

**KARYA AKHIR**

**NILAI DIAGNOSTIK RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT DALAM  
DIAGNOSIS BAKTEREMIA PADA SEPSIS ANAK**

***DIAGNOSTIC VALUE OF NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN  
DIAGNOSIS OF BACTEREMIA IN SEPSIS CHILDREN***



**EVA**

**C110216202**

**BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**NILAI DIAGNOSTIK RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT  
DALAM DIAGNOSIS BAKTEREMIA PADA SEPSIS ANAK**

**Karya Akhir**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak (Sp.1)

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

**Disusun dan diajukan oleh**

**EVA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**NILAI DIAGNOSTIK RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT  
DALAM DIAGNOSIS BAKTEREMIA PADA SEPSIS ANAK**

Disusun dan diajukan oleh :

**EVA**

NIM : C110216202

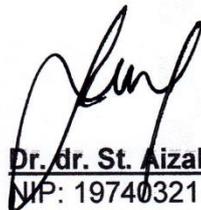
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 29 Juli 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

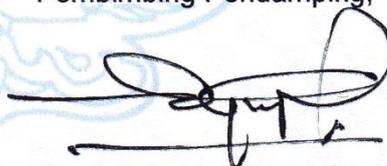
Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping,



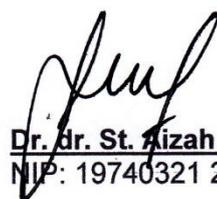
Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes., Sp.A (K)  
NIP: 19740321 200812 2 00



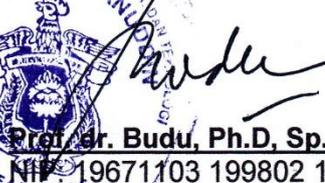
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A (K)  
NIP: 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas  
Sekolah Pascasarjana



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes., Sp.A (K)  
NIP: 19740321 200812 2 00



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP: 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Eva

Nomor Mahasiswa : C110216202

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 3 Agustus 2021



Yang Menyatakan

Eva

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wata'ala 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 **Dr. dr. St. Aizah Lawang, 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. Idham Jaya Ganda, 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, **Prof. dr. Husein Albar, Sp.A (K), dr. Amiruddin L, Sp. A (K)** dan **dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A, PhD.**

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 Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. Enni Mapiasse** dan ayah saya **H. Baharuddin Nur** serta ibu mertua **Hj. Yusni Yusuf Arsyuddin** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Suami saya tercinta **Munir Arsyuddin** dan anak-anak saya **Kayyisah, Nabil, Raziq dan Izzat** yang dengan kesabarannya senantiasa mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara kandung saya **Riska, Rendi, Riyan** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2017 : **dr. Gabriela Angel Mustakim, dr. Nurul Sylvana Shoraya, dr. A.Noor Fadli, dr. Sidrah Darma, dr. Misjunaling Palayukan, dr. Ahmad Ihsan** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. 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 karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Agustus 2021

**Eva**

## ABSTRAK

**Latarbelakang** : Bakteremia adalah adanya bakteri di dalam darah berdasarkan hasil kultur darah positif. Bakteremia merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, dimana dengan diagnosa yang terlambat akan meningkatkan mortalitas. Adanya perubahan dinamika dan regulasi apoptosis pada keadaan inflamasi sistemik mengakibatkan peningkatan jumlah neutrophil serta penurunan jumlah limfosit. Respon imun ini dapat melihat sejauh mana rasio neutrofil-limfosit mendeteksi bakteremia.

**Tujuan** : Untuk mengetahui rasio neutrofil-limfosit sebagai penanda bakteremia pada anak dibandingkan dengan kultur sebagai pemeriksaan baku emas.

**Metode** : Penelitian *cross sectional* di Ruang Perawatan Anak dan ruang Pediatric Intensive Care Unit di RSUP.Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan Mei sampai Juli 2021. Terdiri dari 84 anak dengan klinis bakteremia.

**Hasil** : Nilai RNL (Rasio Neutrofil Limfosit) meningkat secara signifikan pada kelompok kultur positif. Titik potong  $\geq 3,195$  untuk pasien dengan hasil kultur positif diperoleh melalui ROC, dengan sensitivitas 62,22%, spesifisitas 64,1%, nilai prediksi positif 66,67%, nilai prediksi negative 59,52%, *likelihood ratio* sebesar 0,015 dan *odd ratio* (OR) sebesar 2,941 dengan IK 95% (1,208-7,159).

**Kesimpulan** : Rasio neutrofil limfosit dapat digunakan sebagai nilai diagnostik pasien dengan klinis bakteremia dengan nilai  $P=0,029$ .

**Kata kunci** : Rasio neutrofil limfosit, bakteremia, sepsis

## ABSTRACT

**Background** : Bacteremia is the presence of bacteria in the blood based on a positive blood culture. Bacteremia is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, where late diagnosis increases mortality. Changes in the dynamics and regulation of apoptosis in systemic inflammatory conditions result in an increase in the number of neutrophils and a decrease in the number of lymphocytes. This immune response can predict the extent to which the neutrophil-lymphocyte ratio detects bacteremia.

**Aim** : To determine the neutrophil-lymphocyte ratio as a marker of bacteremia in children compared with culture as the gold standard examination.

**Method** : A cross sectional study in the Child Care Room and the Pediatric Intensive Care Unit at RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from May to July 2021. It consisted of 84 children with clinical bacteremia.

**Result** : The value of RNL (Neutrophil Lymphocyte Ratio) increased significantly in the positive culture group. The cut-off point 3.195 for patients with positive culture results obtained through ROC, with a sensitivity of 62.22%, specificity 64.1%, positive predictive value 66.67%, negative predictive value 59.52%, the likelihood ratio is 0.015 and the odds ratio (OR) is 2.941 with 95% CI (1,208-7.159).

**Conclusion** : The neutrophil lymphocyte ratio can be used as a diagnostic value for patients with clinical bacteremia with a P value = 0.029

**Keywords**: neutrophil lymphocyte ratio, bacteremia, sepsis

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
KATA PENGANTAR .....	ii
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1.    LATAR BELAKANG.....	1
1.2.    RUMUSAN MASALAH.....	6
1.3.    TUJUAN PENELITIAN .....	7
1.3.1. TUJUAN UMUM .....	7
1.3.2. TUJUAN KHUSUS .....	7
1.4.    HIPOTESIS PENELITIAN.....	7
1.5.    MANFAAT PENELITIAN.....	7
1.5.1.    Manfaat untuk pengembangan ilmu .....	7
1.5.2.    Manfaat untuk aplikasi .....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	9
II.1. BAKTEREMIA .....	9
II.1.1. DEFINISI .....	9
II.1.2. EPIDEMIOLOGI .....	9
II.1.3. Etiologi.....	10
II.1.4. Patofisiologi.....	11
II.1.5. Diagnosis .....	25
II.1.6. Pemeriksaan Penunjang.....	27
II.1.7. Tata Laksana.....	27
II.1.8. Kerangka Teori .....	29
BAB III KERANGKA KONSEP .....	30
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....	31
IV.1. Desain Penelitian .....	31
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	31

IV.3. Populasi Penelitian.....	31
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	31
IV.5. Perkiraan Besar Sampel .....	32
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	32
IV.6.1 Kriteria Inklusi .....	32
IV.6.2 Kriteria Eksklusi.....	33
IV.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	33
IV.8. Cara Kerja.....	33
IV.8.1. Alokasi Subjek .....	33
IV.8.2. Cara Penelitian .....	34
IV.8.3. Evaluasi Klinis dan Laboratorium .....	35
IV.8.4. Skema Alur Penelitian .....	35
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Penelitian .....	36
IV.9.1. Identifikasi Variabel .....	36
IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	36
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	37
IV.10.1. Definisi Operasional .....	37
IV.10.2. Kriteria Objektif .....	40
IV.11. Pengolahan Data Dan Analisis Data.....	41
IV.11.1. Analisis Univariat .....	41
IV.11.2. Analisis Bivariat.....	42
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>45</b>
V.1. Jumlah Sampel .....	45
V.2. Karakteristik Sampel .....	46
V.3. Penentuan Titik Potong Rasio Neutrofil Limfosit sebagai Nilai Diagnostik Bakteremia.....	52
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>57</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>63</b>
VII.1. Kesimpulan .....	63
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>65</b>

