

KARYA AKHIR

**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEMATIAN
DAN LAMA RAWAT PADA SEPSIS NEONATORUM**

(NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AS A RISK FACTOR FOR
MORTALITY AND LENGTH OF STAY IN NEONATAL SEPSIS)



DESI NANDIYARIZKY

C105171010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI FAKTOR
RISIKO KEMATIAN DAN LAMA RAWAT PADA
SEPSIS NEONATORUM**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

DESI NANDIYARIZKY

Kepada

**ROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEMATIAN
DAN LAMA RAWAT PADA SEPSIS NEONATORUM**

Disusun dan diajukan oleh:

DESI NANDIYARIZKY
NIM: C105171010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

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

Ketua Program Studi,

Dr. dr. St. Aizah Lawang, M. Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740621 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Desi Nandiyarizky
Nomor Mahasiswa : C105171010
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, Juli 2023



Yang Menyatakan,

Desi Nandiyarizky



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT 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 Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **dr. A. Dwi Bahagia Febriani, PhD, SpA(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan, yaitu **Prof dr. Albar Sp.A (K)** , **Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, SpA(K)**, **Dr. dr. Lawang, M.Kes, SpA (K)**, dan **dr. Amiruddin L, SpA (K)**



Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada:

1. Rektor, Direktur Program Pascasarjana, dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta Bapak dan Ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
6. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP r. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan erjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.



7. Kedua orang tua saya dan mertua Nanik Rahayu, Sri Hartini, Sudardi dan (alm) Muhson yang doa doanya selalu mengiringi perjalanan penulis.
8. Suami dan anak tercinta, K. Muh Hartanto dan T. Hasan Arianto untuk segala doa, dukungan, dan kasih sayangnya.
9. Adik-adik, keponakan, dan semua kerabat yang selalu menguatkan dan mempercayai penulis di tiap perjalanan sekolah.
10. Teman-teman yang selalu saling mendoakan dan mendukung di tiap suka duka

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang. Akhirnya, tak ada gading yang tak retak, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Juli 2023

Desi Nandiyarizky



ABSTRAK

Latar belakang: Penelitian mengenai korelasi antara rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dengan risiko kematian dan lama rawat inap pada sepsis neonatal. Tujuannya adalah untuk mengetahui apakah NLR dapat berfungsi sebagai penanda prognostik yang sederhana dan hemat biaya. Analisis retrospektif rekam medis dilakukan dengan mengendalikan faktor perancu. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi untuk manajemen sepsis neonatal.

Metode: Penelitian kohort retrospektif meneliti hubungan antara Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (NLR) yang tinggi dengan mortalitas/lama rawat inap pada sepsis neonatorum. Data dianalisis dari neonatus yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Januari 2018 hingga Desember 2020. Kemudian bertujuan untuk menentukan apakah NLR dapat berfungsi sebagai penanda prognostik. Kriteria inklusi meliputi kultur bakteri darah positif, usia kehamilan ≥ 28 minggu, berat badan lahir ≥ 700 gram, dan rekam medis lengkap.

Hasil: Penelitian yang dilakukan dari Maret 2022 hingga Juni 2023 ini bertujuan untuk menemukan hubungan antara Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (NLR) yang tinggi dengan kematian/lama rawat inap pada sepsis neonatorum. Data dari 138 neonatus dengan rekam medis yang tidak lengkap dianalisis. Tidak ada hubungan yang signifikan yang ditemukan antara NLR dan usia kehamilan atau berat badan lahir. Namun, terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dan usia kehamilan terkait kematian pasien. Tidak ada hubungan yang signifikan yang ditemukan antara NLR dengan kematian atau lama rawat inap pasien.

Kesimpulan: Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara Rasio Neutrofil-ke-Limfosit (NLR) dengan kematian atau lama rawat inap pada sepsis neonatal. Namun, usia kehamilan secara signifikan terkait dengan kematian pasien. Penelitian tambahan diperlukan untuk mengidentifikasi penanda prognostik yang lebih baik.

Kunci: rasio neutrofil terhadap limfosit, neonatus, sepsis.



ABSTRACT

Background: This study explores the correlation between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the risk of death and length of stay in neonatal sepsis. The objective is to determine if NLR can serve as a simple and cost-effective prognostic marker. Retrospective analysis of medical records will be conducted, controlling for confounding factors. The findings may inform the management of neonatal sepsis.

Method: This retrospective cohort study examines the relationship between high Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and mortality/length of stay in neonatal sepsis. Data from neonates treated at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from Jan 2018 to Dec 2020 will be analyzed. The study aims to determine if NLR can serve as a prognostic marker. Inclusion criteria include positive blood bacterial culture, gestational age ≥ 28 weeks, birth weight ≥ 700 grams, and complete medical records.

Results: The study, conducted from March 2022 to June 2023, aimed to investigate the relationship between high Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and mortality/length of stay in neonatal sepsis. Data from 138 neonates with incomplete medical records were analyzed. No significant association was found between NLR and gestational age or birth weight. However, there was a significant association between NLR and gestational age regarding patient outcomes. No significant association was found between NLR and patient outcomes or length of stay.

Conclusion: The study found no association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and outcomes or length of hospital stay in neonatal sepsis. However, gestational age was significantly linked to patient outcomes. Additional research is needed to identify better prognostic markers.



ds: neutrophil-to-lymphocyte ratio, neonates, sepsis.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Hipotesis	6
I.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1. Sepsis Neonatorum	8
II.1.1 Definisi dan Klasifikasi	8
II.1.2 Epidemiologi dan Faktor Risiko	12
II.1.3 Etiologi dan Patofisiologi	16
II.1.4 Manifestasi Klinis	20
II.1.5 Pemeriksaan Penunjang	23
II.1.6 Diagnosis	28
II.1.7 Penatalaksanaan	31
II.1.8 Prognosis	35
II.2. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)	36
II.3. Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) terhadap kematian dan lama perawatan pada bayi dengan sepsis	42
II.4. Kerangka Teori	49
BAB III KERANGKA KONSEP	50
METODE PENELITIAN	51
Desain Penelitian	51
Tempat dan Waktu Penelitian	51



IV.3. Populasi Penelitian	51
IV.3.1. Populasi Target	51
IV.3.2. Populasi Terjangkau	52
IV.4. Sampel dan cara Pengambilan Sampel	52
IV.5. Perkiraan Besar Sampel	52
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	52
IV.6.1. Kriteria Inklusi	52
IV.6.2. Kriteria Eksklusi	53
IV.7. Izin penelitian dan <i>ethical clearance</i>	53
IV.8. Cara Kerja	53
IV.8.1. Alokasi Subjek	53
IV.8.2. Cara Penelitian	53
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	55
IV.9.1. Identifikasi Variabel	55
IV.9.2. Klasifikasi Variabel	55
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	56
IV.10.1. Definisi Operasional	56
IV.10.2. Kriteria Objektif	58
IV.11. Pengolahan dan Analisis data	60
IV.11.1. Analisis Univariat	60
HASIL PENELITIAN	61
V.1. Jumlah Sampel	61
V.2. Karakteristik Sampel	62
V.3. Evaluasi rasio neutrofil-limfosit terhadap lama rawat dan luaran pasien	65
V.3.1 Hubungan rasio neutrofil-limfosit terhadap luaran pasien	65
V.3.2 Hubungan rasio neutrofil-limfosit terhadap lama rawat	65
BAB VI PEMBAHASAN	68
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	77
VII.1. Kesimpulan	77
V.2. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis kompleks sepsis (Huang et al., 2019).....	17
Gambar 2. Nilai acuan/ cut-off rasio jumlah neutrofil-limfosit (NLR) pada orang dewasa sehat (Gürol et al., 2015).....	37
Gambar 3. Probabilitas nilai prediksi dari kelompok diagnostik dengan menggunakan NLR. (Naess et al., 2017).....	39
Gambar 4. Area dibawah kurva (AUC) berbagai penanda infeksi pada neonatus usia 7 – 28 hari dengan <i>serious bacterial infection</i> (SBI).	40
Gambar 5. Kerangka Teori	49
Gambar 6. Kerangka Konsep	50
Gambar 7. Alur Penelitian	54



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sistem skoring sepsis EMA.	29
Tabel 2. Daftar temuan gejala dan tanda klinis yang menyokong ke arah sepsis neonatorum	31
Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian	62
Tabel 4. Hubungan karakteristik sampel penelitian dengan luaran pasien	63
Tabel 5. Hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan luaran pasien	65
Tabel 6. Hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan lama rawat pada bayi cukup bulan	66
Tabel 7. Hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan lama rawat pada bayi kurang bulan	66



DAFTAR SINGKATAN

ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
AP-1	: <i>Adaptor Protein 1</i>
BBL	: <i>Bayi Baru Lahir</i>
BBLR	: <i>Bayi Berat Lahir Rendah</i>
BKB	: <i>Bayi Kurang Bulan</i>
CBC	: <i>Complete blood count</i>
CLABSI	: <i>Central Line Associated Bloodstream Infections</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
EMA	: <i>European Medicines Agency</i>
ERK1/2	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2</i>
ESBL	: <i>Extended-spectrum β-lactamase</i>
FIRS	: <i>Fetal inflammatory response syndrome</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GNB	: <i>Gram-negative Bacteria</i>
I:T	: <i>Immature to Total Neutrophil</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
	: <i>Interleukin-1 receptor-associated kinase-M</i>
	: <i>Interferon Regulatory Factor 7</i>



IVIG	: <i>Intravenous immune globulin</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LMICs	: <i>Low and Middle Income Countries</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MPV	: <i>Mean platelet volume</i>
NETs	: <i>Neutrophil extracellular traps</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-κB</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte</i>
NLRs	: <i>NOD-like receptor</i>
PLR	: <i>Platelet lymphocyte ratio</i>
PRR	: <i>Pattern-Recognition Receptors</i>
RDW	: <i>Red cell distribution width</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SBI	: <i>Serious bacterial infection</i>
SIGIRR	: <i>Single Ig IL-1R-related molecule</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SNOD	: <i>Sepsis Neonatorum Onset Dini</i>
SOCS1	: <i>Suppressor of Cytokine Signaling 1</i>
ST2	: <i>Stimulation expressed gene 2</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
WBC	: <i>White blood cell</i>



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis yang ditandai dengan infeksi sistemik dan isolasi agen patogen dalam darah (bakteremia), yang terjadi pada bayi pada bulan pertama kehidupan (Coetzee et al., 2017). Sepsis neonatorum merupakan masalah utama bagi neonatus di seluruh dunia dan berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas yang signifikan (pada bayi cukup bulan dan prematur), terutama di negara berkembang (Alkan Ozdemir et al., 2018). Sebanyak 1,6 juta neonatus meninggal setiap tahun akibat infeksi dengan 60% kematian terjadi di negara berkembang. Sepsis neonatus dilaporkan sebanyak 1–5 per 1000 kelahiran hidup di negara maju, dan insiden yang lebih tinggi dilaporkan di negara berkembang (10-50 per 1000 kelahiran hidup) (Kardana, 2011; Sumitro et al., 2021). Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa rata-rata 2,6 juta bayi baru lahir meninggal setiap tahun dan tiga perempat dari kematian tersebut terjadi pada minggu pertama kehidupan (Özmeral Odabaşı, 2020).

Secara global 15% kematian neonatal disebabkan oleh sepsis neonatal dan khususnya menjadi perhatian utama di negara berpenghasilan rendah dan menengah atau *low and middle income countries* (LMICs) (Gebremedhin et al., 2016). Selain itu, hal ini juga terkait



peningkatan biaya medis, lama tinggal di rumah sakit, dan luaran organ saraf jangka panjang yang berpotensi buruk pada bayi. Bayi bertahan hidup, kira-kira seperempat dari neonatus, memiliki gejala

sis neurologis yang signifikan sebagai akibat dari keterlibatan SSP, syok septik, atau hipoksemia sekunder akibat penyakit parenkim paru yang parah meskipun telah diberikan terapi antibiotik yang efektif. (Gebremedhin et al., 2016).

