bulan, hal ini disebabkan karena secara fisiologis kadarnya meningkat dalam 24 jam pertama kehidupan dan menjadi normal pada hari ketiga. (Santos, 2015)

. Calprotectin adalah antimikroba, kalsium dan protein heterokompleks pengikat seng yang terkandung dalam sitosol dan akan

segera dilepaskan setelah adanya interaksi host-patogen dan telah digunakan sebagai penanda nonspesifik untuk aktivasi granulosit dan fagosit mononuklear.(Santos, 2015). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Ander Larsson, dkk, didapatkan hasil bahwa calprotectin serum lebih unggul dalam membedakan pasien sepsis dan non sepsis di ruangan *Intensive care unit* (ICU), serta didapatkan hasil bahwa kadar calprotectin serum dapat digunakan sebagai prediktor pada pasien di ICU selama 30 hari, .(Larsson *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Mikael Swimm, dkk dilaporkan bahwa calprotectin serum merupakan marker sepsis yang sensitif untuk reaksi inflamasi sistemik, sehingga menjadi *prediktor mortality* pada penelitian tersebut, yang mana kadar calprotectin plasma secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan sepsis bila dibandingkan dengan pasien dengan trauma dan kondisi non-septik lainnya (Simm *et al.*, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Lidia decembrino dkk, serum calprotectin dianggap dapat menjadi penanda sepsis yang sensitif dan spesifik pada neonatus.(Decembrino *et al.*, 2015). Yani dkk, menemukan bahwa calprotectin feses memiliki kadar yang lebih tinggi pada bayi sepsis dengan enterokolitis nekroticans (NEC) dibandingkan bayi sepsis tanpa enterokolitis nekroticans, namun peneliti tidak membandingkan kadar fecal calprotectin antara bayi sehat dan bayi dengan sepsis (Suryani, Prasetyo dan Hilmanto, 2018).

Kadar calprotectin dalam tubuh neonatus dapat dipengaruhi oleh pemberian antibiotik, diet, dan usia gestasi menurut penelitian yang dilakukan oleh Ji soo park dkk, walaupun pada beberapa penelitian yang dilakukan oleh Yoon dkk tidak ditemukanaan perbedaan bermakna antara bayi yang diberikan air susu ibu dan yang mendapat susu formula terhidrolisa. (Moussa *et al.*, 2016)

Fecal calprotectin mungkin saja merupakan suatu marker sepsis yang dapat dipergunakan untuk mendeteksi kejadian sepsis secara dini pada neonatus dan bersifat non invasif, namun demikian penggunaan fecal

calprotectin belum lazim digunakan di dunia medis khususnya di Indonesia, sehingga perlu untuk dilakukan penelitian ini.

Analisis kadar fecal calprotectin pada neonatus pada bayi yang sepsis dan tidak sepsis belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan pada khususnya dan Indonesia pada umumnya, sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk kepentingan aplikasi klinik yang lebih baik dimasa mendatang khususnya untuk menunjang diagnosis sepsis neonatorum.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan kadar fecal calprotectin pada bayi kurang bulan yang sepsis dan tidak sepsis?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

1. Untuk menganalisis perbedaan kadar fecal calprotectin pada bayi kurang bulan yang sepsis dan tidak sepsis

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menilai kadar fecal calprotectin pada bayi lahir kurang bulan tidak sepsis
2. Menilai kadar fecal calprotectin pada bayi lahir kurang bulan sepsis
3. Membandingkan kadar fecal calprotectin pada bayi lahir kurang bulan sepsis dan bayi lahir kurang bulan tidak sepsis.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat dalam bidang akademik**

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian awal untuk meneliti peranan fecal calprotectin sebagai marker sepsis sebagai fungsi diagnostik maupun prognostik pada bayi kurang bulan

### **2. Manfaat dalam aplikasi klinis**

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi tenaga medis dalam diagnosis dini sepsis dan menentukan perlu atau tidaknya pemberian antibiotik pada anak yang diduga mengalami sepsis, sehingga tata laksana

awal dapat dilakukan secara cepat dan tepat sehingga prognosis sepsis lebih baik dan menghindari pemborosan biaya dan resistensi antibiotik karena pemberian antibiotik yang tidak perlu.

### **1.5 Hipotesis Penelitian**

Kadar fecal calprotectin lebih tinggi pada bayi kurang bulan dengan sepsis dibanding dengan bayi kurang bulan yang tidak sepsis.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