## DAFTAR SINGKATAN

PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
MadCAM-1	: <i>Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1</i>
VLA-4	: <i>Very Late Antigen-4</i>
IL-4	: <i>Interleukin 4</i>
TCR	: <i>T Cell Receptor</i>
TLR-4	: <i>Toll Like Receptor-4</i>
TLR-2	: <i>Toll Like Receptor-2</i>
LFA	: <i>Leukocyte Function Associated Antigen-1</i>
MAC-1	: <i>Macrophage-1 Antigen</i>
C5a	: <i>Complement 5a</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
IK	: <i>Interval Kepercayaan</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assesment</i>
ICU	: <i>Intensive Center Unit</i>
ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
CAP	: <i>Community Acquired Pneumonia</i>
SDKI	: <i>Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
LPS	: <i>Lipopolysacharide</i>
NF-KB	: <i>Nuclear Factor-KB</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
Th	: <i>T-helper</i>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Tabel 1. Denyut Jantung dan Frekuensi Napas Normal Sesuai Kelompok Usia	27
2. Tabel 2. Karakteristik Sampel Penelitian	47
3. Tabel 3. Hubungan jenis kelamin dan umur terhadap kultur	48
4. Tabel 4. Analisis Berdasarkan WBC, PLT, Neutrofil, Limfosit Pada Kelompok Kultur Positif dan Kultur Negatif	49
5. Tabel 5. Analisis Berdasarkan WBC Pada Kelompok Kultur Positif dan Kultur Negatif	50
6. Tabel 6. Analisis Berdasarkan PLT Pada Kelompok Kultur Positif dan Kultur Negatif	51
7. Tabel 7. Analisis Berdasarkan Neutrofil Pada Kelompok Kultur Positif dan Kultur Negatif	51
8. Tabel 8. Analisis Berdasarkan Limfosit Pada Kelompok Kultur Positif dan Kultur Negatif	52
9. Tabel 9. Analisis Berdasarkan RNL Pada Kelompok Kultur Positif dan Kultur Negatif	53
10. Tabel 10. Sensitivitas dan Spesifisitas dari masing-masing Rasio Neutrofil Limfosit	55
11. Tabel 11. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan hasil Kultur Menggunakan <i>Cut-Off</i> $\geq 3,195$ %	57

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Gambar 1. Bakteri Gram Negatif	11
2. Gambar 2. Imunitas Innate dan Adaptive	12
3. Gambar 3. Migrasi Leukosit	17
4. Gambar 4. Maturasi Sel Limfosit	18
5. Gambar 5. Macam Limfosit	20
6. Gambar 6. Jalur Apoptosis	23
7. Gambar 7. Kurva ROC terhadap Rasio Neutrofil Limfosit	54
8. Gambar 8. Titik potong rasio neutrofil limfosit antara kultur darah positif dan kultur darah negative	56

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Naskah Penjelasan Pada Orangtua/Keluarga	69
2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	71
3. Etik Penelitian Dari Universitas Hasanuddin	73
4. Persetujuan Izin Peneltian Dari RS. Wahidin	74
5. Data Penelitian	75

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1.LATAR BELAKANG**

Indonesia merupakan bagian dari kawasan Asia Tenggara yang dianggap menjadi endemik terbesar munculnya jenis penyakit infeksi terbaru. Di Indonesia sendiri masih banyak penyakit infeksi yang menjadi masalah nasional seperti HIV/AIDS, Tuberkulosis (TBC), Demam Berdarah Dengue, Campak, Pneumonia pada anak dibawah usia lima tahun (Balita) (Depkes, 2005).

Bakteremia adalah adanya bakteri di dalam darah berdasarkan hasil kultur darah positif. Didapatkannya bakteri dari kultur darah di laboratorium dapat disebabkan oleh adanya infeksi atau non-infeksi seperti kontaminasi. Bakteremia merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, dimana dengan diagnosa yang terlambat akan meningkatkan mortalitas. Semakin awal dan akurat pengenalan terhadap adanya infeksi bakteri maka semakin baik dalam penanganan dan prognosis penyakit (Gurol, 2015 dan Jager, 2010). Kasus dari bakteremia sendiri disebabkan oleh infeksi bakteri, dengan hasil kultur positif dan sensitivitas obat sebagai pemeriksaan '*gold standard*' (Gurol, 2015)

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor-faktor predisposisi infeksi meliputi faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan, dan riwayat

terapi (steroid, antibiotika, tindakan invasif). Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (biomarker) infeksi yaitu pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio neutrofil-limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma memiliki sensitivitas 80% untuk memprediksi infeksi), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin, dengan pemeriksaan berkala atau berulang sesuai dengan keputusan klinisi dan ketersediaan fasilitas pelayanan di tiap rumah sakit (IDAI, 2016)

Inflamasi adalah respon pertahanan tubuh untuk mengeliminasi penyebab jejas pada jaringan atau sel (*cell injury*), membersihkan jaringan dari sisa-sisa kerusakan, dan membangun jaringan baru. Penyebab inflamasi adalah agen infeksi, benda asing, jejas sel misalnya trauma fisik, suhu, dan kimiawi serta iskemia yang menimbulkan kerusakan jaringan (IDAI, 2015).

Neutrofil, disebut juga sel *polymorphonuclear* merupakan salah satu sel imunitas *innate* yaitu garis pertahanan pertama pada tubuh untuk melindungi manusia dari serangan patogen dan membersihkan jaringan tubuh dari sel-sel mati dan produknya. Neutrofil merupakan fagosit yang paling cepat berada di daerah inflamasi (dalam 90 menit setelah jejas). Neutrofil cepat sekali diproduksi oleh sum-sum tulang terutama jika pemicu inflamasi adalah infeksi mikroba sehingga cepat meninggi jumlahnya dalam

darah (leukositosis). Limfosit merupakan imunitas adaptif yaitu lapisan pertahanan berikutnya setelah imunitas *innate*. Imunitas adaptif memiliki keistimewaan berupa kemampuan bertahan dalam jangka waktu yang lama untuk mengantisipasi apabila patogen yang datang kembali dengan bereaksi lebih cepat dan lebih kuat karena pada imunitas adaptif terbentuk memori yang tidak ditemukan pada imunitas *innate* (Wahid, 2016)

Inflamasi akut adalah reaksi cepat jaringan dan pembuluh darah lokal yang dipicu berbagai penyebab inflamasi. Inflamasi akut melibatkan respon pembuluh darah, sel-sel pertahanan, dan matriks ekstraseluler. Banyak sel terlibat seperti sel endotel pembuluh darah, neutrophil, makrofag, sel mast, dll (IDAI, 2010).

Kapiler yang mensuplai suatu jaringan, membawa oksigen dan bahan dengan sekitar pembuluh berat molekul kecil ke sel, dan mengambil CO<sub>2</sub> dan produk metabolisme dan produk sekresi. Terdapat juga secara konstan, pasase protein plasma dan leukosit (hampir semuanya limfosit) dari kapiler ke jaringan (normal), protein ini meninggalkan kapiler darah secara aktif melewati sel endotel. Segera terjadi perubahan besar dalam sirkulasi-mikro bila terjadi kerusakan jaringan atau terinfeksi. Pembuluh mengalami dilatasi permeabilitasnya meningkat sehingga timbul kebocoran cairan yang kaya protein dan darah, jumlah immunoglobulin dan protein lain dalam jaringan meningkat, dan fibrinogen misalnya, dapat berubah menjadi fibrin dan terjadi jaringan fibril yang luas. Endotel vascular menjadi *sticky* yang memudahkan melekatnya leukosit yang beredar, kemudian disusul dengan

diapedesis (pasase aktif) leukosit melewati endotel, ke dalam jaringan yang bersangkutan menunjukkan tanda-tanda inflamasi (merah, hangat karena vasodilatasi, bengkak karena vasodilatasi dan terjadi eksudasi sel dan cairan, dan nyeri karena keregangan jaringan dan adanya mediator yang menimbulkan rasa nyeri )

Kapiler limfatik juga mengalami dilatasi, mengambil cairan inflamasi dan membawanya ke kelenjar limfe lokal. Terdapat peningkatan *turn-over* unsur plasma dalam jaringan yang mengalami peradangan. Bila inflamasi disebabkan infeksi oleh salah satu bakteri piogen dan infeksinya berlanjut, suplai inflamasi (yang juga kontinyu) dan produk kemotaktik dari bakteri yang bermultiplikasi mempertahankan keadaan vasodilatasi dan aliran polymorph ke daerah terkena (eksudat polymorph). Terdapat peningkatan jumlah polymorph yang beredar karena meningkatnya kecepatan pelepasan dari sumsum tulang. Sumsum tulang mempunyai cadangan suplai yang banyak, polymorph jumlahnya 20 kali jumlah dalam darah (IDAI, 2010).