Neonatus adalah populasi yang sangat rentan dan sepsis neonatal adalah penyebab kematian paling umum kedua dalam kelompok ini (Liu et al., 2015). Terlepas dari kasus kematian, sepsis terkait dengan morbiditas yang signifikan dan gejala sisa jangka panjang. Oleh karena itu, diagnosis yang tepat dan inisiasi terapi yang cepat dapat menyelamatkan nyawa. Standar emas untuk menegakkan diagnosis sepsis neonatorum adalah kultur. Namun, beberapa faktor, termasuk volume darah kecil yang diperoleh dari neonatus, kondisi bakteremia rendah atau intermiten, serta paparan antimikroba intrapartum ibu, dapat membuat diagnosis sepsis pada neonatus menjadi tantangan diagnostik (Iroh Tam and Bendel, 2017).

Sel darah putih dan subpopulasinya sangat penting dalam pertahanan sistem kekebalan terhadap infeksi patogen. Banyak studi klinis menunjukkan bahwa jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL) merupakan prediktor sepsis (Li et al., 2020). Neutrofil merupakan senjata penting dari respon imun bawaan selama sepsis dan melepaskan sitokin inflamasi, kemokin, dan sitokin. Neutrofil juga dapat menelan patogen yang menyerang dan membunuhnya melalui



i peptida antimikroba, protease, dan oksidan. Dalam beberapa terakhir, penemuan *neutrophil extracellular traps* (NET) telah menjadi senjata baru dalam pertahanan sistem kekebalan terhadap

infeksi patogen. Namun, ekspresi sitokin inflamasi dan pembentukan NET yang berlebihan berkontribusi terhadap inflamasi dan kerusakan jaringan yang berlebihan. Limfosit juga terlibat dalam respon imun terhadap infeksi oleh bakteri dan virus. Selama infeksi patogen, *antigen-presenting cells* (APC) mengenali antigen mikroba dan mempresentasikannya ke sel T. Selanjutnya, sel T CD4+ mengeluarkan sitokin yang membantu sel fagositosis untuk membunuh bakteri intraseluler. Namun, selama sepsis, jumlah limfosit menurun secara signifikan akibat apoptosis. Penurunan ini dianggap sebagai faktor penting untuk keadaan immunosupresif yang membuat pasien rentan terhadap infeksi (Li et al., 2020).

Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) adalah penanda biologis yang mudah diakses yang telah dilaporkan mewakili tingkat beratnya penyakit (Liu et al., 2016). Dengan semakin tingginya nilai RNL maka akan semakin berat keadaan pasien dengan sepsis neonatorum sehingga meningkatkan lama rawat dan lebih rentan terhadap kematian. Ozdemir dkk. mempelajari dan menemukan neonatus sepsis onset lambat pada bayi prematur memiliki rata-rata RNL yang lebih tinggi untuk lama rawat inap (Panda et al., 2021). Sedangkan penelitian lain Halil dkk, menunjukkan tidak ada hubungan antara RNL dan angka mortalitas pada bayi dengan sepsis (Değirmencioğlu, 2023).

Berdasarkan uraian diatas mengenai menunjukkan bagaimana RNL dengan risiko kematian dan lama rawat pada sepsis rum, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui



sejauh mana hubungan antara RNL terhadap risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum.

Baru-baru ini, sitokin anti-inflamasi dan perubahan penanda permukaan sel juga telah dipelajari. Namun sebagian besar biomarker ini sangat mahal, tidak tersedia, dan/atau tidak divalidasi. Hitung darah lengkap (CBC), di sisi lain, adalah pemeriksaan utama dalam skrining sepsis dan tersedia di hampir semua pusat medis. Hal ini membuat rasio neutrofil terhadap limfosit menjadi parameter yang tersedia yang dapat dihitung dari CBC (Rana et al., 2022). Berdasarkan hal tersebut di atas, peneliti menganggap **perlu** dilakukan penelitian untuk menilai hubungan RNL terhadap risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum.

RNL telah menarik banyak perhatian karena potensinya sebagai faktor prognosis untuk sepsis. RNL dapat menunjukkan prognosis pada pasien dengan sepsis neonatal dalam hal lama perawatan dan tingkat kematian tetapi hanya sedikit penelitian yang membahas hal tersebut (Panda et al., 2021). Sebagian besar penelitian tentang hubungan antara nilai prognosis NLR pada sepsis dilakukan pada pasien dewasa, dan hanya ada beberapa laporan tentang hubungan nilai prognosis RNL pada sepsis neonatal (Li et al., 2020). Konsekuensinya, kegunaan klinis RNL pada pasien dengan sepsis neonatorum karena itu masih menjadi kontroversi dan pertanyaan ini perlu diselidiki lebih lanjut (Liu et al., 2016). Penelitian



membahas hubungan antara RNL terhadap risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum belum pernah dilakukan di Indonesia dan hal tersebut menjadi nilai **novel** pada penelitian ini. Penelitian ini

akan memberikan gambaran tentang rasio neutrofil-limfosit terhadap risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum yang dapat menggambarkan kondisi yang ada di Sulawesi Selatan.

I.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah rasio neutrofil-limfosit berhubungan dengan kematian pada bayi dengan sepsis neonatorum?
2. Apakah rasio neutrofil-limfosit berhubungan dengan lama rawat bayi dengan sepsis neonatorum?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara rasio neutrofil-limfosit yang tinggi dengan kematian dan lama rawat pada bayi baru lahir dengan sepsis.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menghitung frekuensi kematian pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi.
2. Menghitung frekuensi kematian pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit yang normal.
3. Membandingkan frekuensi kematian pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi dan normal.



4. Menentukan lama rawat pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi.
5. Menentukan lama rawat pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit yang normal.
6. Membandingkan lama perawatan pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi dan normal.

I.4. Hipotesis

1. Kematian pada bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit tinggi lebih banyak dibandingkan dengan bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit normal.
2. Durasi lama rawat bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit tinggi lebih lama dibandingkan dengan bayi sepsis dengan rasio neutrofil-limfosit normal.

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Ilmu pengetahuan
 - a. Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum, guna menjadi data dasar untuk rencana tatalaksana.



- b. Mendorong penelitian lebih lanjut terkait rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum.
2. Aplikasi klinis
 - a. Sebagai sumber data terkait rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum di perawatan NICU Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.
 - b. Sebagai sumber data dan pertimbangan untuk menentukan tatalaksana lanjutan pada pasien sepsis neonatorum dengan rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor risiko.
 - c. Jika terbukti bahwa rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor risiko kematian dan lama rawat pada sepsis neonatorum, maka dapat dilakukan langkah-langkah pencegahan.
 - d. Mendorong perbaikan terhadap luaran pasien dengan memperhatikan rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor risiko.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sepsis Neonatorum

II.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis sistemik yang ditandai dengan adanya bakteremia dan terjadi dalam bulan pertama kehidupan (Gomella, TL, Cunningham MD, Eyal FG., 2013). Menurut konsensus internasional ketiga oleh *the European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine* tahun 2014, definisi sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam hidup disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Secara klinis, disfungsi organ dapat dinilai berdasarkan peningkatan skor SOFA [Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assesment] dua poin atau lebih (Mohsen et al., 2017; Singer et al., 2016). Sumber lain menyebutkan sepsis neonatorum didefinisikan kondisi sistemik yang muncul dari bakteri, virus atau jamur, terkait dengan perubahan hemodinamik dan temuan klinis serta menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang berat ((Özmeral Odabaşı, 2020).

Definisi sepsis pediatrik sedang dikembangkan oleh *International Pediatric Sepsis Definition Taskforce* dan telah menemukan hubungan yang kuat antara penanda disfungsi organ, dikaitkan dengan luaran klinis yang cocok untuk dimasukkan dalam fase validasi definisi. Namun definisi neonatal tidak selaras dengan orang dewasa dan anak-anak karena



banyak dokter masih mengandalkan hasil mikrobiologi daripada disfungsi organ (Molloy and Bearer, 2022).

Istilah sepsis neonatorum digunakan untuk menunjukkan kondisi sistemik yang berasal dari bakteri, virus, atau jamur yang berhubungan dengan perubahan hemodinamik dan manifestasi klinis lainnya serta mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang substansial. Secara tradisional, definisi sepsis mencakup isolasi patogen dari cairan tubuh yang biasanya steril seperti darah atau cairan serebrospinal (CSF). Namun, karena gambaran klinis sepsis dapat diinduksi oleh sitokin proinflamasi yang poten, istilah sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) juga telah digunakan untuk menjelaskan sepsis neonatorum (Shane et al., 2017).

Sepsis neonatorum adalah diagnosis yang dibuat pada bayi kurang dari 28 hari kehidupan dan terdiri dari sindrom klinis yang mungkin mencakup tanda infeksi sistemik, syok sirkulasi, dan kegagalan organ multisistem. Ada beberapa terminologi yang sering digunakan yaitu suspek sepsis dimana adanya faktor risiko tanpa memandang ada tidaknya manifestasi klinis. Sepsis klinis, manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang menunjukkan adanya sepsis tetapi tidak dapat menentukan mikroorganisme penyebab. Terbukti sepsis, ada manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang yang mendukung disertai temuan 10 mikroorganisme patogen berdasarkan pemeriksaan kultur (Özmeral, 2020). Keadaan ini sering terjadi pada bayi baru lahir (BBL) misalnya pada bayi kurang bulan (BKB) atau prematuritas, bayi



berat lahir rendah (BBLR), bayi dengan gangguan napas, ataupun bayi yang lahir dari ibu berisiko.

Sepsis neonatal dapat dibagi menjadi dua jenis: sepsis neonatal onset dini (SNOD) dan sepsis neonatal onset lambat (SNOL). SNOD biasanya digambarkan sebagai infeksi dan sepsis yang terjadi dalam 24 jam pertama hingga minggu pertama kehidupan. SNOL terjadi setelah 24 jam atau setelah minggu pertama kehidupan, hingga 28 hari atau 1 bulan. Literatur bervariasi dalam mendefinisikan SNOD dan SNOL, tetapi sebagian besar mengkategorikan SNOD dalam 72 jam pertama kehidupan dan SNOL setelah periode waktu setelah 72 jam pertama hingga 28 hari. (Ershad et al., 2019).

Sepsis neonatorum onset dini atau (SNOD) umumnya disebabkan oleh transmisi patogen dari sistem genitourinari wanita ke bayi baru lahir atau janin. Patogen ini dapat naik ke vagina, leher rahim, dan rahim, dan juga dapat menginfeksi cairan ketuban. Neonatus juga dapat terinfeksi di dalam rahim atau selama persalinan saat mereka melewati saluran vagina. Patogen bakteri khas untuk SNOD termasuk *Streptococcus Grup B* (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus koagulase-negatif*, *Haemophilus influenza*, dan *Listeria monocytogenes*. Faktor maternal yang meningkatkan risiko sepsis neonatorum antara lain korioamnionitis, kolonisasi GBS, persalinan sebelum 37 minggu, dan ketuban pecah lama di 18 jam (Singh et al., 2022). Pada bayi prematur, SNOD adalah yang terjadi dalam tiga hari pertama kehidupan dan disebabkan patogen melalui transmisi vertikal dari ibu baik selama masa



kehamilan secara hematogen, melalui plasenta, dan yang paling sering adalah infeksi asenden dari servis. Koloni bakteri di traktus genitourinary dapat ditemukan pada neonatus. Transmisi bakteri patogen pada SNOD dapat terjadi selama proses persalinan. SNOD ditemukan 10 hingga 20 kali lebih sering terjadi pada bayi prematur, berat badan lahir sangat rendah (Mohsen et al., 2017; Simonsen et al., 2014)