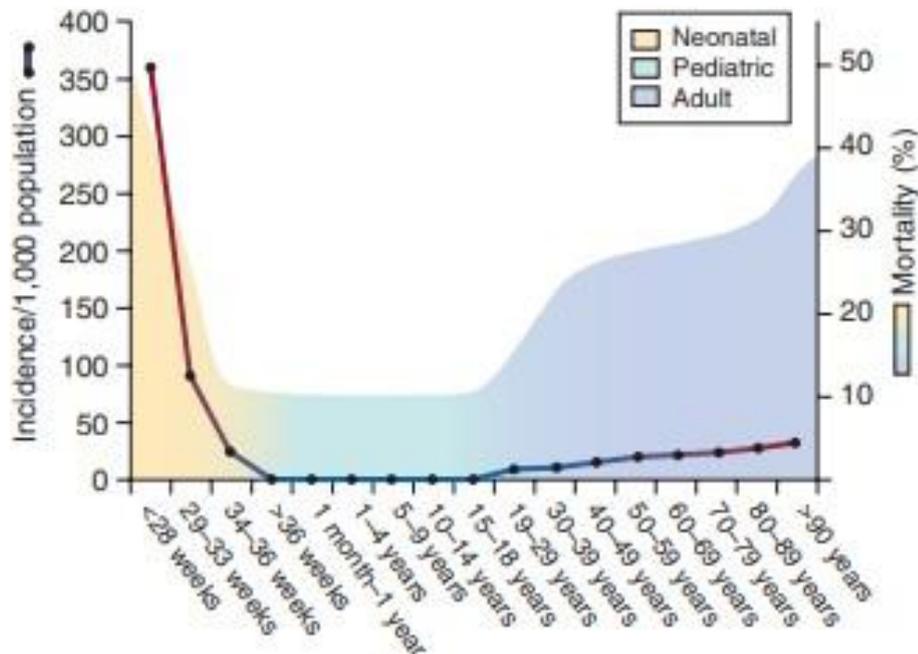
#### **II.1.1 Sepsis Neonatorum**

Sepsis merupakan salah satu diagnosis paling umum yang dibuat di NICU. Namun, tanda-tanda sepsis tidak spesifik, dan penyakit inflamasi non infeksius memiliki kemiripan dengan neonatal sepsis. Kebanyakan bayi dengan diagnosa suspek sepsis sembuh dengan terapi suportif ( dengan atau tanpa pemberian awal antibiotik) sehingga menjadi tantangan bagi dokter untuk mengidentifikasi neonatus dengan kemungkinan tinggi terjadi sepsis untuk segera memulai terapi antimikroba, membedakan bayi yang tampak sehat “berisiko tinggi” atau bayi dengan tanda klinis yang tidak membutuhkan pengobatan, dan menghentikan terapi antimikroba bila kecurigaan sepsis dapat disingkirkan(Polin *et al.*, 2012).

Dari data yang didapat dari seluruh dunia, diperkirakan bahwa infeksi bertanggung jawab atas 27,5% kematian neonatal, namun diperkirakan jumlahnya dapat lebih tinggi dari yang dilaporkan.(de Camargo, de Siqueira Caldas dan Marba, 2022)

Angka kematian neonatus di indonesia adalah 14 per 1000 kelahiran pada tahun 2015 dengan sepsis menduduki urutan ke 4 setelah prematur, asfiksia, dan kelainan kongenital.(UNICEF, 2015)

Sepsis neonatorum dibagi menjadi sepsis awitan dini (didefinisikan sebagai timbulnya sepsis dalam 72 jam pertama hari kehidupan) dan sepsis awitan lambat (setelah 72 hari kehidupan). Sepsis awitan dini (SAD) dikaitkan dengan prematuritas, berat badan lahir rendah, dan komplikasi obstetrik, seperti ketuban pecah dini (KPD), korioamnionitis. Sepsis awitan lambat (SAL) berhubungan dengan prosedur invasif seperti resusitasi di ruang bersalin, intubasi trakea, penggunaan ventilasi mekanik, pemakaian kateter vena, dan prosedur operasi.(El Manouni El Hassani *et al.*, 2019)



Gambar 1. Insiden mortalitas akibat sepsis berdasarkan usia (de Camargo, de Siqueira Caldas dan Marba, 2022)

### II.1.2 Etiologi Sepsis Neonatorum

Sebelum lahir, keadaan janin dalam kondisi terlindungi didalam tubuh ibu, adanya ketuban pecah dini menyebabkan terjadinya infeksi intra amnion, yang selanjutnya dapat berkembang menjadi korioamnionitis sebagai faktor resiko utama penyebab sepsis neonatorum. Perjalanan infeksi sepsis dimulai dalam rahim ketika janin menelan cairan ketuban yang terinfeksi. Neonatus juga dapat mengalami sepsis beberapa saat setelah lahir ketika kulit atau permukaan mukosa terpapar kolonisasi bakteri. Kriteria penting untuk diagnosis klinis korioamnionitis adalah demam pada ibu dan diikuti dua kriteria sebagai berikut: leukositosis pada ibu ( leukosit > 15.000 sel/mm<sup>3</sup>), takikardi (> 100 kali/menit), nyeri tekan didaerah uterus, dan bau khas pada cairan amnion.(Tita dan Andrews, 2010)

Organisme yang berkolonisasi pada saluran genitourinaria ibu dapat menyebar ke dalam jalan lahir dan menginfeksi janin. Mikroorganisme yang umumnya berhubungan dengan SOD diantaranya, *Grup B Streptococcus*, *Escherichia Colli*, *Coagulase negative staphylococcus*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, . Mikroorganisme yang berhubungan dengan kejadian SAL diantaranya *Staphylococcus Auereus*, *E coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Candida*.(Downey, Smith dan Benjamin, 2010)