Bakteremia berhubungan dengan mortalitas sebesar 30% (Jager, 2010). Respons imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi (IDAI, 2016). Sehingga jika kita bisa memprediksi lebih awal, bakteremia maka bisa menurunkan angka kematian.

Adanya perubahan dinamika dan regulasi apoptosis pada keadaan inflamasi sistemik mengakibatkan peningkatan jumlah neutrophil serta

penurunan jumlah limfosit. Oleh karena itu, **penting** dilakukan penelitian tentang respon imun ini, yang erat hubungannya sebagai marker infeksi, untuk melihat sejauh mana rasio neutrofil-limfosit dapat mendeteksi bakteremia.

Kultur mikroorganisme adalah '*gold standard*' dalam menentukan adanya bakteremia. Namun pemeriksaan ini memerlukan waktu yang sedikit lebih lama (kurang lebih 7 hari). Beberapa marker infeksi yang baru seperti prokalsitonin, *c-reactive protein* (CRP) memiliki keterbatasan dalam biaya dan aksesibilitas. Dari penelitian yang dilakukan Zhong Xi, et al (2021) direkomendasikan penggunaan rasio pada neutrofil dan limfosit sebagai tambahan marker infeksi pada ruangan PICU terutama dalam memprediksi *severe sepsis* pada anak (Zhong Xi, et al, 2021). Pada penelitian oleh Lubis, dkk didapatkan Rasio Neutrofil Limfosit lebih baik untuk menentukan bakteremia dengan *cut-off* 1,3 dan memiliki sensitivitas 80,5 % dan spesifisitas 26,9 % (Lubis, dkk, 2019). Studi lain oleh De Jager dilaporkan bahwa Rasio Neutrofil-Limfosit sepuluh kali lebih baik dibandingkan dengan leukosit, Absolute Neutrophil Count (ANC) dan *c-reactive protein* (CRP) dalam memprediksi tingkat keparahan dan *outcome* dari *Community Acquired Pneumonia* (CAP). (De Jager,2010). Sebuah hubungan didapatkan antara infeksi, hitung monosit dan limfosit dan didapatkan hubungan yang spesifik diantara kedua hitung ini. Rasio neutrofil-limfosit adalah biomarker inflamasi yang mudah diperoleh. Beberapa penelitian

melaporkan bahwa peningkatan rasio neutrofil-limfosit berhubungan dengan prognosis yang jelek.

Berdasarkan hal tersebut maka **diperlukan** pendekatan lebih lanjut untuk mencari titik potong rasio neutrofil-limfosit dikarenakan titik potong yang berbeda di setiap daerah disebabkan adanya endemisitas penyakit infeksi dan penyakit infeksi. Selain itu penelitian ini **diperlukan** sebagai salah satu alternatif biomarker infeksi di rumah sakit kabupaten atau rumah sakit dengan fasilitas yang terbatas sehingga deteksi dini bakteremia dapat dilakukan dengan biaya dan aksesibilitas yang memungkinkan.

Penelitian untuk mencari titik potong rasio neutrofil-limfosit pada anak dengan hasil kultur positif dan hasil kultur negatif juga **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Sulawesi Selatan pada khususnya dan masih sedikit di Indonesia pada umumnya. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita dan dapat diaplikasikan dimasa yang akan datang.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yakni: Sejauh mana Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai nilai diagnostik dalam mendiagnosa bakteremia?

### **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1. TUJUAN UMUM**

Untuk mengetahui rasio neutrofil-limfosit sebagai penanda bakteremia pada anak dibandingkan dengan kultur sebagai pemeriksaan baku emas.

#### **1.3.2. TUJUAN KHUSUS**

1. Menghitung nilai neutrofil pada anak dengan klinis sepsis
2. Menghitung nilai limfosit pada anak dengan klinis sepsis
3. Menghitung rasio neutrofil-limfosit pada anak dengan klinis sepsis
4. Mengetahui hasil kultur pada anak dengan klinis sepsis
5. Membandingkan rasio neutrofil-limfosit pada anak dengan hasil kultur bakteri positif dan kultur bakteri negatif
6. Menentukan titik potong, sensitivitas dan spesifisitas rasio neutrofil-limfosit dalam memprediksi bakteremia

### **1.4. HIPOTESIS PENELITIAN**

Nilai rasio neutrofil-limfosit lebih tinggi pada penderita dengan kultur positif dibandingkan dengan penderita dengan kultur negatif

### **1.5. MANFAAT PENELITIAN**

#### **1.5.1. Manfaat untuk pengembangan ilmu**

1. Memberikan pengetahuan ilmiah mengenai nilai rasio neutrofil-limfosit pada bakteremia
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar penelitian lebih lanjut, terutama dalam bidang patomekanisme genetik, mikro-

organisme penyebab bakteremia dan tata laksana yang berperan dalam menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

#### **1.5.2. Manfaat untuk aplikasi**

Data penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk mendeteksi bakteremia pada anak di RS Kabupaten ataupun rumah sakit dengan fasilitas laboratorium yang terbatas

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. BAKTEREMIA**

##### **II.1.1. DEFINISI**

Bakteremia didefinisikan sebagai keberadaan kuman atau bakteri di dalam darah dan ditunjukkan oleh kultur darah yang positif (Eirini *et al.*, 2014). Kondisi klinis bakteremia bervariasi mulai dari asimtomatik (tanpa gejala) hingga sakit yang parah (Spicer, 2008). Keadaan bakteri di dalam darah ini dapat bersifat sementara, *intermitten* atau kontinyu (Shulmann *et al.*, 1994)

##### **II.1.2. EPIDEMIOLOGI**

Insiden infeksi pada pembuluh darah yaitu *community-acquired origin* atau *hospital acquired origin* meningkat. Insiden *community-acquired bacteremia* (CAB) bervariasi tergantung dari letak geografis. Dilaporkan tentang kejadian bakteremia sebanyak 31,1 per 100000/tahun di bagian timur laut Thailand, 92 kejadian per 100000/tahun di bagian utara Denmark, 153 kejadian per 100000/tahun di United States dan 101,2 kejadian per 100000/tahun di Victoria Canada (Eirini *et al.*, 2014). Data yang didapat dari Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) pada tahun 2007, terjadi 19 kematian neonates dari 1000 kelahiran hidup di Indonesia. Gangguan pernafasan (37%), prematuritas (34%) dan sepsis (12%) merupakan penyebab terbanyak pada usia 0-6 hari (Sianturi *et al.*, 2012). Angka kematian sepsis neonatus pada tahun 2006 di RSUD Dr Moewardi

Surakarta dilaporkan sebesar 57,1% (Yulidar *et al.*, 2006). Penelitian terbaru di RSUP Sanglah Denpasar, angka kematian akibat sepsis neonatus sebesar 30,4% (Putra, 2012)

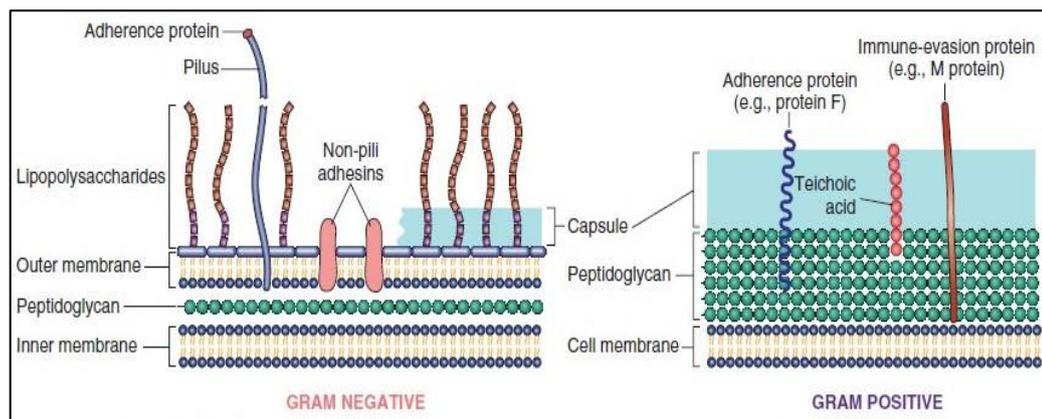
Menurut studi yang dilakukan oleh Abhineet didapatkan bahwa secara umum, insiden bakteremia terjadi sebesar 23,1%, dimana usia 13-60 bulan sebesar 38,1%, usia < 1 bulan (23,4%), usia 1-12 bulan (12,5%) (Abhineet *et al.*, 2014).