Sepsis neonatorum onset lambat SNOL adalah infeksi yang terjadi setelah 72 jam yang dapat disebabkan transmisi vertikal, horizontal, maupun infeksi nosokomial. (SNOL) biasanya terjadi melalui transmisi patogen dari lingkungan sekitar setelah melahirkan, seperti kontak dari petugas kesehatan atau pengasuh. Persentase SNOL juga dapat disebabkan oleh manifestasi lanjut dari infeksi yang ditularkan secara vertikal. Bayi yang membutuhkan pemasangan kateter intravaskular, atau prosedur invasif lainnya yang mengganggu mukosa, berisiko lebih tinggi untuk mengalami SNOL (Singh et al., 2022). Spesies stafilococcus koagulase-negatif, terutama *Staphylococcus epidermis*, merupakan penyebab utama, bertanggung jawab atas lebih dari 50% kasus SNOL di negara industri. Namun, banyak patogen bakteri dan virus lainnya dapat dikaitkan dengan SNOL (Singh et al., 2022). Pneumonia merupakan manifestasi terbanyak dari SNOD, sedangkan meningitis sering ditemukan pada SNOL.



neonatus prematur memiliki risiko lebih tinggi untuk sepsis/infeksi
neonatus cukup bulan. Peningkatan kerentanan terhadap infeksi
lihat pada neonatus prematur terutama disebabkan oleh:

- a. Sistem kekebalan tubuh yang kurang, terutama karena penurunan antibodi IgG dan opsonisasi yang tidak kompeten dan aktivasi komplemen
- b. Terdiri dari sistem kekebalan tubuh bawaan, terutama disebabkan oleh penghalang epitel yang belum matang
- c. Meningkatnya kebutuhan alat invasif (akses vaskular, tabung endotrakeal, selang makanan dan kateter saluran kemih) karena penyakit parah terkait

II.1.2 Epidemiologi dan Faktor Risiko

Secara global, sepsis masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada neonatus, terlepas dari kemajuan terbaru di unit perawatan kesehatan. Lebih dari 40% kematian balita secara global terjadi pada periode neonatal, yang mengakibatkan 3,1 juta kematian bayi baru lahir setiap tahun. Sebagian besar kematian ini biasanya terjadi di negara berpenghasilan rendah dan hampir 1 juta dari kematian ini disebabkan oleh penyebab infeksi termasuk sepsis neonatal, meningitis, dan pneumonia. Di sisi lain, orang yang selamat dari sepsis neonatal rentan terhadap morbiditas perkembangan saraf jangka pendek dan jangka panjang (Shehab El-Din et al., 2015).

Di seluruh dunia, sepsis neonatal terjadi pada sekitar 1 sampai 50 dari 1.000 kelahiran hidup dan menyumbang 3 sampai 30% kematian bayi k setiap tahun. Dalam studi epidemiologi diagnosis positif kultur neonatal di Swiss dari 2011 hingga 2015, insiden nasional adalah



1,43 dari 1.000 kelahiran hidup dengan angka kematian hingga 18% [19]. Tinjauan sistematis yang menyelidiki beban global sepsis neonatal dari tahun 1979 hingga 2016 menunjukkan kejadian tahunan sebanyak tiga juta kasus sepsis neonatal di seluruh dunia dengan angka kematian 19% (Ershad et al., 2019).

Angka kematian neonatus di Asia Tenggara adalah 39 per 1000 kelahiran hidup. Laporan WHO yang dikutip dari State of the world's mother 2007 (data tahun 2000-2003) dikemukakan bahwa 36% kematian neonates disebabkan oleh penyakit infeksi, di antaranya sepsis, pneumonia, tetanus, dan diare. Di negara berkembang, kematian bayi karena sepsis neonates sekitar 34 per 1000 kelahiran hidup, yang terjadi terutama di minggu pertama kehidupan, sementara di negara maju 5 per 1000 kelahiran hidup. Di Malaysia, insiden sepsis neonatus 5%-10% dan angka kematian 23%-50%. Di rumah sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Januari sampai September 2005, didapatkan insiden sepsis neonatus 13,68% dari semua kelahiran hidup dengan angka kematian 14,18%.⁸ Di rumah sakit Sanglah, ditemukan dari Januari 2003 sampai dengan Desember 2004 insiden sepsis neonatus 5,3% dengan tingkat kematian 56% (Putra, 2012).

Tingkat infeksi aliran darah (BSI) pada neonatus adalah 3-20 kali lebih tinggi di negara berkembang, dan di beberapa negara lain, sekitar setengah dari pasien di unit perawatan intensif neonatal (NICU) mengalami



Tingkat fatalitas kasus sepsis neonatorum dapat mencapai 52%, berkontribusi terhadap hampir satu juta kematian dan bertanggung atas sekitar 30-50% dari total kematian neonatal di negara

berkembang meskipun kematian terkait sepsis sebagian besar dapat dicegah dengan pencegahan sepsis itu sendiri, pengenalan tepat waktu, terapi antimikroba yang rasional dan perawatan suportif agresif (Sorsa, 1970).

Epidemiologi sepsis neonatal telah berubah seiring berjalannya waktu. Insiden SNOD telah menurun sejak tahun 1990-an karena pengenalan skrining universal Streptococcus grup B (GBS) pada wanita hamil dan profilaksis antibiotik intrapartum (IAP). Namun, tingkat SNOL tetap relatif sama. Escherichia coli menyumbang lebih banyak kasus SNOD. Di Amerika Serikat, kejadian SNOD dengan kultur darah positif diperkirakan 0,77 sampai 1 per 1.000 kelahiran hidup. Karena presentasi neonatal nonspesifik untuk sepsis dan tingginya risiko mortalitas dan morbiditas tanpa pengobatan, banyak neonatus asimtomatik menjalani pemeriksaan sepsis jika terdapat faktor risiko dan/atau terindikasi secara klinis. Meskipun sekitar 7% sampai 13% dari semua neonatus mengalami sepsis, hanya 3% sampai 8% yang memiliki kultur positif. Pemberian antibiotik pada ibu dan rendahnya volume darah yang diperoleh untuk biakan darah dapat menjelaskan rendahnya tingkat biakan darah positif. Insidensi sepsis secara signifikan lebih tinggi pada bayi prematur, serta bayi dengan berat lahir sangat rendah (<1000 gram). Bayi Afrika-Amerika memiliki peningkatan risiko infeksi GBS dan SNOL, kemungkinan sekunder akibat tingkat pembawa GBS yang lebih tinggi pada wanita Afrika-Amerika.



memiliki risiko sepsis dan meningitis yang lebih tinggi, terutama basil enterik gram negatif (Singh et al., 2022).

Meskipun tingginya beban mortalitas dan morbiditas terkait sepsis neonatal dilaporkan dari negara berkembang, sebagian besar bukti ilmiah berasal dari negara maju. Di Ethiopia, kematian neonatal menyumbang sekitar 40% kematian balita, dan sepsis menyumbang sekitar 30-35% kematian neonatal hanya didahului oleh prematuritas dan komplikasinya. Di sisi lain, orang yang selamat dari sepsis neonatal tetap rentan terhadap morbiditas perkembangan saraf jangka pendek dan jangka panjang yang berdampak pada produktivitas keseluruhan anak sebagai orang dewasa di masa akan datang (Sorsa, 1970).

Faktor risiko terjadinya sepsis pada neonatus, terutama yang sangat prematur, telah dijelaskan dengan baik. Prematuritas, berat lahir rendah (terutama bayi dengan berat kurang dari 1.000 gram), jenis kelamin laki-laki, biakan vagina ibu positif untuk *Streptococcus* grup B (GBS), ketuban pecah lama, demam intrapartum ibu, dan korioamnionitis sangat terkait dengan peningkatan risiko sepsis onset dini. Korioamnionitis dikaitkan dengan risiko terbesar untuk mengalami sepsis klinis atau yang terbukti kultur selanjutnya. Studi terbaru menunjukkan risiko sepsis pada bayi baru lahir yang lahir dari wanita dengan korioamnionitis klinis sangat bergantung pada usia kehamilan, dengan risiko minimal pada neonatus berusia 35 minggu atau lebih dan risiko lebih besar dengan meningkatnya derajat prematuritas. Risiko sepsis neonatal yang disebabkan oleh kolonisasi GBS ibu berkurang secara signifikan dengan profilaksis antibiotik intrapartum



sempurna. Terlepas dari kemanjuran intervensi ini, kejadian penyakit asfiks pada neonatus Afrika-Amerika masih lebih dari dua kali lipat

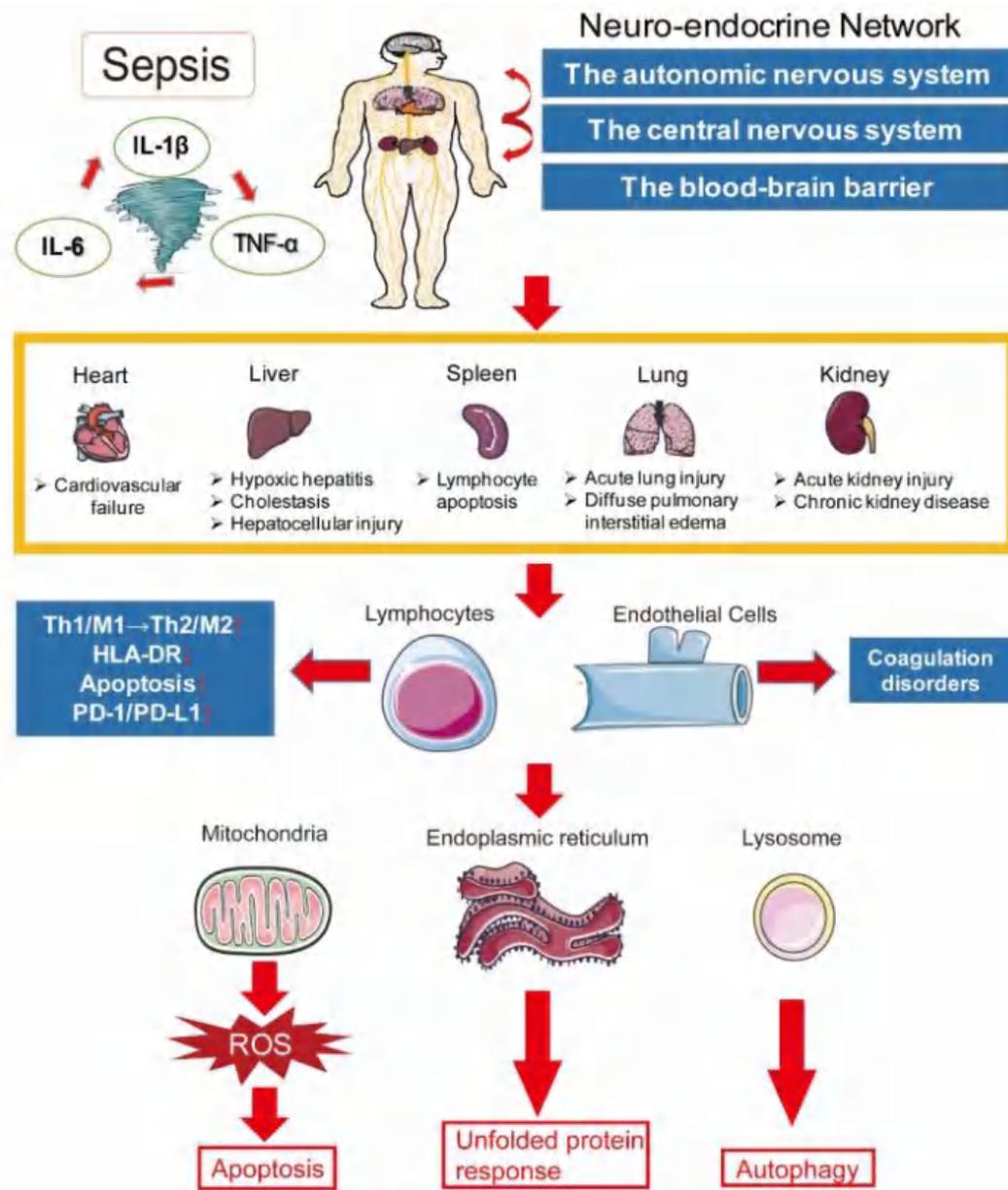
pada bayi kulit putih, dan kejadian sepsis *Escherichia coli* mungkin meningkat pada neonatus dengan berat lahir sangat rendah (VLBW). Persalinan per vaginam dengan adanya virus herpes simpleks primer aktif ibu secara signifikan meningkatkan risiko infeksi virus herpes simpleks neonatal, yang memiliki perjalanan fulminan dan mortalitas tinggi. Imunodefisiensi atau sepsis ibu yang sudah ada sebelumnya juga meningkatkan risiko sepsis pada neonatus. Selain itu, praktik perawatan setelah lahir, seperti intubasi, ventilasi mekanis, dan penempatan jalur vena sentral, meningkatkan risiko perkembangan sepsis (Wynn and Wong, 2017).