### **II.1.3 Faktor risiko**

Beberapa faktor resikor yang dapat menyebabkan sepsis neonatorum

- Bayi prematur
- Ketuban pecah dini (>18 jam)
- Ibu demam pada masa peripartum atau ibu dengan infeksi, misalnya khorioamnionitis, infeksi saluran kencing, kolonisasi vagina oleh GBS, kolonisasi perineal dengan E. coli
- Cairan mekonium
- Tindakan resusitasi pada bayi baru lahir
- Prosedur invasif
- Tindakan pemasangan alat misalnya kateter, infus, pipa endotrakheal
- Bayi dengan galaktosemi
- Perawatan di NICU (neonatal intensive care unit) yang terlalu lama
- Pemberian nutrisi parenteral
- Pemakaian antibiotik sebelumnya

### **II.1.4 Kriteria Sepsis Neonatroum**

Kriteria diagnostik sepsis pada neonatus tidak hanya berdasarkan gejala klinis tetapi juga mencakup pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium. Kriteria diagnosis sepsis pada neonatus

didasarkan atas perubahan klinis sesuai dengan perjalanan infeksi. Gambaran klinis sepsis neonatorum dikelompokkan menjadi empat variabel, yaitu variabel klinik, variabel hemodinamik, variabel perfusi jaringan, dan variabel inflamasi

Tabel 1. Variabel klinis sepsis neonatorum.(Stefanovic, 2011)

Variabel Klinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suhu tubuh yang tidak stabil</li> <li>• Laju nadi &gt; 180 kali/menit atau &lt; 100 kali/menit</li> <li>• Laju nafas &gt; 60 kali/menit dengan retraksi/desaturasi oksigen</li> <li>• Letargi</li> <li>• Intoleransi glukosa (plasma glukosa &gt; 10 mmol/L)</li> <li>• Intoleransi minum</li> </ul>
Variabel Hemodinamik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekanan darah &lt; 2SD menurut usia bayi</li> <li>• Tekanan darah sistolik &lt; 50 mmHg (bayi usia 1 hari)</li> <li>• Tekanan darah sistolik &lt; 65 mmHg ( bayi usia &lt; 1 hari)</li> </ul>
Variabel perfusi jaringan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengisian kapiler, Capillary refill time &gt; 3 detik</li> <li>• Asam laktat plasma &gt; 3 mmol/L</li> </ul>
Variabel inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukositosis (&gt; 34.000/ml<sup>3</sup>)</li> <li>• Leukopenia (&lt; 5000/ml<sup>3</sup>)</li> <li>• Netrofil muda &gt; 10%</li> <li>• IT ratio &gt; 0.2</li> <li>• Trombositopenia &lt; 100.000/ml</li> <li>• CRP &gt; 10 mg/dl atau &gt; 2 SD atas nilai normal</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procalcitonin &gt; 8.1 mg/dl atau &gt; 2SD dari nilai normal</li> <li>• IL-6 atau IL-8 &gt; 70 pg/ml</li> <li>• 16 SrRNA gene PCR: positif</li> </ul>
--	--

### II.1.5 Patofisiologi sepsis

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

Bakteri gram positif, jamur dan virus memulai respon inflamasi dengan pelepasan eksotoksin/superantigen dan komponen antigen sel. Sitokin proinflamasi primer yang diproduksi adalah *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin* (IL)1, 6, 8, 12 dan *interferon* (IFN). Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak 2 jam setelah masuknya endotoksin. Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, *tromboksan*, *leukotrien*, *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin, dan komplemen. Mediator proinflamasi ini mengaktifasi berbagai tipe sel, memulai sepsis dan menghasilkan kerusakan endotel. Immunoglobulin pertama yang dibentuk fetus sebagai respon infeksi bakteri intrauterine adalah IgM dan IgA. IgM

dibentuk pada usia kehamilan 10 minggu yang kadarnya rendah saat lahir dan meningkat saat terpapar infeksi selama kehamilan. Peningkatan kadar Ig M merupakan indikasi adanya infeksi neonatus. Ada 3 mekanisme terjadinya infeksi neonatus yaitu :

1) Saat bayi dalam kandungan / prenatal.

Paparan infeksi pranatal terjadi secara hematogen dari ibu yang menderita penyakit tertentu, antara lain infeksi virus atau parasit seperti Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes (infeksi TORCH) yang ditransmisikan secara hematogen melewati plasental ke fetus. Selain itu infeksi juga dapat terjadi melalui transplasenta yang dapat menyebabkan aborsi spontan, infeksi 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)