### **II.1.3. Etiologi**

Etiologi bakteremia tergantung dari usia, lokasi geografi, lingkungan ekologi, dan komorbid penyakit. Insiden bakteremia tinggi pada laki-laki (terutama pada laki-laki yang tua), pasien yang usianya masih sangat muda, dan pasien yang lebih tua. Infeksi pada sistem pernafasan, sistem urogenital dan intraabdominal adalah bagian yang umumnya menjadi letak asal bakteremia. Sekitar 10% kasus diklasifikasikan sebagai bakteremia primer yang tidak diketahui asalnya. *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia*, dan *Staphylococcus aureus* adalah patogen penyebab bakteremia yang paling sering (Eirini *et al.*, 2014, Abhineet *et al.*, 2014.). *Staphylococcus* sp. menjadi kuman terbanyak yang ditemukan pada kasus bakteremia pada pasien neonatus hingga anak-anak usia remaja di berbagai negara dari tahun ke tahun. Di Iran persentasenya sebesar 65,78 % (Kalantar, 2008), Nepal 65% (Karki *et al.*, 2010), Mesir 46% (El Faky *et al.*, 2011) dan Brazil 31,9% (Pereira *et al.*, 2013), sedangkan di Indonesia yaitu di RSUD Moewardi Surakarta, *Enterobacter* sp menjadi kuman

penyebab bakteremia terbanyak dengan persentase 42,9% diikuti *Staphylococcus* sp. dengan persentase 8,4% (Yulidar *et al.*, 2006).

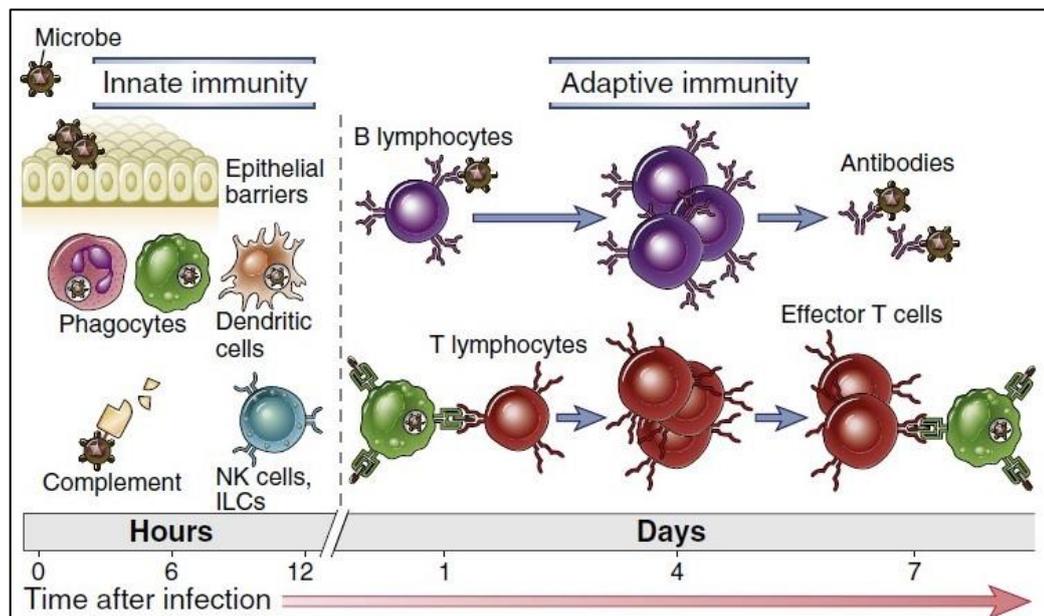
Dari studi yang dilakukan oleh Tara L, didapatkan bahwa 98% bayi dengan *E-coli* memiliki infeksi saluran kemih (Tara L *et al.*, 2011)



**Gambar 1. Bakteri Gram Negatif dan Bakteri Gram Positif (Robbins,2018)**

#### II.1.4. Patofisiologi

Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Aktivasi respon inflamasi sistemik pada sepsis dibutuhkan tubuh sebagai pertahanan tubuh terhadap agen infeksi. Berbagai jalur inflamasi diaktifkan pada awal sepsis dengan tujuan untuk menghambat invasi bakteri. Mekanisme ini termasuk pengeluaran sitokin, aktivasi neutrofil, monosit, makrofag dan perubahan sel endotel, serta aktivasi sistem komplemen, koagulasi, fibrinolysis dan sistem kontak. Pengeluaran tissue-damaging proteinase, radikal eikosanoids, O<sub>2</sub> dan nitrogen juga merupakan bagian mekanisme pertahanan tubuh (Hotckiss dkk, 2003)



**Gambar 2. Imunitas Innate dan Adaptive (Abbas,2017)**

Sistem imun alamiah mengembangkan berbagai reseptor yang disebut *pattern recognition receptors* (PRRS) (sebagai contoh, *toll-like reseptor* [TLRs]), yang mempunyai kemampuan untuk mengenali secara spesifik bentuk molekul dari pathogen *pathogen-associated molecular pattern/PAMPs*), sehingga sistem imun alamiah mampu membedakan struktur molekul sel ataupun non-self (Wahid, 2016).

TLRs dilibatkan dalam pertahanan penjamu terhadap invasi patogen, berfungsi sebagai sensor utama dari produk mikrobial dan mengaktifkan jalur signaling yang menginduksi ekspresi gen imun dan proinflamasi. Dengan demikian, TLRs juga berimplikasi pada sejumlah penyakit inflamasi dan penyakit yang dimediasi oleh sistem imun (Guntur, 2009; Russel J., 2006)

#### **II.1.4.1. Neutrofil**

Neutrofil diproduksi oleh sel progenitor dalam sumsum tulang. Neutrofil merupakan komponen leukosit granulosit terbanyak yang jumlahnya berkisar antara 35-75%. Neutrofil berbentuk bulat dengan ukuran 10-12  $\mu\text{m}$ . Sitoplasma berwarna merah muda dengan granula sitoplasma berwarna neutrofilik dan sedikit azurofilik (Paramythiosis dkk., 2008)

Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis dan mikrobiosidal. Neutrofil merupakan salah satu tipe leukosit yang berperan penting melindungi dalam melawan penyakit dan infeksi lewat proses fagositosis. Neutrofil merupakan garis pertama yang keluar dari sirkulasi darah menuju jaringan tempat terjadinya peradangan akibat infeksi bakteri atau agen penyakit lainnya (Vincent J.L., 2008).

Neutrofil dalam sirkulasi akan bertahan hidup selama 4-10 jam, sedangkan di dalam jaringan akan bertahan hidup selama 1-2 hari. Jumlah neutrofil dipengaruhi oleh keseimbangan permintaan jaringan ekstravaskuler, tingkat granulopoiesis, laju pelepasan darah dari sumsum tulang, pertukaran antara sel dalam sirkulasi dan di dalam pool marginal, masa hidup di dalam sirkulasi darah, laju aliran sirkulasi darah dan tingkat aktivitas sumsum tulang (Paramythiotis dkk., 2006)

Neutrofil muda atau batang mempunyai nukleous seperti tapal kuda. Salah satu indikator yang digunakan untuk menentukan perjalanan penyakit bersifat akut atau kronis adalah adanya peningkatan neutrofil muda yang

berada dalam sirkulasi darah dalam jumlah yang lebih dari normal. Apabila infeksi meningkat, neutrofil muda akan dikeluarkan dari sumsum tulang (Paramythiotis dkk., 2006).

Neutrofil masuk ke dalam jaringan dipengaruhi oleh keberadaan faktor-faktor kemotaktik dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga lekosit dalam sirkulasi mampu melakukan diapedesis. Neutrofil berperan penting dalam proses inflamasi akut. Neutrofil di dalam jaringan mampu menyerang dan menghancurkan bahan patogen seperti virus dan bakteri dengan kemampuannya dalam fagositosis dan kemotaksis (Subowo, 2010).