II.1.3 Etiologi dan Patofisiologi

Sepsis bukan hanya proses respon inflamasi sistemik atau gangguan kekebalan, melainkan melibatkan perubahan fungsi beberapa organ dalam tubuh. Seperti yang digambarkan pada Gambar 1, pada tingkat seluler dan molekuler, patogenesis sepsis sangat kompleks, termasuk ketidakseimbangan respon inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, koagulopati, kelainan jaringan imun neuroendokrin, stres



retikulum endoplasma, autofag, dan proses patofisiologi lainnya, dan akhirnya mengarah pada disfungsi organ (Huang et al., 2019).



Gambar 1. Patogenesis kompleks sepsis (Huang et al., 2019).



ondisi inflamasi merupakan dasar yang paling berpran dari sepsis dan terjadi di seluruh proses sepsis, dan patogen yang

menimbulkan respons termasuk organisme seperti bakteri, jamur, parasit, dan virus. Respon akut awal dari inang terhadap patogen invasif biasanya menyebabkan makrofag menelan patogen dan menghasilkan berbagai sitokin pro-inflamasi, kondisi ini dapat memicu badai sitokin dan mengaktifkan sistem kekebalan bawaan (D'Elia et al., 2013). Aktivasi sistem kekebalan bawaan dimediasi oleh *pattern-recognition receptors* (PRR), yang memulai serangkaian aktivasi dalam sel kekebalan dengan mendeteksi *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP) atau *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP), dan dengan demikian meningkatkan ekspresi gen terkait peradangan. Dalam respon imun terhadap sepsis, baik faktor eksogen yang berasal dari patogen (misalnya, *lipopolysaccharide* (LPS)) maupun faktor endogen yang dilepaskan oleh sel yang cedera (misalnya, *high-mobility group box-1* (HMGB-1)) dapat berinteraksi dengan berbagai PRR, seperti *Toll-like receptor* (TLRs), *C-type lectin receptor* (CLRs), *RIG-I like receptor* (RLRs), dan *NOD-like receptor* (NLRs) (Huang et al., 2019).

Di antara reseptor ini, TLR paling banyak dipelajari. Interaksi antara TLR dan ligannya diinduksi oleh domain TIR, yang mengarah pada aktivasi *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2), *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) melalui jalur faktor diferensiasi myeloid yang bergantung *88-dependent pathway*. Peristiwa ini diikuti oleh produksi sitokin inflamasi

interleukin (IL)-1, IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interferon *regulatory factor 7* (IRF7), dan *adaptor protein 1* (AP-1). Kaskade



peristiwa jalur pensinyalan ganda ini adalah proses yang dikontrol ketat yang melibatkan banyak protein sitoplasma dan terikat membran, seperti *interleukin-1 receptor-associated kinase-M* (IRAK-M), protein interaksi tol (TOLLIP), *suppressor of cytokine signaling 1* (SOCS1), *single Ig IL-1R-related molecule* (SIGIRR), pertumbuhan *Stimulation expressed gene 2* (ST2), dan seterusnya. Selain itu, pensinyalan TLR juga diatur oleh kontrol ketat ekspresi TLR pada membran sel. Dengan demikian, mRNA TLR4 dan TLR2 sangat diekspresikan pada pasien dengan sepsis (Arens et al., 2016).

Aminullah dalam Buku Ajar Neonatologi menyatakan bahwa sepsis neonatal adalah infeksi aliran darah yang bersifat invasif dan ditandai dengan ditemukannya bakteri dalam cairan tubuh seperti darah, cairan sumsum tulang atau air kemih. Sepsis neonatal ditegakkan apabila terdapat keadaan *fetal inflammatory response syndrome* (FIRS) atau *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang dipicu infeksi baik berbentuk tersangka (suspected) ataupun terbukti (proven) yang disertai dengan gambaran klinis sepsis neonatal (Aminullah, 2012).

Dari data yang dilaporkan oleh Wagstaff *et al* tahun 2019 menunjukkan bahwa bakteri penyebab SNOD tersering adalah *Escherichia coli* (43,5%) dan *Streptococcus Grup B* (17,4%). Sedangkan pada SNOL, penyebab tersering adalah CoNS (Coagulase Negative streptococcus) sebesar 50% dan *Escherichia coli* (14,5%). Bakteri lain yang juga

an adalah *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus faecalis*, *Candida*
e. Mohsen *et al* tahun 2017 melaporkan bakteri penyebab SNOD
OL terbanyak adalah basil gram negatif terutama *Klebsiella*



pneumoniae dan *Pseudomonas aeruginosa*. Vazhayil et al tahun 2017 melaporkan kultur positif pada sepsis neonatorum dengan bakteri gram positif meliputi *Staphylococcal aureus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium* dan *Streptococcus viridans*. Kultur positif dengan bakteri gram negatif meliputi *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, dan *Neisseria*. (Mohsen et al., 2017; Wagstaff et al., 2019).

Sementara itu data dari penelitian yang dilakukan oleh Iswandari et al, di RS Hasan Sadikin Bandung yang dipublikasikan tahun 2017 menyatakan bakteri penyebab paling sering adalah *Serratia mercenscens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus*, dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan di RS Cipto Mangunkusumo melaporkan *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella pneumonia* (Iswandari et al., 2017).

II.1.4 Manifestasi Klinis

Mikroorganisme penyebab sepsis neonatorum awitan dini umumnya ditularkan secara vertikal dari ibu. Mikroorganisme di jalan lahir ibu, leher rahim, vagina, dan rektum diketahui menyebabkan korioamnionitis dengan melewati selaput ketuban yang utuh atau pecah sebelum atau selama persalinan. Namun demikian, temuan klinis yang parah dan temuan bakteremia sejak lahir, terutama pada bayi tanpa ketuban pecah dan lahir melalui operasi caesar, menunjukkan adanya transmisi plasenta.



nionitis, yang merupakan salah satu faktor risiko paling penting IOD, didefinisikan sebagai peradangan akut selaput ketuban dan

cairan ketuban. Ini sering berkembang karena invasi mikro pada cairan ketuban akibat pecahnya selaput ketuban dalam waktu lama. Demam, leukositosis, keluarnya cairan berbau busuk atau intens, nyeri perut pada ibu dan takikardia janin adalah beberapa temuan klinis korioamnionitis. Namun, korioamnionitis juga dapat hadir dengan temuan laboratorium patologis tanpa temuan klinis (Özmeral Odabaşı, 2020). Kecurigaan yang tinggi diperlukan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi neonatus yang terinfeksi. Gejala klinis yang paling sering antara lain: (Shane et al., 2017)

- Suhu tubuh ireguler. Hipotermi paling sering ditemukan pada bayi prematur dengan infeksi bakteri. Hipertermi paling sering ditemukan pada bayi cukup bulan dan umumnya disebabkan oleh virus.
- Perubahan perilaku. Letargi, iritabilitas perubahan tonus otot.
- Kelainan kulit. Gambaran perfusi perifer yang jelek, cyanosis, mottling, pucat, peteki, ruam, sklerema.
- Gangguan minum. Feeding intolerance, muntah, diare, distensi abdomen.
- Kelainan kardiopulmonal. Takipnu, distress napas, apnu dalam 24 jam pertama atau onset baru, takikardi, hipotensi. Hipotensi cenderung merupakan tanda terakhir.
- Kelainan metabolik. Hipoglikemi, hiperglikemi, atau asidosis metabolik.

infeksi fokal, seperti selulitis, impetigo dan lain-lain.

agal napas, hipertensi paru, gagal jantung, syok, gagal ginjal, disfungsi hati, edema serebral atau trombosis, perdarahan atau



insufisiensi adrenal, disfungsi sumsum tulang (neutropenia, trombositopenia, anemia), dan koagulasi intravaskular diseminata.

Manifestasi klinis berkisar dari infeksi subklinis hingga penyakit fokal atau sistemik yang parah. Sementara agen infeksius dapat timbul dari flora intrauterin atau ibu, mungkin juga berasal dari rumah sakit atau masyarakat (Dong and Speer, 2015).

Dari beberapa penelitian menyebutkan bahwa, tanda dan gejala umumnya tidak spesifik pada sepsis neonatorum. Oleh karena itu, diagnosis banding menjadi penting. Sementara lebih dari satu organ atau temuan sistem dapat terjadi pada sepsis neonatal onset dini, tanda-tanda infeksi pada sepsis neonatal onset lambat dan sangat lambat mungkin bersifat multisistemik atau fokal (seperti meningitis, pneumonia, omfalitis, osteomielitis, artritis septik). Sepsis neonatorum dapat muncul dengan keluhan, kontraksi otot aksesori pernapasan, gangguan pernapasan, apnea, sianosis, takipnea pada sistem pernapasan; bradikardia/takikardia, gangguan sirkulasi perifer, hipotensi, perpanjangan waktu pengisian kapiler dalam sistem kardiovaskular; intoleransi nutrisi, kesulitan bernafas, muntah, diare, perut kembung, hepatosplenomegali, penyakit kuning pada sistem pencernaan; sklerema, kutis marmorata, pustul, abses, petekie, purpura pada kulit; dan kelesuan, hipotonisitas, mengantuk, tangisan lemah atau bernada tinggi, ubun-ubun menonjol, iritabel, kejang, hipoaktif, masalah ran suhu tubuh dan gangguan pada sistem saraf pusat (Özmeral , 2020).



II.1.5 Pemeriksaan Penunjang

Kemajuan dalam teknik kultur cepat, penggunaan antibiotik, dan pendekatan gabungan untuk mencegah *central line associated bloodstream infections* (CLABSI) telah mengurangi morbiditas dan mortalitas dari sepsis neonatal (Celik et al., 2022). Berikut beberapa pemeriksaan laboratorium dalam kasus sepsis neonatal (Celik et al., 2022; Eichberger et al., 2022; Özmeral Odabaşı, 2020).

a. Hematologi Rutin dan Kultur Darah

Standar emas diagnosis sepsis neonatorum adalah didapatkan pertumbuhan mikroorganisme patogen pada cairan tubuh (darah, urin, cairan serebrospinal, cairan pleural, cairan peritoneal, cairan sendi) yang diharapkan steril. Oleh karena itu, jumlah sampel dan metode pengambilan sampel menjadi penting. Jumlah minimum darah yang diperlukan untuk kultur darah harus 0,5-1 ml. Dianjurkan untuk mengambil dua sampel yang berbeda, sebaiknya dari dua daerah yang berbeda. 90% pertumbuhan terjadi dalam 48 jam pertama. Sementara pertumbuhan mikroorganisme dalam biakan darah bersifat diagnostik pada periode neonatal, kegagalan untuk memproduksinya tidak mengesampingkan diagnosis. Tidak adanya pertumbuhan dalam biakan mungkin terkait dengan sampel yang tidak mencukupi, penggunaan antibiotik ibu, dosis antibiotik yang berikan sebelum pengambilan sampel, jumlah bakteri yang rendah alam darah atau bakteremia jangka pendek.



Leukosit (<5000 atau $\geq 20000/\text{mm}^3$), neutrofil absolut (<1000 atau $\geq 5000/\text{mm}^3$) dan jumlah neutrofil imatur/total ($>0,2$), dan apusan darah tepi (granulasi toksik, vakuolisasi, dan badan Dohle) secara tradisional digunakan untuk membantu diagnosis sepsis neonatal.

Jumlah *White blood cell* (WBC): Jumlah leukosit dimulai antara 6000 dan $30000/\text{mm}^3$ pada hari pertama kehidupan dan kemudian menurun menjadi $5000-20000 \text{ mm}^3$. Jumlah neutrofil cenderung lebih rendah pada usia kehamilan atau *gestational ages* (GA) yang lebih rendah dan puncaknya 6-8 jam setelah lahir.