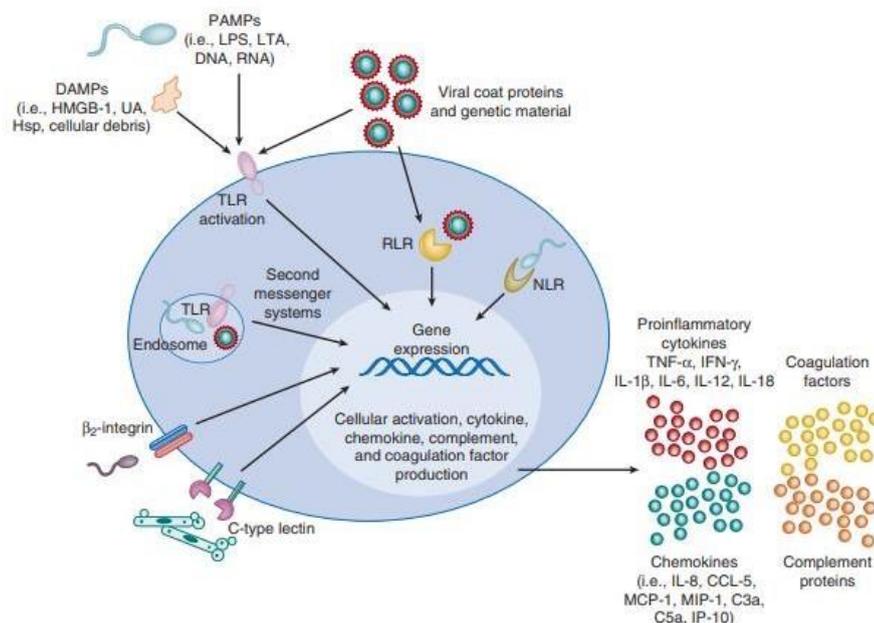
2) Saat persalinan/intranatal

Neonatus yang terinfeksi saat persalinan dapat disebabkan oleh aspirasi cairan amnion yang mengandung leukosit maternal dan debris seluler mikroorganisme, yang dapat menyebabkan terjadinya 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 sepsis onset dini dengan gejala klinis sepsis, terlihat dalam 72 jam 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 awitan lambat. Selain perbedaan dalam waktu paparan kuman, kedua bentuk infeksi ini (SOD dan SAL) 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)



Gambar 2. Aktifasi sel sentinel (Wynn dan Wong, 2017)

Sistem pertahanan tubuh yang pertama adalah (jaringa mukosa, kulit), tetapi bila telah dilewati oleh patogen, maka pengenalan patogen oleh sel-sel sentinel (makrofaq, dan monosit) merupakan langkah selanjutnya untuk melihat proses pengembangan imun. *Patogen reconition receptors* (PRRs) diketahui memiliki fungsi sebagai pendeteksi pola molekul terkait *Patogen-Associated Molecular patterns* (PAMPs), termasuk dinding sel dan komponen membran, flagel, asam nukleat dan karbohidrat. Bentuk lain dari PRR, termasuk *Toll Like Receptor* (TLR), *NOD like receptor* (NLR), asam retinoat yang diinduksi *protein I like Receptrors* (RLRs), *peptidoglikan*, *B2-integrin*, dan *C type lectin reseptor* yang dapat mendeteksi patogen baik

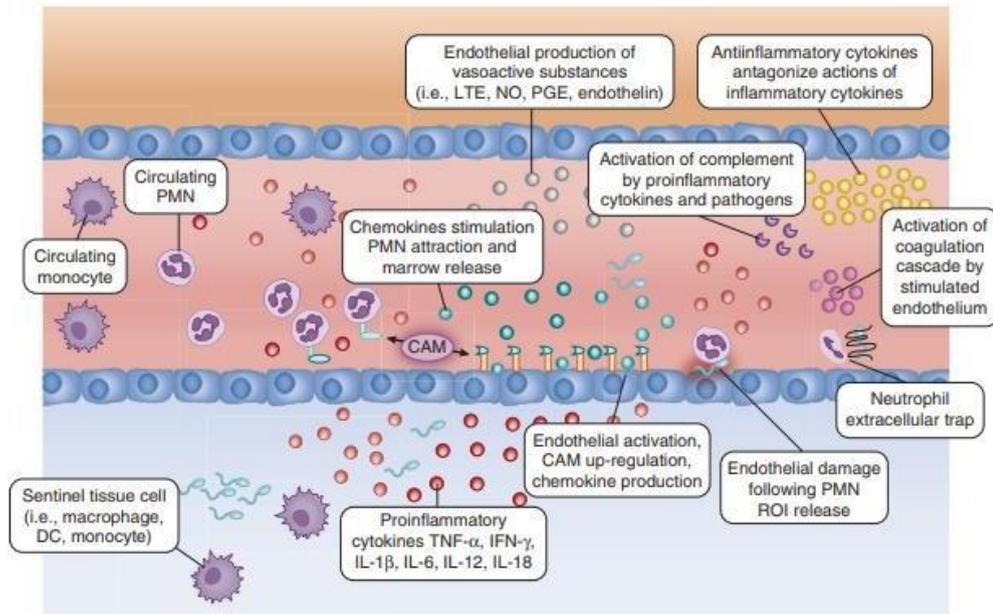
pada permukaan sel maupun pada endosom, sedangkan RLR dan NLR hanya mendeteksi patogen secara intraseluler.(Wynn dan Wong, 2017)