Ekstravasasi dan migrasi neutrofil mengikuti beberapa langkah yakni :

a. Marginasi

Neutrofil yang bersirkulasi bersinggungan dengan permukaan sel endotel dan berinteraksi. Kondisi tersebut akan menimbulkan perlekatan longgar antara sel neutrofil dan sel endotel pembuluh darah melalui interaksi antara molekul selektin-E dari sel endotel dengan ligannya berbentuk karbohidrat pada sel neutrophil (Sialy-Lewis). Interaksi ini tidak stabil

b. Rooling

Interaksi antara neutrofil dengan sel endotel tidak stabil menyebabkan ikatannya mudah lepas karena pengaruh gaya arus. Gaya aliran darah tersebut menyebabkan gerakan *rooling* (menggelinding) sepanjang permukaan endotel.

c. Perlekatan erat pada endotel

Saat terjadi induksi interaksi antara molekul *ICAM-1* pada endotel dengan intergrin (*LFA* dan *Mac-1*) pada sel neutrofil yang teraktivasi, yang menimbulkan ikatan yang lebih stabil sehingga neutrofil berhenti menggelinding.

d. Diapedesis

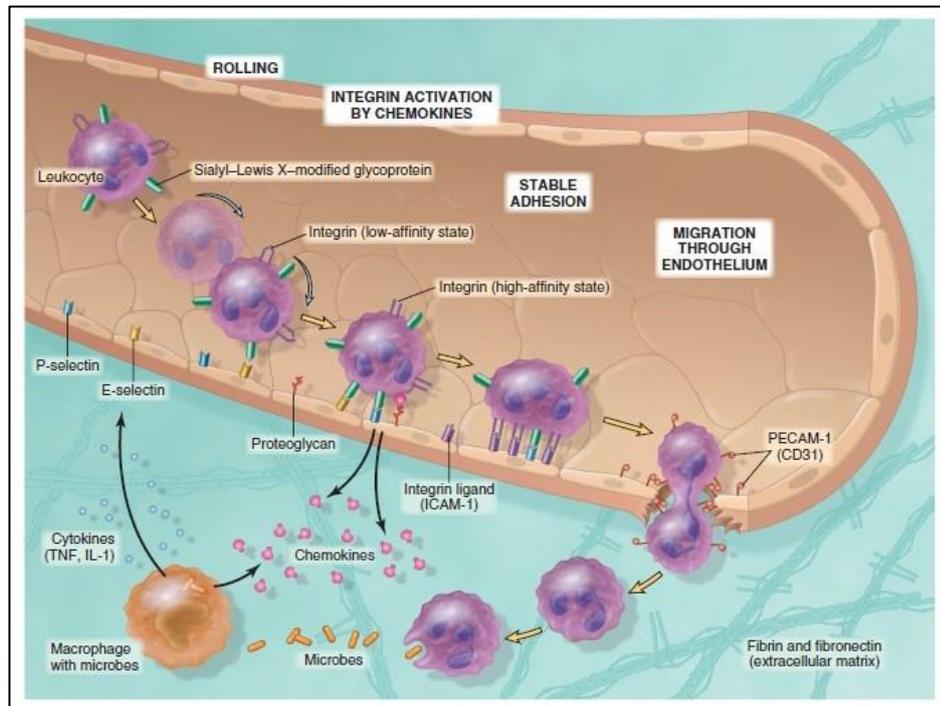
Aktivasi neutrofil akan meningkatkan tingkat responnya terhadap faktor kemotaktik. Dibantu oleh pengaruh dari C5a dan leukotriene B<sub>4</sub>, sel-sel neutrofil keluar dan arus peredaran darah melalui pergerakan diapedesis celah antar sel endotel dan melintasi membran basalis.

e. Migrasi

Kemampuan pergerakan neutrofil dalam jaringan pengikat berdasarkan gradient kemokin (IL-8) yang menuju ke arah konsentrasi yang lebih pekat disebut kemotaksis. IL-8 dilepaskan oleh sel-sel di sekitar infeksi. Sebagian besar kemotaksis sel neutrofil disebabkan oleh fase cair komponen yang terdapat di daerah infeksi. Sebagai akibat adanya aktivasi komplemen, C5 dipecah oleh enzim yang terdapat di daerah infeksi. Sebagai akibat adanya komplemen, C5 dipecah oleh enzim menjadi C5a. Diduga C5a berpartisipasi dalam kemotaksis tersebut (Phillipson dkk., 2011; Nathan C., 2006)

Sebagai respon terhadap stimulus yang diterima, neutrofil mengekspresikan sitokin, kemokin dan faktor angiogenik (Gambar 6) (Subowo, 2010).

Migrasi neutrofil dipengaruhi oleh sitokin inflamasi, molekul adhesi dan kemokin. Proses rekrutmen netrofil ke jaringan inflamasi meliputi *tethering*, *rolling*, *adhesi* dan *migrasi*. Proses *rolling* pada endotel diperantarai oleh E-selectin, kemudian terjadi perlengketan (adhesi) molekul-molekul pada sel endotel dengan neutrofil. Adhesi terjadi antara molekul-molekul sel endotel dengan kelompok integrin dari neutrofil yakni *B2 Integrin* dan molekul *very late antigen* (VLA-4 atau B1 Integrin). B2 Integrin berinteraksi dengan *intercellulare cell adhesion molecule-1* (ICAM1) yang melekat pada sel-sel endotel. B1 *Integrin* berinteraksi dengan molekul yang melekat pada *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM) dan *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1* (*MadCAM-1*). *Intercellulare cell adhesion molecule-1* (*ICAM-1*) diinduksi oleh berbagai mediator inflamasi antara lain IL-1 dan TNF- $\alpha$  sedangkan VCAM-1 diinduksi oleh IL4. Neutrofil kemudian bermigrasi ke dalam jaringan yang diperankan oleh molekul-molekul komoatraktan lokal, mediator-mediator lipid, interleukin dan berbagai kemokin (Subowo, 2010)

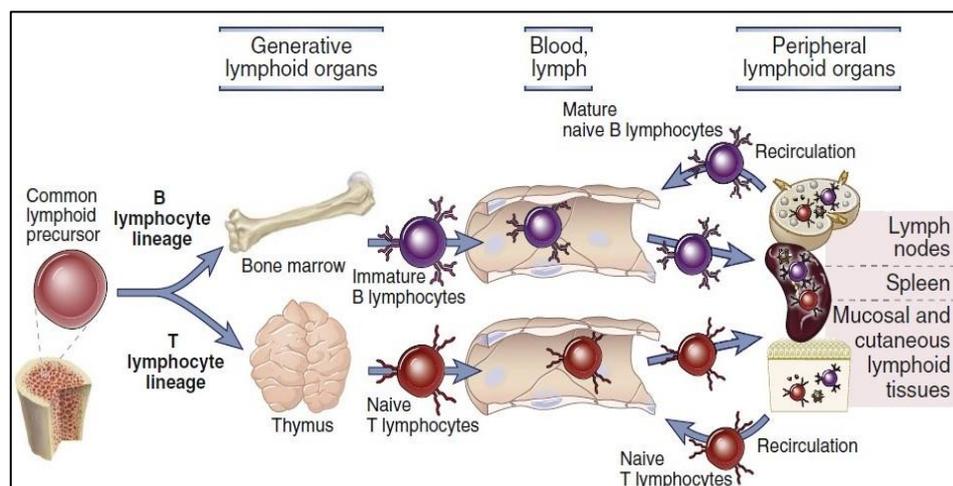


**Gambar 3. Migrasi Leukosit ( Robbins,2018)**

#### **II.1.4.2. Limfosit**

Limfosit adalah lekosit agranulosit yang memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi. Berdasarkan morfologinya, limfosit dibedakan menjadi limfosit besar dan limfosit kecil. Limfosit kecil berbentuk agak bulat dan sedikit lebih besar daripada eritrosit normal, diameter 8-11  $\mu\text{m}$ , rasion inti sitoplasma sebesar 9:1, inti bulat heterokromatik dan dikelilingi oleh lingkaran tipis sitoplasma. Ukuran sel limfosit besar mencapai hingga dua kali diameter eritrosit, diameter 12-15  $\mu\text{m}$  dengan rasio inti sitoplasma 1:1, inti melekung heterokromatik dan dikelilingi oleh sitoplasma. Limfosit dibentuk dalam sumsum tulang dan sebagian lagi dibentuk di dalam limfonodus, timus dan limfa (Paramythiotis dkk., 2008)

Limfosit yang ada dalam sirkulasi merupakan campuran dari sel-sel yang berasal dari berbagai sumber. Sel B dan sel T yang berasal dari sumsum tulang, dari kelenjar limfoid melalui saluran limfe masuk ke darah dan dari sinus vascular limpa. Sekitar 70% sel dalam sirkulasi diresirkulasikan kembali ke folikel limfoid, kelenjar limfoid dan limpa untuk mengawali siklus baru. Sel-sel dalam sirkulasi tersebut biasanya merupakan sel T matang yang hidup lama. Sekitar 30% limfosit intravascular tidak diresirkulasikan (Mantovani dkk., 2011)



**Gambar 4. Pematangan Sel Limfosit ( Abbas,2017)**

Limfosit yang sudah ada dalam jaringan limfoid sekunder tidak tinggal di sana, tetapi bergerak dari organ limfoid yang satu ke organ limfoid yang lain, saluran limfe dan darah. Dari sirkulasi limfosit memasuki jaringan limfoid sekunder atau rongga-rongga jaringan dan kelenjar getah bening, resirkulasi tersebut terjadi terus menerus.