Absolute Neutrophil Count (ANC): Jumlah neutrofil umumnya dievaluasi pada neonatus dengan dugaan sepsis tetapi dapat dipengaruhi oleh faktor risiko ibu dan bayi. Neutropenia (ANC $<1.000/\text{mm}^3$ pada ≥ 4 jam) dianggap lebih spesifik untuk sepsis neonatal onset dini dibandingkan dengan neutrofilia (ANC $\geq 10.000/\text{mm}^3$). Interpretasi ANC, bagaimanapun, harus mempertimbangkan usia kehamilan dan postnatal neonatus karena batas bawah ANC menurun dengan GA yang lebih rendah.

Rasio *Immature to Total Neutrophil* (I:T): Dibandingkan dengan penanda hematologi lainnya, rasio I:T mungkin merupakan indikator yang paling sensitif untuk sepsis neonatorum, tetapi parameter ini juga bervariasi dengan GA dan usia pascakelahiran. Pada bayi baru lahir yang sehat, rasio I:T memuncak pada 0,16 selama 24 jam pertama dan secara bertahap menurun selama beberapa hari.



Gandhi *et al.*, mengusulkan bahwa rasio I:T > 0,27 pada bayi baru lahir cukup bulan dan > 0,22 pada neonatus prematur mendukung diagnosis sepsis neonatorum (Gandhi and Kondekar, 2019).

Red cell distribution width (RDW): Menunjukkan peningkatan produksi sel darah merah pada penyakit inflamasi dan infeksi. Peningkatan RDW telah terbukti berhubungan dengan peningkatan mortalitas akibat sepsis pada orang dewasa dan neonatus. Pada neonatus, RDW secara signifikan lebih tinggi pada sepsis dan pada pasien yang tidak selamat. Cut-off level 16,3 dan 19,5 memiliki sensitivitas (70-87%) dan spesifisitas (66,1-81%) pada sepsis neonatorum dan *late onset sepsis* (LOS) gram negatif, masing-masing.

Trombositopenia dikaitkan dengan sepsis neonatorum. Volume trombosit meningkat saat menjadi lebih aktif dan berhubungan dengan sitokin dan mediator inflamasi. Sebuah meta-analisis yang mencakup 11 penelitian dan 932 pasien, melaporkan bahwa MPV lebih tinggi pada sepsis neonatal dengan tingkat batas antara 8,6–11,4.

b. Kultur *Cerebrospinal Fluid* (CSF)

Penggunaan kultur CSF pada bayi baru lahir dengan dugaan sepsis masih kontroversial. Meningitis bakterial yang terbukti dengan kultur terjadi pada sekitar 0,25 per 1000 kelahiran hidup. Meningitis menyertai 20-25% bayi baru lahir dengan sepsis dan 13% sepsis



neonatorum onset dini. Meskipun tidak ada konsensus mengenai melakukan pungsi lumbal pada bayi yang didiagnosis dengan sepsis neonatal dini, harus dilakukan pada bayi dengan kultur darah positif dan secara klinis dianggap meningitis. Kultur darah tidak dapat mendeteksi mikroorganisme penyebab pada 15% sampai 50% bayi dengan bakteri meningitis.

c. Kultur Urin

Pada bayi yang didiagnosis dengan sepsis neonatorum awitan dini, kultur urin tidak perlu dievaluasi sebagai bagian dari sepsis neonatal awitan dini karena jumlah urin terbatas dan tingkat kepositifan dalam kultur urin rendah, terutama pada 72 jam pertama kehidupan. Penilaian infeksi saluran kemih harus dilakukan dengan kateter kandung kemih atau aspirasi kandung kemih suprapubik karena terdapat risiko kontaminasi yang tinggi pada sampel yang diambil dengan kantong urin. Kultur urin pada bayi yang didiagnosis dengan sepsis neonatal onset lambat harus menjadi bagian dari evaluasi sepsis.

d. Kultur Aspirasi Trakea

Kultur aspirasi trakea dapat membantu diagnosis pada bayi yang didiagnosis dengan sepsis dan membutuhkan ventilasi mekanis karena gagal napas; namun, risiko kolonisasi dan kontaminasi harus dipertimbangkan saat mengevaluasi hasilnya. Ini dapat diambil sebagai sampel pada pasien dengan ventilator-associated



pneumonia atau pada kasus yang jumlah dan karakteristik sekresinya bervariasi, tetapi perlu diketahui bahwa nilai diagnostiknya rendah. Tidak dianjurkan untuk mengambil biakan aspirasi trakea dalam intubasi berkepanjangan karena kolonisasi yang cepat setelah intubasi.

e. Kultur Swab Superfisial

Kultur yang diperoleh dari daerah superfisial, seperti aksila, tali pusat, saluran telinga luar, nasofaring dan saluran orogastrik, menunjukkan korelasi yang buruk dengan patogen yang diisolasi dari daerah steril. Pengumpulan kultur swab superfisial secara rutin tidak direkomendasikan pada sepsis neonatorum, karena memiliki nilai prediktif yang rendah dan dapat menyebabkan kesalahan asumsi dalam menentukan faktornya.

f. *C-Reactive Protein* (CRP)

CRP, merupakan struktur pentamerik, mengandung 187 asam amino dan disintesis dari hepatosit, dan protein fase akut, adalah salah satu tes laboratorium yang paling mudah tersedia dan paling sering digunakan dalam diagnosis sepsis neonatal. sintesis dirangsang oleh sitokin, terutama interleukin-6 (IL-6), IL-1 dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Waktu paruhnya antara 24-48 jam. Batas bawah normal dianggap sebagai 1 mg/dL pada periode neonatal. membutuhkan 10-12 jam untuk mencapai tingkat terukur dalam serum,



sehingga reliabilitasnya rendah dalam diagnosis dini sepsis neonatal.

Pengukuran CRP serial telah terbukti meningkatkan sensitivitas dalam diagnosis sepsis 24 sampai 48 jam setelah timbulnya gejala. Pengukuran CRP serial juga digunakan untuk mengevaluasi respon antibiotik. Meskipun tingkat serum CRP meningkat terutama dengan infeksi, hal itu juga dapat meningkat karena penyebab non-infeksi, seperti ketuban pecah dini, demam ibu, gawat janin, kelahiran yang sulit, dan asfiksia perinatal. Hal ini menyebabkan spesifisitas CRP yang rendah untuk sepsis neonatorum dini.

II.1.6 Diagnosis

Diagnosis dini sulit ditegakkan karena sedikitnya gejala klinis yang muncul dan nilai diagnostik dari pemeriksaan laboratorium. Berdasarkan definisi sepsis neonatorum pada tahun 2014, diagnosis sepsis berdasarkan skor pediatrik SOFA yang dimodifikasi berdasarkan skor SOFA pada pasien dewasa dengan penyesuaian sistem kardiovaskular dan renal sesuai usai yang diadaptasi dari skor PELOD (Wulandari A, Martuti S, Pudjiastuti., 2017). *European Medicines Agency* (EMA) mengeluarkan rekomendasi kriteria sepsis berdasarkan definisi sepsis neonatorum tahun 2010, meskipun sistem skoring diagnosis sepsis neonatorum ini belum terbukti

Il Odabaşı, 2020).



Tabel 1. Sistem skoring sepsis EMA (Özmeral Odabaşı, 2020).

Gejala Klinis	Laboratorium
<ul style="list-style-type: none"> • Suhu Tubuh > 38.5 °C atau < 36 °C dan/atau suhu ireguler • Instabilitas kardiovaskuler <ul style="list-style-type: none"> - Bradikardia atau takikardia dan/atau Irama ireguler - Produksi urin < 1 ml/kg/jam - Hipotensi - Perfusi perifer jelek • Lesi kulit dan subkutan <ul style="list-style-type: none"> - Peteki - Sklerema • Instabilitas Respirasi <ul style="list-style-type: none"> - Apnu - Takipnu - Peningkatan kebutuhan oksigen - Peningkatan kebutuhan alat bantu ventilator • Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> - Intoleransi nutrisi - Menyusu yang tidak cukup - Distensi abdomen • Tidak Spesifik <ul style="list-style-type: none"> - Iritabel - Letargi - Hipotoni 	<ul style="list-style-type: none"> • Jumlah Lekosit <40.000/mm³ atau >20.000/mm³ • Rasio Immatur/Total netrofil ≥ 0.2 • Trombosit < 100.000/mm³ CRP > 15 mg/L (1.5 mg/dL) atau Prokalsitonin ≥ 2 ng/mL • Gula Darah (minimal dua kali) Hiperglikemia (>180 mg/dL atau 10 mMol/L) atau Hipoglikemia (45 mg/dL atau 2.5 mMol/L) • Asidosis metabolik Base deficit > 10 mEq/L atau Laktat serum >2 mMol/L
<p>Bila minimal dua dari kategori gejala klinis dan minimal dua dari kategori laboratorium dapat dipertimbangkan sebagai sepsis klinis. Dapat digunakan hingga usia gestasi 44 minggu.</p>	



Berdasarkan standar yang digunakan di Indonesia, ialah dari tanda klinis berupa, anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang: (Iskandar ATP, Purwita Sari AY, Harianto A., 2018)

1. FIRS (Fetal inflammatory response syndrome), bila ditemukan dua atau lebih keadaan di bawah ini:
 - Laju napas > 60 x/menit atau < 30 x/menit atau apnea dengan atau tanpa retraksi dan desaturasi oksigen.
 - Waktu pengisian kapiler > 3 detik.
 - Hitung lekosit $34.000 \times 10^9 /L$
2. Terduga/ Suspek Sepsis, bila ditemukan satu atau lebih kriteria FIRS disertai gejala klinis infeksi (Letargis, apnea, bradikardi, takikardi, tidak mau menyusu).
3. Terbukti/ Proven sepsis, bila ada satu atau lebih kriteria FIRS disertai bakteremia / kultur darah positif.

Berdasarkan Pedoman pelayanan medis IDAI, kecurigaan besar sepsis dibagi berdasarkan usia bayi (Iskandar ATP, Purwita Sari AY, Harianto A., 2018).

- Usia sampai dengan tiga hari:
 - Riwayat ibu dengan infeksi rahim, demam dengan kecurigaan infeksi berat, atau ketuban pecah dini.
 - Bayi memiliki dua atau lebih gejala yang tergolong dalam kategori A atau tiga atau lebih pada kategori B (Lihat tabel 2 untuk kategori A dan B)



- Usia lebih dari tiga hari:
 - Bayi mempunyai dua atau lebih temuan kategori A atau tiga atau lebih kategori B

Tabel 2. Daftar temuan gejala dan tanda klinis yang menyokong ke arah sepsis neonatorum (Iskandar ATP, Purwita Sari AY, Harianto A., 2018).

Kategori A	Kategori B
<ul style="list-style-type: none"> • Kesulitan bernapas • Kejang • Tidak sadar • Instabilitas suhu • Persalinan di lingkungan yang kurang higienis • Kondisi memburuk secara cepat dan dramatis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tremor • Letargi • Mengantuk atau aktivitas berkurang • Iritabel atau rewel • Muntah • Perut kembung • Tanda-tanda muncul setelah hari ke empat • Air ketuban bercampur mekonium • Malas minum, sebelumnya minum dengan baik

II.1.7 Penatalaksanaan

Pengobatan antimikroba infeksi neonatal dibagi menjadi dua sebagai pengobatan patogen yang dicurigai (empiris) atau diketahui (pasti). Apakah ada gejala awal atau akhir, dan infeksi nosokomial atau didapat dari



an, dapat memengaruhi pemilihan antimikroba. Meskipun penting mengambil sampel kultur yang sesuai sebelum memulai antibioterapi,

namun hal ini tidak boleh menunda memulai pengobatan (Özmeral Odabaşı, 2020).