Jaringan/monosit darah yang dirangsang patogen, sel dendritik, dan makrofag melepaskan sitokin proinflamasi yang mengaktifkan endotelium sekitarnya. Hasil aktivasi endotel dalam meregulasi molekul adhesi sel, memproduksi kemokin dan zat vasoaktif, mengaktifkan komplemen. Rekrutmen neutrofil polimorfonuklear (PMNs) terjadi di sepanjang gradien kemokin yang mengelilingi area peradangan. Sitokin antiinflamasi melawan aksi sitokin proinflamasi untuk mencegah aktivasi berlebihan yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan dan peradangan sistemik. Endotelium dapat rusak ketika PMN melepaskan zat oksigen reaktif. Bila mikroorganisme masuk ke dalam epidermis atau permukaan epitel mukosa membran, maka akan dikeluarkan mediator sebagai pertahanan komponen pejamu. Tanda klinik inflamasi (demam, eritema, nyeri dan pembengkakan) dalam berbagai bentuk luka jaringan disertai produksi sitokin dan protein fase akut, pengukurannya bisa digunakan untuk menunjukkan adanya inflamasi dan luas keparahannya. Di beberapa contoh perbedaan tanggap protein fase akut tertentu atau sitokin, dapat memberikan petunjuk sifat proses inflamasi atau komplikasinya; tetapi pada umumnya klinisnya. Infeksi bakteri lokal dapat menimbulkan sepsis, melalui aliran darah (bakteremia dan kultur darah positif), di dalam peredaran darah bakteri berkembang biak dan mengeluarkan toksin. Toksin dikeluarkan dari struktur komponen bakteri (endotoksin antigen teichoic acid, dll.) atau mungkin eksotoksin. Endotoksin ialah *lipopolysaccharide* (LPS) yang terdapat di membran luar bakteri negatif Gram. Komposisi endotoksin terdiri atas rantai polisakarida (rantai O), yang melapisi luar membran pada beberapa mediator pejamu secara tidak langsung menyebabkan sepsis, endotoksin bakteri negatif Gram mengikat larutan LPS-binding protein atau membran luar sel mononuklear, CD14. Pengaruh interaksi antara monosit, makrofag dan netrofil melepas mediator inflamasi seperti interleukin (IL),

interferron (IF), platelet activating factor (PAF) , dan tumor necrosis factor.(Buchori dan Prihatini, 2018)

TLR, sebuah transmembran reseptor, yang kemudian mengaktifkan faktor transkripsi yaitu nucleus NFkB. Melalui jalur CD14-TLR-NFkB, LPS menginduksi IL-1,IL-6, dan IL-8 pada neutrofil manusia. LPS juga dapat meregulasi kemampuan apoptosis, dan fungsi fisiologi dari neutrofil melalui mekanisme ini.(Kido *et al.*, 2003)

Pada beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa neonatus memiliki sel imun, seperti monosit atau sel dendritik yang menghasilkan jumlah TNF, IL-1 $\beta$ , dan IFN- yang lebih rendah dibandingkan dengan sel orang dewasa ketika distimulasi dengan agonis PRR yang berbeda atau dengan mikroorganisme, tetapi memiliki jumlah Th17- yang sama atau bahkan lebih tinggi dalam menghasilkan sitokin (IL-23, IL-6) dan IL-10. Beberapa bukti mendukung konsep yang kuat mengenai respon inflamasi sistemik pada neonatus. Pertama, IL-18 ditemukan lebih tinggi pada neonatus sehat dan septik dibandingkan pada orang dewasa, dan sangat berkorelasi dengan morbiditas dan mortalitas pada sepsis neonatorum. Kedua, sitokin lain seperti IL-6 dan IL-10, menjadi mediator yang penting untuk terjadinya perbaikan peradangan, dihasilkan pada neonatus dengan sepsis dalam jumlah yang sebanding atau terkadang lebih tinggi dibandingkan pada pasien dewasa, dan beberapa penelitian menghubungkan syok septik dan angka kejadian bertahan hidup dengan konsentrasi IL-10 yang lebih tinggi dan rasio IL-10/TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi, baik pada neonatus dan pada orang dewasa Ketiga, mortalitas yang lebih tinggi dan peningkatan kadar plasma TNF, IL-6 dan makrofag chemotactic protein (MCP)-1(Pietrasanta *et al.*, 2019)



Gambar 3. Rekrutmen seluler dan aktivasi endothelial diikuti deteksi antigen (Pietrasanta *et al.*, 2019)

Stimulasi PRR menghasilkan transkripsi dan translasi mediator inflamasi yang mengaktifasi dan membersihkan organisme patogen. Selama sepsis dan syok septik, beberapa sitokin proinflamasi telah diidentifikasi, termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , dan faktor nekrosis tumor (TNF)- $\alpha$ . Dibandingkan orang dewasa dengan sepsis, neonatus dengan sepsis menghasilkan lebih sedikit IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN, dan IL-12. Studi terbaru telah menunjukkan gangguan aktivasi dan produksi IL-1 $\beta$  oleh sel mononuklear neonatus. Dalam studi komprehensif, serum dari neonatus dievaluasi pada sepsis awitan lambat, IL-18 muncul sebagai biomarker prediktif untuk membedakan neonatus yang terinfeksi dan neonatus yang tidak terinfeksi. IL-18 mengurangi apoptosis PMN, mendorong produksi IFN- $\gamma$ , dan menginduksi produksi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan CXCL8. IL-18 prima PMN untuk degranulasi dengan produksi intermediet oksigen reaktif pada stimulasi berikutnya. Peningkatan kadar IL-18 telah ditunjukkan pada bayi kurang bulan dengan cedera otak dan juga dalam model eksperimental dari NEC, dan adanya iskemia dan inflamasi pada