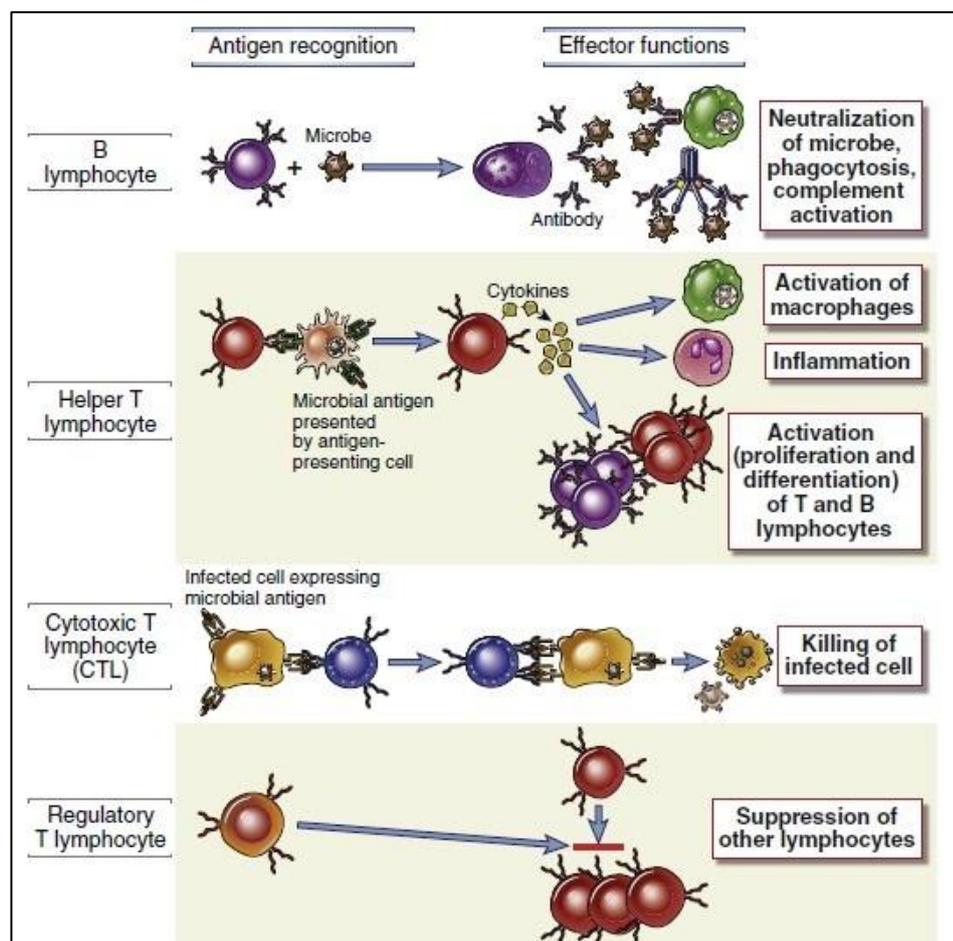
Keuntungan dari resirkulasi limfosit adalah bahwa sewaktu terjadi infeksi non spesifik, banyak limfosit akan terpajan dengan antigen asal kuman. Keuntungan lain dari resirkulasi limfosit adalah bahwa bila ada organ limfoid misalnya limpa yang defisit limfosit karena infeksi, radiasi atau trauma, limfosit dari jaringan limfoid lainnya melalui sirkulasi akan dapat dikerahkan ke dalam organ limfoid tersebut dengan mudah (Mantovani dkk., 2011)

Sel B dan sel T berasal dari precursor yang sama, diproduksi dalam sumsum tulang, termasuk pembentukan *T cell receptor* (TCR). Sel B menjadi matang dalam sumsum tulang, sedangkan progenitor sel T bermigrasi ke dan menjadi matang di timus. Masing-masing sel berproliferasi atas pengaruh sitokin terutama IL-12 yang meningkatkan jumlah sel imatur. Pematangan limfosit terjadi melalui proses yang disebut seleksi. Seleksi pematangan primer terjadi dalam organ limfoid primer. Sel diseleksi melalui interaksi molekul MHC (Mantovani dkk., 2011)

Jumlah limfosit kira-kira 25% dari leukosit yang bersirkulasi. Sebanyak 65-80% dari semua limfosit dalam sirkulasi merupakan sel T. Secara morfologi sangat sulit membedakan berbagai sel limfoid dan diferensiasi subkelas sel B dan sel T (Mantovani dkk., 2011)

Fungsi utama limfosit adalah memproduksi antibodi sebagai respon kekebalan spesifik atau sebagai sel efektor khusus dalam menanggapi antigen yang melekat pada makrofag. Limfosit terdiri dari limfosit T dan limfosit B. Limfosit B jumlahnya lebih sedikit dibandingkan limfosit T, hanya

sekitar 10-12% dan berperan dalam reaksi kekebalan humoral yang akan tumbuh menjadi sel plasma untuk membentuk antibody. Limfosit T umumnya berperan pada inflamasi, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibody. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi virus (Mantovani dkk., 2011)



**Gambar 5. Macam Limfosit (Abbas,2017)**

### II.1.4.3. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

Neutrofil merupakan sistem pertahanan tubuh primer melawan infeksi bakteri. Bila timbul infeksi, neutrofil cadangan dalam sumsum tulang

dimobilisasi dan dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pada peradangan akut, sitokin akan menstimulasi peningkatan pelepasan neutrofil segmen maupun batang ke dalam sirkulasi darah sehingga menghasilkan suatu kondisi yang disebut *shift to the left*. Besarnya respon dari neutrofil menunjukkan keadaan suatu proses peradangan. Tingkat keparahan suatu peradangan ditunjukkan oleh banyaknya neutrofil batang yang bersirkulasi (Phillipson dkk., 2011)

Neutrofilia selama inflamasi sistemik disebabkan oleh demarjinasi neutrofil, penundaan apoptosis pada neutrofil, dan stimulasi *stem-cell* oleh faktor pertumbuhan (G-CSF) (de Jager, et al., 2012)

Limfosit berperan sebagai sistem imun yang spesifik. Imunitas spesifik hanya ditujukan pada antigen tertentu yaitu antigen yang merupakan ligannya. Respon imun spesifik juga menimbulkan memori imunologis yang akan cepat bereaksi bila host terpajan lagi dengan antigen yang sama kemudian hari. (Nusa, dkk., 2015)

Mekanisme penyebab penurunan limfosit dikarenakan oleh apoptosis limfosit. Apoptosis limfosit dicetuskan sebagai akibat respon stress dari invasi bakteri (pengeluaran interferon gamma dari sel natural killer dan pelepasan steroid endogen). (Holub, dkk., 2003)

Apoptosis memainkan peranan penting dalam menurunkan regulasi inflamasi misalnya dengan mengurangi masa hidup limfosit. Peningkatan apoptosis limfosit di sirkulasi dianggap sebagai mekanisme perlindungan terhadap cedera organ, dimana adanya peningkatan apoptosis limfosit