1. Pengobatan Empiris

Pengobatan empiris infeksi bakteri onset dini harus mencakup ampisilin dan antibiotik aminoglikosida (biasanya gentamisin). Tes fungsi ginjal harus dievaluasi pada awal pengobatan dengan gentamisin, dan tingkat serum gentamisin harus diperiksa pada bayi yang antibiotiknya akan selesai. Jika tes fungsi ginjal normal pada bayi yang pengobatannya selesai setelah 48 jam, pemeriksaan kadar gentamisin tidak diperlukan. Penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan keempat hanya boleh ditambahkan pada pengobatan dalam kasus dugaan meningitis gram negatif (Shane et al., 2017).

Sementara itu penggunaan sefalosporin generasi ketiga dan vankomisin telah dikaitkan dengan peningkatan enterokokus yang resisten terhadap vankomisin dan bakteri gram negative atau *gram-negative bacteria* (GNB) penghasil *extended-spectrum β -lactamase* (ESBL). Penggunaan empiris sefalosporin generasi ketiga tidak dianjurkan, karena menyebabkan peningkatan risiko kandidiasis invasif dalam pemberian jangka panjang serta pengembangan resistensi. Regimen ampisilin dan sefalosporin generasi ketiga telah terbukti tidak lebih efektif daripada kombinasi ampisilin dan gentamisin.



Pengobatan harus dilanjutkan selama 7-10 hari dalam diagnosis sepsis klinis. Kondisi klinis bayi, pemeriksaan laboratorium, dan respons terhadap pengobatan dipantau. Perbaikan temuan klinis dalam 24-48 jam pertama sejak dimulainya pengobatan, normalisasi kadar CRP, rasio I/T dan jumlah sel darah putih dalam 48-72 jam menunjukkan respon yang sesuai diterima. Seringkali sulit untuk menentukan periode pengobatan antibiotik yang tepat untuk dugaan sepsis ketika kultur negatif. Praktik standar pada bayi yang baik-baik saja dan tidak memiliki bukti klinis atau hematologi untuk infeksi adalah menghentikan antibiotik jika tidak ada pertumbuhan kultur setelah 48 jam.

2. Pengobatan Berdasarkan Agen Patogen

Setelah patogen diidentifikasi, pengobatan harus diatur ulang sesuai dengan jenis dan sensitivitasnya. Ketika melihat rejimen pengobatan, pada bayi dengan bakteremia dan sepsis yang timbul dari GBS, gentamisin sering digunakan dalam kombinasi dengan ampisilin atau penisilin, tetapi tidak ada cukup data yang menunjukkan bahwa penambahan aminoglikosida meningkatkan hasil. Namun, merupakan praktik umum untuk menggunakan kombinasi kedua obat ini dalam beberapa hari pertama pengobatan, dan kemudian melanjutkan pengobatan hanya dengan ampisilin atau enisilin. Meskipun ampisilin saja sudah cukup dalam pengobatan *L. monocytogenes*, aminoglikosida menunjukkan efek sinergis. *Enterococci* harus diobati dengan antibiotik yang mengandung



penisilin, dan aminoglikosida dapat ditambahkan ke pengobatan jika efek sinergis dilaporkan. Terapi aminoglikosida dapat dihentikan bila hasil biakan steril. Infeksi enterokokus yang resisten terhadap ampisilin dapat diobati dengan vankomisin tanpa penambahan aminoglikosida. Pada infeksi *S. aureus*, vankomisin digunakan untuk pengobatan sampai profil kerentanan disimpulkan, sementara dilanjutkan pada pasien dengan MRSA. Jika MSSA terdeteksi, cefazolin dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif pada kondisi selain infeksi SSP dan endocarditis.

Durasi pengobatan ditentukan oleh lokasi infeksi dan respon klinis pasien. Bakteremia tanpa fokus infeksi biasanya dirawat selama 7-10 hari. Meskipun ada beberapa studi terkontrol acak pada periode antibioterapi pada bayi prematur dengan berat lahir sangat rendah, durasi antibioterapi dapat diperpanjang hingga hari 10-14 pada bayi yang berusia kurang dari 32 minggu kehamilan. Pengobatan bakteremia Gram-negatif juga diperpanjang hingga hari ke-10-14. Durasi pengobatan pada meningitis GBS tanpa komplikasi biasanya sampai hari ke 10-14, sedangkan durasinya diperpanjang pada komplikasi fokal. Pada meningitis bakteri gram negatif, pengobatan dilanjutkan selama 21 hari atau selama dua minggu lagi setelah kultur CSF negatif pertama.



3. Tatalaksana Pendukung

Perawatan yang meningkatkan jumlah atau fungsi neutrofil, termasuk transfusi granulosit, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), G-CSF, dan perawatan *intravenous immune globulin* (IVIG), juga dipertimbangkan dalam pengobatan sepsis neonatal. Namun, banyak penelitian telah gagal untuk menunjukkan bahwa GM-CSF atau G-CSF memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan angka kematian. Mempertimbangkan penggunaan IVIG, dalam tinjauan Cochrane dari Studi Imunoterapi Neonatal Internasional (INIS Collaborative Group), yang mencakup lebih dari 7.000 bayi, infus IVIG yang digunakan pada sepsis neonatal telah terbukti tidak berpengaruh pada morbiditas atau mortalitas jangka panjang. Penggunaan pentoxifylline, yang bekerja dengan mengurangi konsentrasi TNF- α terkait dengan sepsis dan perbaikan mikrosirkulasi, telah dievaluasi dalam dua penelitian dengan kontrol acak dan terbukti menyebabkan peningkatan tingkat kelangsungan hidup pada bayi dengan sepsis yang terbukti. Namun, studi lebih lanjut diperlukan tentang hal ini.

II.1.8 Prognosis

Pengobatan dini dan efisien sangat penting untuk hasil dan prognosis pada kasus sepsis neonatal, yang menyebabkan pemberian



di spektrum luas yang dipilih secara empiris pada bayi berisiko tinggi (Suhastika et al., 2020). Namun, tingkat mortalitas tetap meningkat. Angka

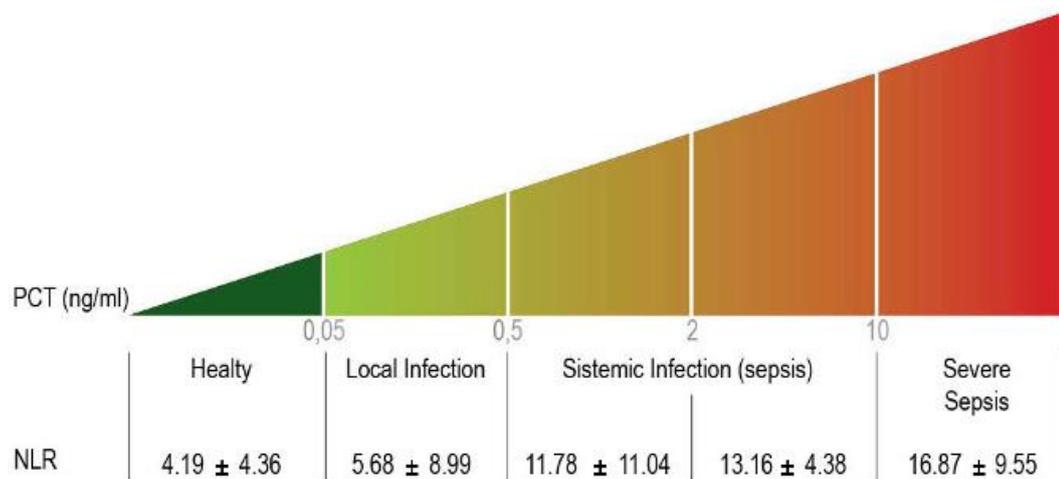
mortalitas pada sepsis neonatorum onset dini 5 – 10 % dan pada sepsis neonatorum onset lanjut 2 – 6% (Gomella, TL, Cunningham MD, Eyal FG., 2013). Menahan atau menunda pengobatan pada anak yang berpotensi terinfeksi, dapat menyebabkan perjalanan penyakit yang cepat dan meningkatkan tingkat kematian akibat sepsis neonatal (Eichberger et al., 2022).

II.2. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) adalah penanda biologis yang mudah diakses yang telah dilaporkan mewakili tingkat keparahan penyakit (Liu et al., 2016). Banyak penelitian menunjukkan bahwa RNL lebih baik untuk mendiagnosis sepsis neonatorum daripada jumlah neutrofil atau jumlah limfosit saja. Namun demikian, masih ada perdebatan mengenai efektivitas diagnosis sepsis neonatorum hingga saat ini (Sumitro et al., 2021). NLR telah menarik banyak perhatian karena potensinya sebagai faktor risiko baru untuk sepsis. Akan tetapi, sebagian besar studi tentang hubungan antara RNL dan sepsis dilakukan pada pasien dewasa, dan hanya ada beberapa laporan tentang hubungan antara RNL dan sepsis neonatal (Li et al., 2020).



Penelitian yang dilakukan oleh Forget et al pada tahun 2011 – 2012 pada 413 orang dewasa sehat dengan rentang usia 21 – 66 tahun menyatakan nilai rata-rata normal NLR adalah 1,65 (0,78 – 3,53) (Forget et al., 2017). Gürol et al juga melakukan penelitian secara retrospektif terhadap 1468 pasien dewasa yang diduga bakteremia dan septikemia menyatakan nilai ambang normal NLR adalah 15 sebagai syok septik (gambar 2) (Gürol et al., 2015).



Gambar 2. Nilai acuan/ cut-off rasio jumlah neutrofil-limfosit (NLR) pada orang dewasa sehat (Gürol et al., 2015).

Hitung darah lengkap adalah metode sederhana dan mudah dievaluasi pada bayi baru lahir secara rutin dalam kasus kecurigaan infeksi. Jumlah leukosit yang rendah dan rasio imatur/total yang tinggi adalah metode skrining yang banyak digunakan terkait dengan sepsis neonatorum



)(zdemir et al., 2018). Peningkatan neutrofil menunjukkan respons infeksi mikroba, dan mereka dengan cepat bermigrasi ke daerah

yang terkena. Pada saat yang sama, neutrofil memainkan peran aktif dalam fagositosis, pelepasan sitokin, dan aktivasi sel-T. Di sisi lain, banyak anti-inflamasi menjadi immunosupresi, sementara banyak limfosit berperan dalam apoptosis. Untuk alasan ini, limfopenia merupakan indikator immunosupresi dan memiliki peran sebagai reagen kematian pada pasien sepsis. Meskipun dinyatakan bahwa ada hubungan antara RNL, syok sepsis, dan kematian pada pasien dewasa, namun tidak disebutkan dalam literatur studi yang berkaitan dengan periode neonatal, pengetahuan saat ini, berkaitan hal di atas masih terbatas (Alkan Ozdemir et al., 2018).