jaringan. Kadar IL-1 $\beta$  yang berlebihan, TNF- $\alpha$ , IL-6, CXCL8, IL-10, dan IL-18, seperti yang terlihat pada NEC stadium lanjut, sepsis berat, atau syok septik, berkorelasi dengan perburukan kondisi pasien. Perubahan kadar sitokin (peningkatan kadar IL-10 dan IL-6 dan penurunan kadar CCL5) dapat mengidentifikasi neonatus dengan risiko tertinggi untuk terjadinya sepsis terkait koagulasi intravaskular diseminata (DIC). Produksi sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi sel endotel, termasuk peningkatan ekspresi molekul adhesi sel yang memfasilitasi rekrutmen leukosit dan diapedesi. Up-regulasi molekul adhesi sel (molekul adhesi antar sel yang larut, adhesi sel vaskular molekul, L-selectin, P-selectin, E-selectins, dan CD11b-CD18) selama proses sepsis. Gradien kemokin yang diproduksi oleh sel endotel dan makrofag lokal diperlukan untuk akumulasi leukosit yang efektif. Tanpa perekrutan leukosit yang memadai, ada peningkatan risiko penyebaran dari infeksi lokal ke sistemik. Meskipun kemotaksis seluler pada neonatus kurang, terutama serum kemokin pada bayi kurang bulan dan cukup bulan dibandingkan dengan orang dewasa (Wynn dan Wong, 2017)

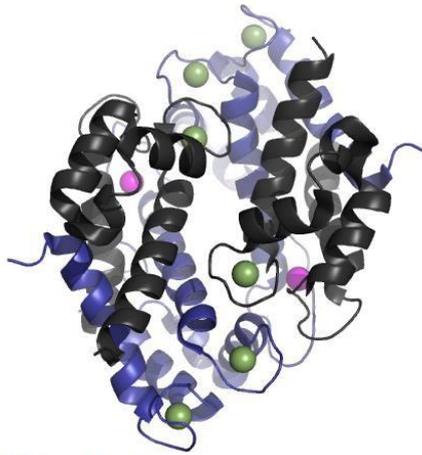
#### **II.1.6 Diagnosis Sepsis neonatorum**

Diagnosis dini sepsis sulit karena tidak adanya gejala spesifik dan nilai diagnostik suboptimal dari temuan laboratorium. Hal ini menyebabkan tingginya tingkat empiris penggunaan antimikroba. Dalam literatur, skor sepsis coba dibuat dengan berbagai kombinasi inflamasi parameter respon, tes laboratorium dan temuan pemeriksaan fisik. The Pediatric Committee (PDCO) of the European Medicines Agency (EMA) mengusulkan kriteria sepsis EMA untuk standarisasi definisi sepsis neonatorum pada tahun 2010 (Tabel 2). (Odabasi dan Bulbul, 2020)

Tabel 2. Sistem skoring sepsis EMA(Odabasi dan Bulbul, 2020)

Temuan klinis	Laboratorium
<p>Suhu tubuh:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 38,5 C</li> <li>• &lt; 36 C dan/ atau instabilitas suhu</li> </ul> <p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradikardi atau takikardi dan/atau nadi ireguler</li> <li>• Jumlah urin &lt; 1 ml/kg/jam</li> <li>• Hipotensi</li> <li>• Gangguan perfusi jaringan</li> </ul> <p>Kulit dan lesi subkutaneus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peteki</li> <li>• Sklerma</li> </ul> <p>Respirasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apneu atau</li> <li>• Takipneu atau</li> <li>• Peningkatan kebutuhan oksigen atau</li> <li>• Peningkatan kebutuhan dukungan ventilasi</li> </ul> <p>Gastrointestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoleransi nutritional</li> <li>• Distensi abdomen</li> </ul> <p>Non Spesifik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelisah</li> <li>• Lethargi</li> <li>• Hipotoni</li> </ul>	<p>Leukosit:</p> <p>&lt; 4000/mm<sup>3</sup> atau &gt; 20.000/mm<sup>3</sup></p> <p>IT ratio <math>\geq 0.2</math></p> <p>Trombosit &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></p> <p>CRP &gt; 15 mg/L (1.5mg/dL) atau Procalcitonin <math>\geq 2</math> ng/ml</p> <p>Gula darah ( minimal dua kali pemeriksaan)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglikemia (&gt;180 mg/dl atau 10 mMol/L)</li> <li>• Hipoglikemia (&lt; 45mg/dl atau 2.5 mMol/L)</li> </ul> <p>Asidosis Metabolik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit basa &gt; 10 mEq/L atau</li> <li>• Serum lactate &gt; 2 mMol/L</li> </ul>
<p>Positif, bila minimal dari 2 kategori klinik dan minimal 2 kategori pemeriksaan laboratorium dapat digunakan sampai usia gestasi 44 minggu</p>	