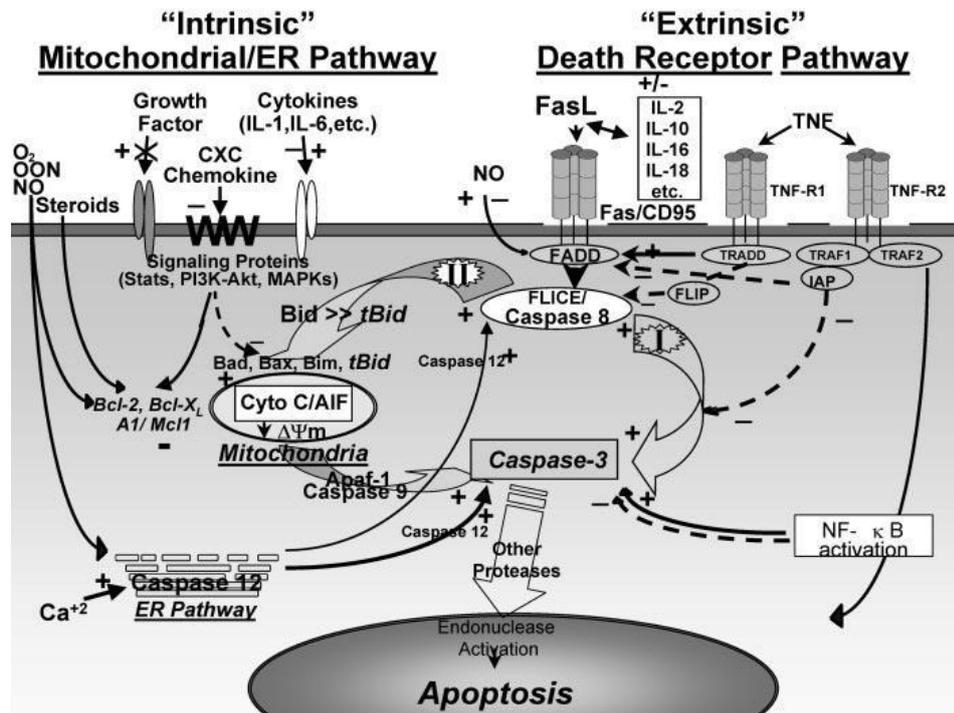
ditemukan berkaitan dengan sekresi sitokin anti inflamasi dan oleh karena itu berkontribusi dalam mencegah respon imun yang tidak diinginkan dan cedera organ. Para peneliti telah menunjukkan bahwa sel apoptosis secara aktif menekan respon inflamasi (Hodhod,dkk.,2013)

Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap terjadinya limfositopenia pada inflamasi akut melibatkan proses marginasi limfosit, redistribusi dan akselerasi apoptosis (Khoshdell dkk., 2018).

Terdapat dua jalur utama yang terlibat dalam proses apoptosis yaitu jalur reseptor apoptosis yang diinisiasi oleh caspase-8 pathway (jalur ekstrinsik) dan jalur mitokondria yang diinisiasi oleh caspase-9 (jalur intrinsik). Baik caspase-8 dan caspase-9 dapat mengaktivasi caspase-3 yang merupakan protease apoptosis yang penting dalam jalur akhir bersama dari program kematian sel apoptosis.(Wesche,et al.,2005)

Tingkat anti-apoptotic protein Mcl-1 yang berperan sebagai kunci utama dalam apoptosis neutrofil ditemukan meningkat pada pasien dengan infeksi berat. Beberapa jalur sinyal juga telah ditemukan berkontribusi terhadap resistensi neutrofil terhadap apoptosis. Mediator pro inflamasi seperti lipopolisakarida dan komponen komplemen 5a (C5a) dalam sirkulasi perifer dapat menginduksi aktivasi dari extracellular regulated protein kinase (ERK)1/2 dan phosphoinositide-3 kinase (PI-3K) pada neutrofil, yang menyebabkan peningkatan ekspresi anti-apoptotic protein Bcl-xL dan Bcl-2 dan penurunan jumlah ekspresi Bim. Penurunan aktivitas caspase-8 kemudian menyebabkan kegagalan pembelahan/relokasi dari faktor inti

MNDA (myeloid nuclear differentiation antigen) secara paralel juga terjadi akumulasi Mcl-1 dan secara bersamaan menyebabkan supresi dan penundaan dari apoptosis neutrofil. (Shen, et al., 2017)



Gambar 6. Jalur Apoptosis (Wesche, et al, 2005)

Penelitian Dursun Adem, et al (2018), mengemukakan bahwa respon imun secara umum ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit di sirkulasi.

Holub, dkk. pada studinya tentang rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker infeksi bakteri pada 45 pasien yang positif infeksi bakteri dari kultur mikrobiologi didapatkan nilai tengah (median) rasio N/L 11.73 pada infeksi bakteri dengan nilai *cut-off value* of 6.2 dan nilai AUC 0.971 sebagai

prediktor infeksi bakteri dan 0.956 untuk membedakan bakteri dan infeksi virus.

Hasil penelitian Jager dkk (2010) menyatakan bahwa rasio neutrofil-limfosit lebih baik dalam memprediksi bakteremia dibandingkan dengan parameter rutin seperti hitung lekosit, hitung neutrofil dan CRP pada pasien-pasien emergensi.

Rasio neutrofil-limfosit merupakan suatu parameter yang potensial terhadap bakteremia terutama pada pasien yang dicurigai infeksi paru komunitas. Pada penelitian tersebut di Belanda tahun 2007 sampai 2010 didapatkan bahwa nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif tertinggi pada parameter rasio neutrofil-limfosit. Nilai rasio-neutrofil ini terbukti dapat menjadi marker infeksi yang sederhana dengan kapasitas diskriminasi yang baik sebagai prediktor bakteremia pada kasus emergensi dengan infeksi.(Jager, et al.,2012)

Pada penelitian Jager dkk (2010) dan Chan dkk (2011) menyatakan bahwa Rasio Neutrofil Limfosit menurun pada infeksi virus, penyakit kritis dan malnutrisi.

Holub dkk (2011) pada studinya tentang rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker infeksi bakteri pada 45 pasien yang positif infeksi bakteri dari kultur mikrobiologi didapatkan nilai median rasio neutrofil limfosit 11,73 pada infeksi bakteri, 2,86 pada pasien dengan infeksi virus dan 1,86 pada dewasa sehat, dengan nilai cut-off 6,2 dan nilai AUC 0,971 sebagai

prediktor infeksi bakteri dan 0,956 untuk membedakan bakteri dan infeksi virus.

#### **II.1.4.4. Sepsis**

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (life-threatening organ dysfunction) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. (IDAI, 2016) Sepsis menggambarkan suatu sindrom klinis kompleks yang timbul saat sistem imunitas pejamu teraktifasi terhadap infeksi. Molekul patogen mengaktifkan sistem kekebalan tubuh, melepaskan mediator inflamasi dan memicu pelepasan sitokin yang penting dalam eliminasi patogen. Sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) bekerja membantu sel dalam menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Dengan demikian, proses eliminasi lebih efektif, sekaligus memicu pelepasan sitokin anti inflamasi, seperti interleukin-1 receptor antagonis (IL-1 ra), IL-4, dan IL-10. Sitokin anti inflamasi berperan menghentikan proses inflamasi dengan memodulasi, koordinasi, atau represi terhadap respon yang berlebihan (mekanisme umpan balik). Sitokin pro-inflamasi juga berperan dalam pelepasan nitrogen monoksida (nitric oxide, NO) yang penting dalam eliminasi patogen, tetapi efek NO lainnya adalah vasodilatasi vaskuler. (Diana, dkk, 2018).

#### **II.1.5. Diagnosis**

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor-faktor predisposisi infeksi, meliputi: faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia,

penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotika, tindakan invasif ).

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (biomarker) infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, Dohle body, dan vakuola dalam sitoplasma), c-reactive protein (CRP), dan prokalsitonin (IDAI,2016).

Secara klinis respon inflamasi terdiri dari:

1. Demam (suhu inti  $>38,5^{\circ}\text{C}$  atau suhu aksila  $>37,9^{\circ}\text{C}$ ) atau hipotermia (suhu inti  $<36^{\circ}\text{C}$ ).
2. Takikardia: rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis, atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam.
3. Bradikardia (pada anak  $<1$  tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, beta-blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam.
4. Takipneu: rerata frekuensi nafas di atas normal

## Denyut jantung dan frekuensi napas normal sesuai kelompok usia

Kelompok Usia	Denyut Jantung per menit*	Frekuensi Napas per menit <sup>#</sup>
0 hari – 1 bulan	100** - 190	≤68
>1 bulan – <2 tahun	90** - 180	≤58
2-5 tahun	≤160	≤44
6-12 tahun	≤140	≤38
13-18 tahun	≤130	≤35

**Tabel 1.** Denyut Jantung dan Frekuensi Napas Normal Sesuai Kelompok Usia (IDAI, 2016)

### II.1.6. Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium dapat membantu dalam mendiagnosa kemungkinan terjadinya bakteremia. Leukositosis, peningkatan nilai absolut neutrofil, *C-reactive Protein* (CRP) yang positif, Prokalsitonin yang tinggi dapat menjadi prediktor terjadinya bakteremia. Selain itu rasio neutrofil-limfosit yang meningkat menjadi salah satu indikator terjadinya bakteremia.