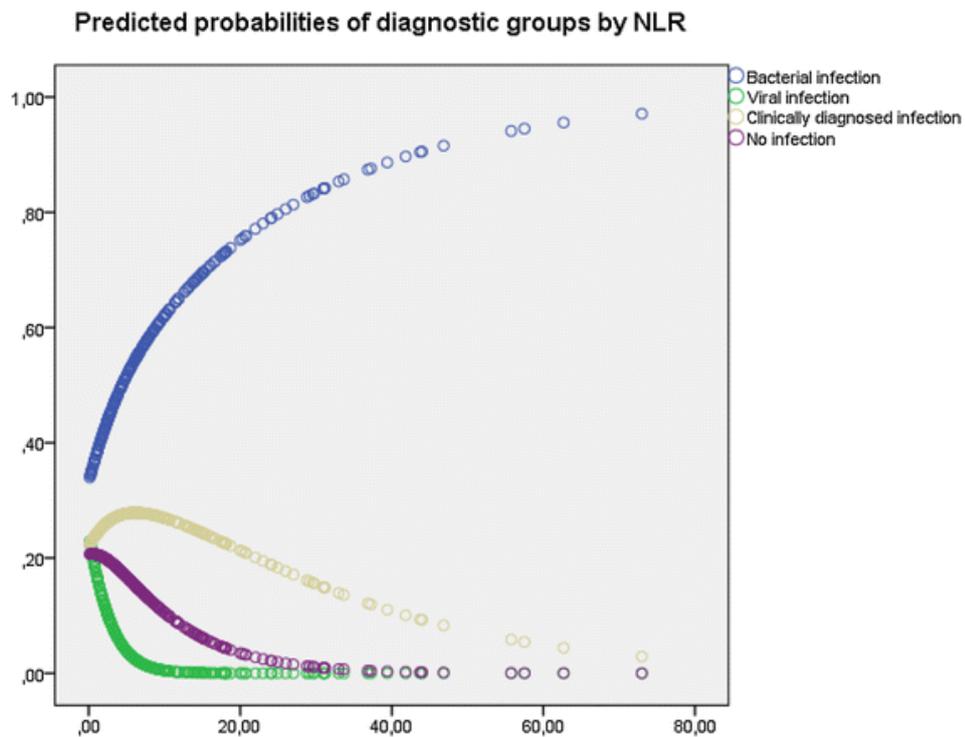
Studi yang mengevaluasi nilai diagnostik RNL pada sepsis telah menunjukkan hasil yang bervariasi. Dursun et al melaporkan sensitivitas 75,6% dan spesifisitas 38,4% (Dursun et al., 2018). Beberapa peneliti juga melaporkan sensitivitas 97,4% dan spesifisitas 100% pada nilai batas 6,76, sementara Omran et al melaporkan sensitivitas 80% dan spesifisitas 57,1% pada nilai batas 2,7. Sebagai perbandingan, temuan kami tentang sensitivitas 88% dan spesifisitas 84% pada nilai batas RNL 1,42, dan nilai LR 5,5 v (Karabulut and Alatas, 2021).

Hubungan antara RNL dan probabilitas infeksi bakteri dilaporkan oleh Naess et al pada 266 pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan demam dan tampak pada gambar 3. Nilai RNL yang lebih tinggi menunjukkan probabilitas yang lebih besar untuk infeksi bakteri dan nilai



yang rendah menunjukkan probabilitas yang lebih besar untuk infeksi bakteri pada pasien dengan immunosupresi. RNL lebih tinggi pada demam karena infeksi bakteri ($12,23 \pm 0,98$) dibandingkan

dengan infeksi virus ($2,41 \pm 0,75$) (Naess et al., 2017). Penelitian mengenai rasio jumlah neutrofil-limfosit (neutrophil-tolymphocyte ratio/ NLR) pada infeksi bakteri pada anak terutama neonatus masih sangat terbatas. Nilai normal RNL pada populasi neonatus atau pediatri sehat hanya pernah dilaporkan sebelumnya oleh Hamiel et al pada tahun 2012 - 2014 dengan hasil rerata nilai NLR antara 0,52 - 0,91 (Hamiel et al., 2018).

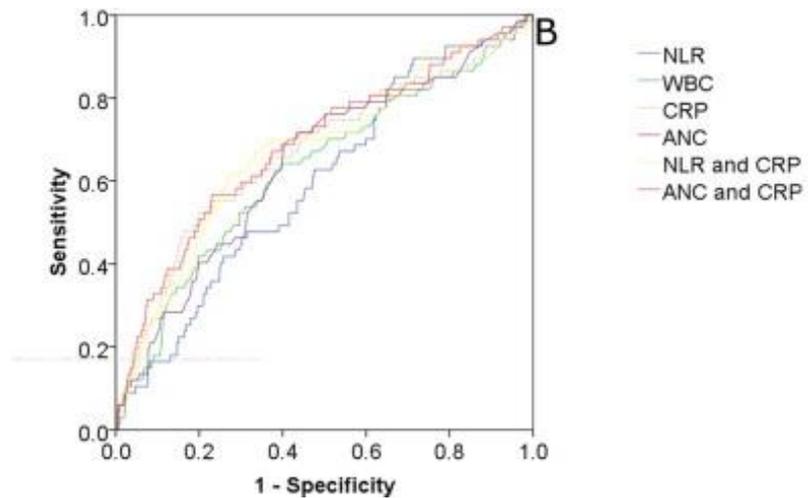


Gambar 3. Probabilitas nilai prediksi dari kelompok diagnostik dengan menggunakan NLR. (Naess et al., 2017).

Area dibawah kurva (AUC) untuk NLR pada kelompok usia 7 – 28 hari adalah sebesar 0,7 (95% CI 0,62 – 0,79) dan untuk CRP sebesar 0,78 (0,69 – 0,87), tetapi apabila menggunakan kombinasi NLR dan CRP akan AUC yang lebih baik yaitu sebesar 0,79 (95% CI 0,70 – 0,88



sedangkan AUC untuk jumlah leukosit total dan jumlah absolut neutrofil (ANC) adalah 0,68 (95%CI 0,59 – 0,78) dan 0,74 (95%CI 0,69 – 0,87) (gambar 4) (Hamiel et al., 2018).



Gambar 4. Area dibawah kurva (AUC) berbagai penanda infeksi pada neonatus usia 7 – 28 hari dengan *serious bacterial infection* (SBI).

Neonatus dengan nilai CRP >46,1 mg/L memiliki risiko untuk terjadi SBI sebesar 87%, sedangkan pada neonatus dengan nilai CRP ≤46,1 mg/L, nilai NLR >2,4 memiliki risiko untuk SBI sebesar 29%. Neonatus dengan nilai CRP ≤46,1 mg/L dengan nilai RNL memiliki sensitivitas yang serupa dengan nilai CRP >40mg/L (52,3% dibandingkan 45,5%) tetapi dengan spesifitas yang lebih rendah (78% dibandingkan 97%) sehingga pada keadaan dimana pemeriksaan CRP tidak tersedia, neonatus dengan nilai NLR >2 dapat dicurigai dengan SBI (Hamiel et al., 2018).



ilai RNL pada kultur darah yang positif secara signifikan lebih tinggi sebesar $3,69 \pm 3,0$ sedangkan pada kultur darah yang negatif yaitu

nilai RNL adalah $1,56 \pm 1,83$ dengan nilai $p < 0,001$. Rasio jumlah neutrofil-limfosit (neutrophil-to-lymphocyte ratio/ NLR) memiliki luas area dibawah kurva (area under curve/ AUC) yang lebih baik dibandingkan CRP ($0,78 \pm 0,04$ dibandingkan $0,55 \pm 0,05$) (Alkan Ozdemir et al., 2018).

Penelitian prospektif yang dilakukan oleh Omran et al pada Januari – Juni 2016 di Mesir terhadap 35 neonatus aterm dengan sepsis berdasarkan manifestasi klinis dengan CRP > 10 mg/L (25 neonatus dengan kultur darah positif dan 10 neonatus dengan kultur darah negatif) dan 35 neonatus aterm sehat didapatkan hasil RNL ($2,9 \pm 1,7$ dibandingkan $1,6 \pm 0,4$; $p < 0,05$) memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih baik yaitu 83,1% dan 85,9% dengan AUC $0,837 \pm 0,035$ (Omran et al., 2018).

Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Ruslie et al pada November 2016 – Januari 2017 di RSUD Adam Malik Medan terhadap 94 neonatus dengan manifestasi klinis sepsis yang membandingkan nilai RNL dan prokalsitonin pada sepsis neonatal dengan kultur darah positif dan negatif. Pada sepsis neonatal dengan kultur darah positif, nilai NLR ($p = 0,025$) dan nilai prokalsitonin ($p = 0,008$) didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan kultur darah negatif. Nilai RNL 9,4 memiliki sensitivitas 61,5% dan spesifitas 66,7% sedangkan nilai prokalsitonin 3,6 mg/L memiliki sensitivitas (84,6%) dan spesifitas (71,4%) yang lebih baik (Ruslie et al., 2018).



II.3. Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) terhadap kematian dan lama perawatan pada bayi dengan sepsis

Sepsis adalah sindrom respons inflamasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi, dan inflamasi memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan sepsis. Sel darah putih dan subpopulasinya sangat penting dalam pertahanan sistem kekebalan terhadap infeksi patogen. Banyak studi klinis menunjukkan bahwa jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan rasio neutrofil terhadap limfosit merupakan prediktor sepsis. RNL dianggap lebih stabil daripada jumlah neutrofil atau limfosit absolut karena jumlah neutrofil dan limfosit dimasukkan dalam perhitungan. RNL telah menarik banyak perhatian karena potensinya sebagai faktor risiko baru untuk sepsis (Liu et al., 2016).

Sepsis neonatorum adalah sindrom respons inflamasi sistemik yang disebabkan oleh invasi patogen spesifik atau yang dicurigai ke dalam darah dan reproduksi toksin yang terus menerus. Hal ini disertai dengan peradangan patologis dan disfungsi sistem organ. Neutrofil adalah indikator penting dari respon imun bawaan selama kejadian sepsis dan melepaskan sitokin inflamasi, kemokin, dan sitokin pengatur. Neutrofil juga dapat menelan patogen yang menyerang dan membunuhnya melalui berbagai peptida antimikroba, protease, dan oksidan (Kovach and Standiford, 2012).

Dalam beberapa tahun terakhir, penemuan *neutrophil extracellular traps* (NETs) menemukan metode baru dalam pertahanan sistem kekebalan terhadap infeksi patogen. Namun, ekspresi sitokin inflamasi dan NETs yang berlebihan berkontribusi terhadap peradangan



dan kerusakan jaringan yang berlebihan. Limfosit juga terlibat dalam respon imun terhadap infeksi oleh bakteri dan virus. Selama infeksi patogen, sel penyaji antigen mengenali antigen mikroba dan mempresentasikannya ke sel T. Selanjutnya, sel T CD4+ mengeluarkan sitokin yang membantu sel fagositosis untuk membunuh bakteri intraseluler. Namun, selama sepsis, jumlah limfosit menurun secara signifikan akibat apoptosis. Penurunan ini dianggap sebagai faktor penting untuk keadaan immunosupresif yang membuat pasien rentan terhadap infeksi baru (Li et al., 2020a).

Jumlah leukosit total dan diferensial mewakili indikator respon inflamasi yang murah dan banyak tersedia. RNL mencerminkan perubahan jumlah neutrofil dan limfosit. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa RNL merupakan penanda inflamasi yang dapat diandalkan dan indeks prognostik dalam berbagai kondisi medis, termasuk stroke iskemik (Celikbilek et al., 2014), perdarahan otak, kejadian jantung merugikan utama, dan solid tumor (Li et al., 2020a). Rasio Neutrofil-Limfosit telah menarik banyak perhatian sebagai faktor risiko baru dengan potensi untuk digunakan dalam diagnosis sepsis. Sepsis dapat menimbulkan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit akibat infeksi mikroorganisme patogen, yang menunjukkan bahwa pasien sepsis mungkin memiliki tingkat RNL yang lebih tinggi (Tomar et al., 2020). Banyak penelitian epidemiologi dan studi meta-analisis telah menunjukkan bahwa RNL dapat menjadi prediktor yang membantu untuk sepsis, dan pasien



RNL yang lebih tinggi mungkin memiliki risiko prognosis yang tidak tunggal yang lebih tinggi (Huang et al., 2020; Ni et al., 2019).

Namun, sebagian besar studi tentang hubungan antara RNL dan sepsis telah dilakukan pada orang dewasa. Hanya ada beberapa penelitian yang diterbitkan (berdasarkan ukuran sampel yang kecil, $n < 150$) yang menunjukkan bahwa RNL berkorelasi positif dengan sepsis neonatal (Alkan Ozdemir et al., 2018; Lee, 2019; Li et al., 2020a).

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah penanda biologis yang mudah diakses yang telah dilaporkan mewakili tingkat beratnya penyakit (Liu et al., 2016). Dengan semakin tingginya nilai RNL maka akan semakin berat keadaan pasien dengan sepsis neonatorum sehingga meningkatkan lama rawat dan lebih rentan terhadap kematian. Ozdemir dkk. mempelajari dan menemukan neonatus sepsis onset lambat pada bayi prematur memiliki rata-rata RNL yang lebih tinggi untuk lama rawat inap (Panda et al., 2021). Sedangkan penelitian lain Halil dkk, menunjukkan tidak ada hubungan antara RNL dan angka mortalitas pada bayi dengan sepsis (Değirmencioğlu, 2023).

Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa alasan mengapa peningkatan RNL mengarah pada prognosis yang buruk terutama karena peningkatan inflamasi sistemik dan respons stress (Wu et al., 2021). Bukti berkembang bahwa neutrofil adalah komponen seluler kunci dari pertahanan inang dalam sistem kekebalan bawaan terhadap cedera infeksi, sementara limfosit dianggap sebagai garis seluler utama dari sistem kekebalan adaptif. Limfosit memainkan peran kunci dalam pengaturan



inflamasi, dan kehilangannya karena apoptosis yang diinduksi terus menerus dapat menyebabkan penekanan sistem kekebalan

dan nonresolusi inflamasi. Secara bersama-sama, keberlanjutan infeksi dan pemberantasan nidus infeksi yang tidak lengkap bertanggung jawab atas peningkatan produksi neutrofil oleh medula dan penurunan jumlah limfosit melalui mekanisme apoptosis dan lainnya. Oleh karena itu, peningkatan RNL yang dihasilkan dapat mengidentifikasi pasien yang berada dalam keadaan inflamasi nonresolusi, seiring dengan penurunan tingkat kelangsungan hidup secara bersamaan (Liu et al., 2016).

Pada saat sepsis terjadi aktivasi neutrofil. Selama aktivasinya, neutrofil melepaskan jaringan serat kromatin yang terkait dengan peptida dan enzim antimikroba granula, seperti MPO, elastase, dan cathepsin G, yang dikenal sebagai neutrophil extracellular traps (NETs). NET mewakili mekanisme pertahanan bawaan, mereka membunuh mikroorganisme yang menyerang untuk mencegah penyebarannya dan memastikan konsentrasi agen antimikroba lokal yang tinggi untuk menurunkan faktor virulensi dan membunuh patogen. Selain peran host-protektif mereka selama infeksi, pembentukan NET yang berlebihan juga telah diamati pada banyak kondisi patologis seperti thrombosis dan cedera paru akut. NET sangat terkait dengan kerusakan endotel dan kegagalan organ, yang merupakan peristiwa penting dalam sepsis. Sel endotel yang teraktivasi menginduksi pembentukan NET in vitro, meningkatkan kerusakan pada sel mereka sendiri. Selain itu, Clark dkk, menunjukkan bahwa interaksi neutrofil dengan trombosit teraktivasi selama sepsis juga menyebabkan pembentukan NET,



berkontribusi terhadap kerusakan sel endotel dan cedera organ. Dengan demikian, NETs yang bersirkulasi dapat menempel pada

endotelium vaskular di venula dan arteriol pada syok endotoksik yang diinduksi LPS. Meskipun mekanismenya tidak diketahui, dilaporkan bahwa histones dan myeloperoxidase, komponen penting dari NETs, dapat bertanggung jawab atas disfungsi endotel yang diinduksi NETs (Czaikoski et al., 2016).

Neutrofil berkontribusi pada cedera jaringan dengan memperkuat respons inflamasi dan pelepasan langsung efektor toksik. Efektor dari neutrofil yang dapat berkontribusi pada kerusakan jaringan. Secara umum, spesies oksigen reaktif (ROS) seperti superoksida dan hidrogen peroksida dan mekanisme non-oksidatif seperti yang melibatkan enzim proteolitik dan protein antimikroba dianggap dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Wang et al., 2018).

Respon inflamasi akut ditandai dengan akumulasi neutrofil di alveoli, peningkatan permeabilitas pembuluh darah paru dan gangguan epitel alveolar. Transmigrasi neutrofil dari kapiler alveolar ke ruang udara menyebabkan kerusakan pada sel epitel alveolar dan umumnya terkait dengan perubahan fungsi alveolar (misalnya kebocoran plasma dan cairan interstitial ke dalam ruang udara) (Wang et al., 2018).

Limfopenia yang berkepanjangan merupakan penanda immunosupresi persisten pada pasien dengan sepsis. Zheng dkk, menunjukkan Limfositopenia dikaitkan dengan kematian, terutama pada pasien dengan proporsi sel T CD3+ T, CD4+ T dan CD8+ dalam darah yang



(Jafarzadeh et al., 2021). Limfosit T dan B (Sel T dan B) terlibat dalam respon imun yang didapat atau spesifik mengingat bahwa mereka

adalah satu-satunya sel dalam organisme yang mampu mengenali dan merespons secara spesifik setiap epitop antigenik. Sel B memiliki kemampuan untuk berubah menjadi plasmosit dan bertanggung jawab untuk memproduksi antibodi (Abs). Sel T CD8+, juga dikenal sebagai sel T pembunuh (atau sel T sitotoksik), adalah sel efektor untuk imunitas yang diperantarai sel. Awalnya, sel T CD8+ bersifat naif dan harus diaktifkan untuk memulai fungsi efektor (yaitu, fungsi kekebalan). Aktivasi ini terjadi melalui interaksi dengan pro-APC, terutama sel dendritik dalam nodul/folikel getah bening, dan mengarah ke jalur intraseluler yang mengatur lebih banyak TCR spesifik antigen pada sel T dan mengarah ke fungsi efektor. Sel T hanya dapat mengenali antigen berbasis protein. TCR (reseptor sel-T dan koreseptornya, seperti CD3 dan CD8) yang ditemukan pada sel-sel ini membentuk kompleks dengan reseptor MHC 1 dan antigen yang bersangkutan. Setelah CD8+ yang teraktivasi bermigrasi ke dalam sirkulasi dan menemukan target antigeniknya (diekspresikan pada sel yang terinfeksi virus atau sel dengan bakteri intraseluler, misalnya), ia memanfaatkan fungsi pembunuhan. Fungsi membunuh sel T CD8+ diperantarai oleh 1 dari 2 mekanisme. Mekanisme pertama melibatkan penggunaan Ligan Fas/Fas (FasL). Sel T CD8+ yang teraktivasi mengekspresikan FasL yang berikatan dengan Fas (CD95), sebuah reseptor yang ditemukan pada banyak tipe sel, menyebabkan aktivasi kaspase dan selanjutnya apoptosis sel target (seringkali sel yang terinfeksi



intraseluler, seperti spesies *Listeria* atau a sel yang terinfeksi virus).
kedua yang mengaktifkan sel T CD8+ dapat digunakan untuk fungsi

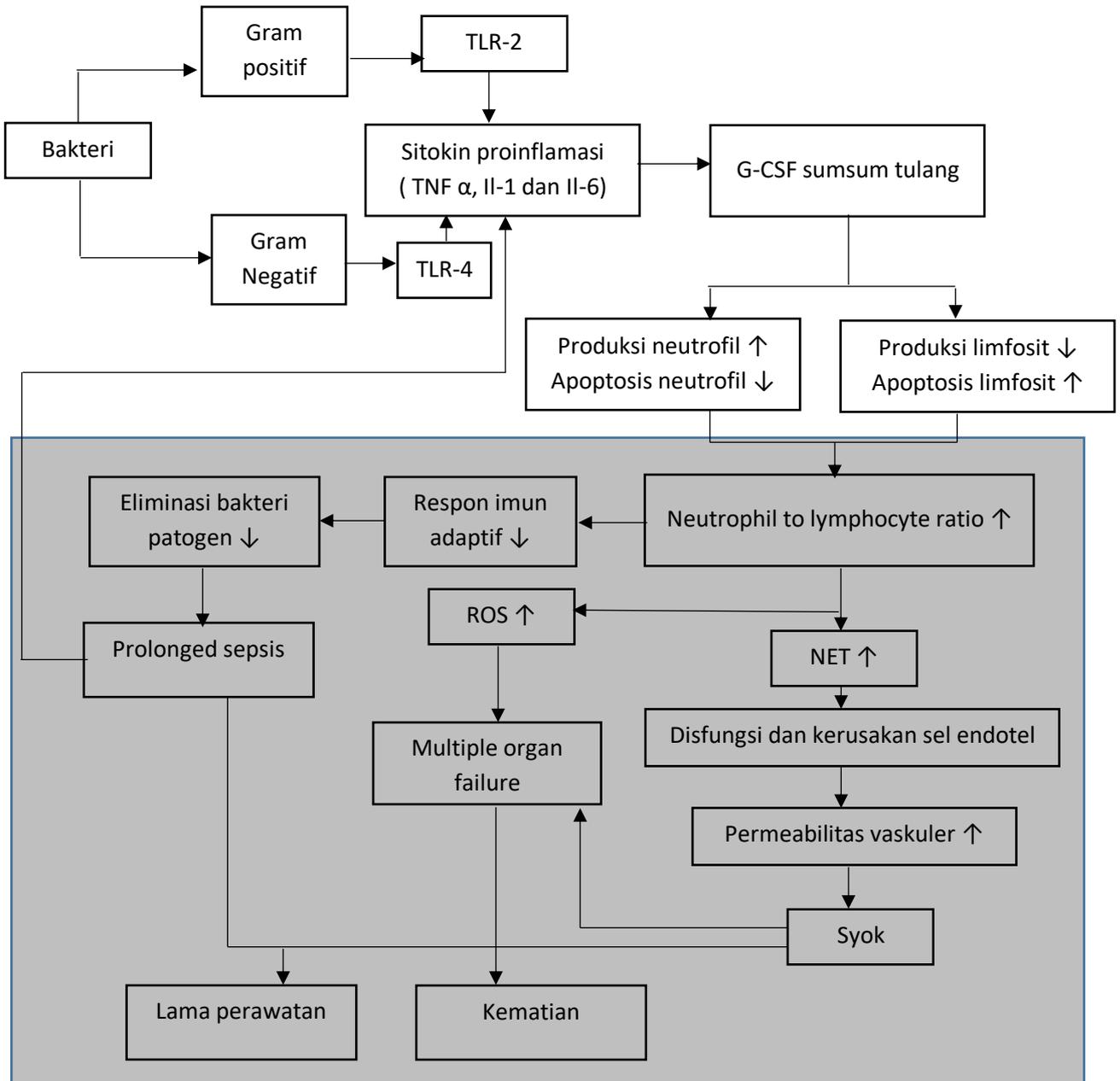
membunuhnya melibatkan pelepasan granzim dan perforin (dua senyawa yang memotong dinding sel dan caspases aktif). Sel T CD8+ yang teraktivasi juga mengeluarkan IFN- γ (sitokin yang digunakan dalam aktivasi makrofag/proses imun lainnya) (Sauls et al, 2022).

Sel T CD4+, juga dikenal sebagai sel T helper, adalah sel efektor untuk imunitas yang diperantarai sel. Awalnya, sel T CD4+ naif dan harus diaktifkan untuk memulai fungsi efektor (yaitu, fungsi kekebalan). Aktivasi ini terjadi melalui interaksi dengan pro-APC (sel penyaji antigen “profesional”), terutama sel dendritik dalam nodul/folikel getah bening, yang mengarah ke jalur intraseluler yang mengatur lebih banyak TCR spesifik antigen pada sel T dan mengarah ke fungsi efektor. Sel T hanya dapat mengenali antigen berbasis protein. TCR (reseptor sel T dan koreseptornya, seperti CD3 dan CD4) yang ditemukan pada sel ini membentuk kompleks dengan reseptor MHC 2 dan antigen yang bersangkutan. Sel CD4+ kemudian diaktifkan dan menghasilkan sitokin untuk memulai respons imun dari sel darah putih lain/sel imun lain dari imunitas yang diperantarai sel. Mereka juga mengaktifkan cabang imunitas humoral yang bergantung pada sel T, di mana sel T CD4+ mengenali antigen protein (yang biasanya akan menimbulkan respons sel B yang lemah atau tidak ada) dan mengaktifkan sel B untuk menghasilkan imunoglobulin sebagai respons terhadap antigen. Akibat limfopenia yang terjadi pada neonatal sepsis akan mempengaruhi proses penyembuhan



baik jaringan hingga meningkatkan lama rawat dan meningkatkan kematian (Sauls et al, 2022).

II.4. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

Ket:
 GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
 NETs : Neutrophil extracellular traps
 ROS : Reactive Oxygen Species
 TLR : Toll-like receptor