## II.2 1 Calprotectin



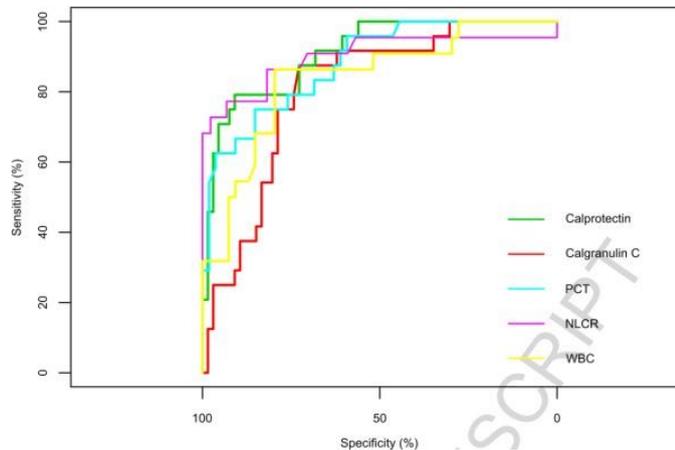
Gambar 4. Struktur calprotectin (Kido *et al.*, 2003)

Calprotectin adalah protein pengikat kalsium yang terkandung dalam sitosol neutrofil, monosit/makrofag dan sel epitel, dan dikenal sebagai L1 antigen, protein faktor penghambat migrasi makrofag 8 dan 14 (MRP8 dan MRP14), S100A8/S100A9, calgranulin A/B dan kistik antigen fibrosis yang meningkat di beberapa penyakit inflamasi seperti rheumatoid arthritis dan kolitis ulserativa.(Kido *et al.*, 2003)

Calprotectin menyumbang 60% dari protein sitosol dalam neutrofil, dan, pada tingkat lebih rendah, dalam monosit dan makrofag yang dapat ditemukan di seluruh tubuh manusia terutama dalam plasma, urin, cairan serebrospinal, feses, air liur, atau cairan sinovial. Calprotectin terlibat dalam banyak fungsi fisiologis termasuk diferensiasi sel, regulasi kekebalan, tumorigenesis, apoptosis dan peradangan.(Pathirana *et al.*, 2018)

Analisis *Receiver operating characteristic* (ROC) menunjukkan bahwa peningkatan tingkat calprotectin, NLCR, PCT dan jumlah WBC memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis sepsis bakterial. Nilai Area Under Curve (AUC) dari keempat parameter secara statistik signifikan dalam membedakan antara sepsis bakterial dan infeksi virus. Nilai AUC adalah 90,97 untuk tingkat calprotectin, 90,19 untuk NLCR,

88,19 untuk PCT, 83,88 untuk jumlah WBC, dan 80,68 untuk kadar calgranulin C.(Bartáková *et al.*, 2019)



Gambar 5. Perbandingan spesifitas dan sensitifitas calprotectin dibandingkan dengan beberapa petanda sepsis lain(Bartáková *et al.*, 2019)

Calprotectin memiliki aktivitas antimikroba dan menginduksi apoptosis. Dengan penyerapan seng, calprotectin menghambat MMPs (matriks metaloproteinase), yang berperan dalam perkembangan embrio, angiogenesis, penyembuhan luka, peradangan, kanker, dan kerusakan jaringan. Peran calprotectin dalam adhesi seluler telah dilaporkan sebagai antibodi monoklonal 27E10 menghambat perlekatan monosit ke kolagen dan fibronektin. Di sisi lain, matriks ekstraseluler protein ini menginduksi ekspresi calprotectin secara paralel dengan pelepasan tumor sitokin inflamasi faktor nekrosis alfa (TNF $\alpha$ ) dan interleukin-6 (IL-6) dan produksi anion superoksida. Hubungan antara ekspresi dan kapasitas calprotectin untuk melepaskan TNF $\alpha$  juga telah ditunjukkan pada makrofag alveolar manusia yang diturunkan oleh bronchoalveolar lavage. Studi in vitro menjelaskan peran penting calprotectin dalam ekstravasasi leukosit pada sel endotel melalui Subunit MRP-14 dan berinteraksi dengan endotel proteoglikan heparan sulfat menyebabkan terjadinya pelepasan calprotectin dalam konsentrasi tinggi dalam cairan tubuh pasien yang terjadi

pada penyakit akut atau penyakit inflamasi kronis. Pelepasan calprotectin mungkin juga terlibat dalam proses peradangan dengan meningkatkan ekspresi CD11b dalam monosit manusia dan berpartisipasi dalam mekanisme migrasi transendotel.(Decembrino *et al.*, 2015)

Calprotectin memainkan peran penting dalam respon imun bawaan manusia terhadap pertumbuhan bakteri, dan juga dapat memodulasi respon inflamasi setelah pelepasannya. Kadar calprotectin ekstraseluler meningkat selama infeksi dan inflamasi, dan digunakan sebagai biomarker aktivasi neutrofil pada banyak penyakit inflamasi(Hoskin *et al.*, 2019)

Fecal calprotectin disekresikan dari granulosit neutrofil dan dapat berfungsi sebagai penanda peradangan yang dipicu oleh neutrofil. Pelepasannya telah dikaitkan untuk kedua sifat anti-infeksi dan anti-inflamasi termasuk kontrol myelopoiesis, kemotaksis. Reseptor aktivator plasminogen urokinase terlarut (suPAR) diekspresikan pada banyak sel imunologis aktif, termasuk monosit, neutrofil dan sel T teraktivasi. CD163, protein reseptor endositik untuk kompleks haptoglobin-hemoglobin, ditemukan pada makrofag dan monosit: kadar serumnya meningkat secara hubungannya dengan keterlibatan makrofag dan kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Protein yang terdapat dalam feses, memiliki distribusi yang homogen dan stabil selama hingga 7 hari pada suhu ruangan. (Niemelä, 2020)

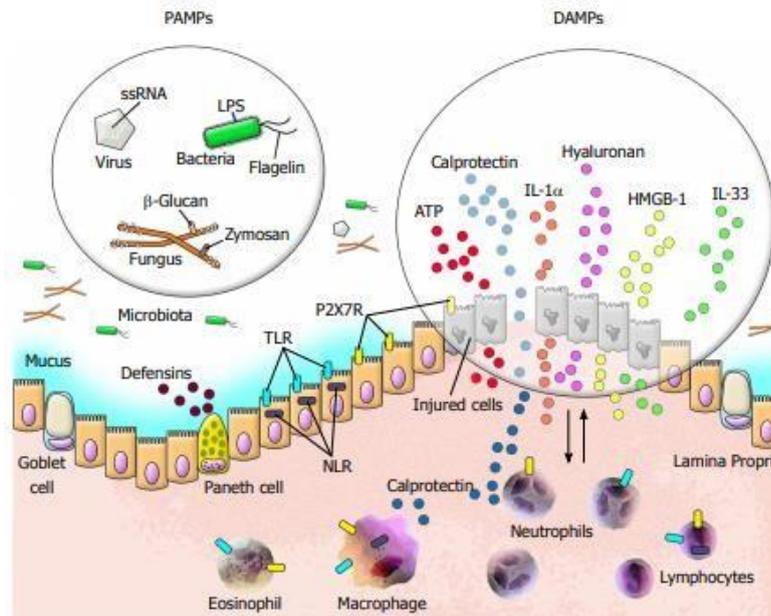
Peningkatan kadar fecal calprotectin di periode pertama kehidupan sebenarnya mencerminkan pematangan fisiologis saluran cerna, adanya peningkatan permeabilitas pada mukosa usus menyebabkan terjadinya peningkatan migrasi granulosit kedalam lumen usus.(Campeotto *et al.*, 2004)

Hubungan antara usia bayi dengan kadar fecal calprotectin berhubungan dengan peningkatan permeabilitas usus dan respon imun aktif menyebabkan peningkatan migrasi neutrofil kedalam usus. Selain itu persalinan pervaginam memberikan kontak awal dengan mikrobioma ibu dan dianggap penting untuk pematangan usus, metabolisme dan

pembentukan sistem imunologis, serta homeostasis host-mikroba. Beberapa laporan telah menunjukkan perbedaan mikrobioma tinja bayi menurut cara persalinan dan pola kolonisasi bakteri. Tingkat fecal calprotectin pada bayi yang lahir melalui persalinan pervaginam lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang lahir melalui operasi caesar. (Costa *et al.*, 2020)

Penggunaan antibiotik dapat mengganggu kerja mitokondria sel, yang menyebabkan ketidakseimbangan bakteri dalam tubuh dan dapat menyebabkan peradangan mukosa. Kadar calprotectin feses yang tinggi terbukti berkorelasi dengan peningkatan leukosit pada barrier usus dan migrasi granulosit menuju lumen usus. Oleh karena itu, calprotectin feses telah diusulkan sebagai penanda non-invasif peradangan usus pada penyakit radang usus pada orang dewasa dan anak-anak. Kadar calprotectin feses pada orang dewasa adalah mencapai 50  $\mu\text{g/g}$  dan didapatkan sebuah hubungan antara kadar calprotectin yang meningkat dengan peningkatan usia, namun kadar calprotectin feses dilaporkan lebih tinggi pada bayi cukup bulan yang sehat dan bayi kurang bulan pada minggu pertama kehidupan dibandingkan dengan orang dewasa dan anak-anak yang mencapai peningkatan 10 kali lipat. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Goold dan kawan-kawan menemukan bahwa nilai cut off point pada neonatus 120  $\mu\text{g/gr}$  (Goold, Pearson dan Johnson, 2020).

Pelepasan calprotectin dari neutrofil disebabkan oleh infiltrasi sel inflammatory dan LPS. LPS mempengaruhi fungsi PMN dan menstimulasi sitokin inflammatory termasuk  $\text{IL}1\beta$ , TNF dan IL-6 dari PMN dan Monosit. Dalam sinyal transduksi LPS, LPS mengikat protein dalam serum dan berinteraksi dengan CD14, kemudian berikatan dengan TLR, sebuah transmembran reseptor, yang kemudian mengaktifkan faktor transkripsi yaitu nucleus NFkB. Melalui jalur CD14-TLR-NFkB, LPS menginduksi IL-1, IL-6, dan IL-8 pada neutrofil manusia. LPS juga dapat meregulasi kemampuan apoptosis, dan fungsi fisiologi dari neutrofil melalui mekanisme ini. (Kido *et al.*, 2003)



Gambar 6. Mekanisme induksi neutrofil oleh mikroorganisme (Kido *et al.*, 2003)

### II.3 Kerangka Teori