Pemeriksaan baku emas dari bakteremia sendiri adalah dengan pemeriksaan kultur darah dimana nantinya didapatkan adanya pertumbuhan kuman (Nicholas, 2016)

### II.1.7. Tata Laksana

Pemilihan jenis antibiotika empirik sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, diagnosis kerja, usia, dan predisposisi penyakit. Sebelum terapi antibiotik dimulai, pengambilan spesimen darah untuk kultur harus segera dilakukan. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotik definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman. Pada anak dengan tanda klinis

bakteremia, terapi antibiotik harus segera diberikan secepatnya untuk eradikasi kuman, mencegah sepsis, dan memperbaiki *outcome*.

Prinsip utama paradigma terapi empiris :

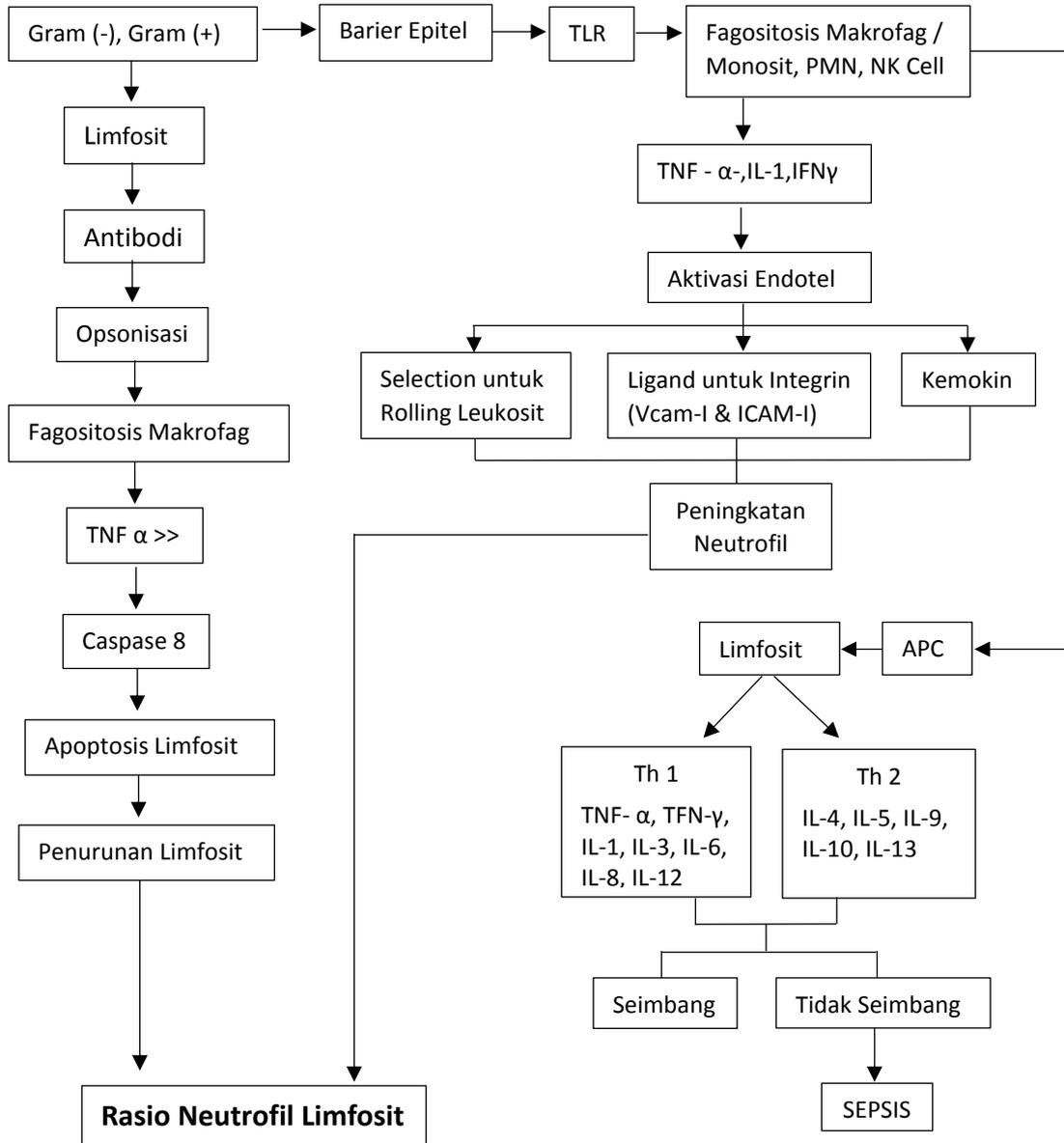
- Berikan pilihan antibiotik pertama secara efektif dan tepat
- Dasarkan pemilihan antibiotik, baik empiris maupun bertarget, pada pengetahuan pola kepekaan lokal (antibiogram lokal)
- Optimalkan dosis dan rute pemberian antibiotik
- Berikan antibiotik tunggal, spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin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

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

Pilihan kombinasi antibiotik empiris dengan penyebab belum diketahui :

- *Extended-spectrum penicillin* ± aminoglikosida
- Sefalosporin generasi ketiga atau keempat ± aminoglikosida ± vankomisin
- Karbapenem ± aminoglikosida ± vankomisin

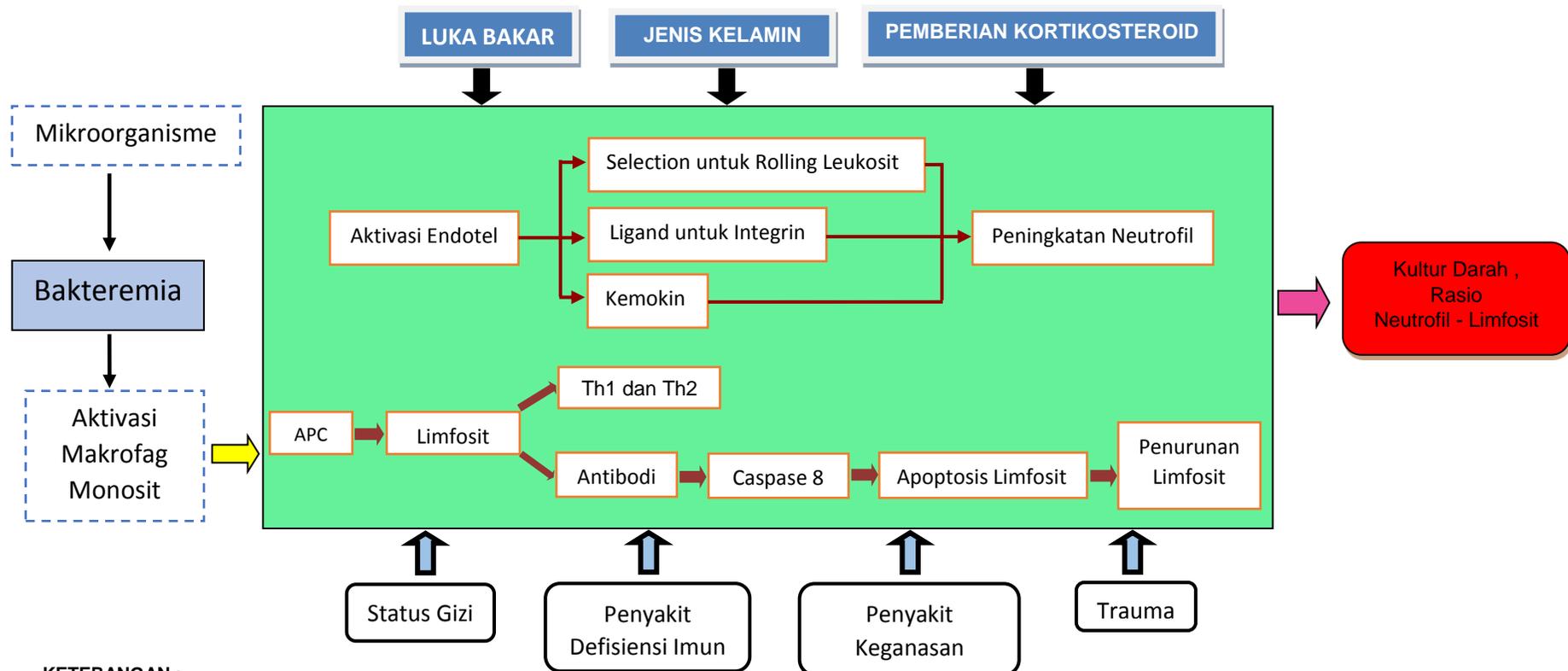
## II.1.8. Kerangka Teori



### BAB III

#### KERANGKA KONSEP

Bagan ini menggambarkan kedudukan dan peran berbagai variabel dalam menerangkan peran rasio neutrofil-limfosit dalam mendeteksi bakteremia



**KETERANGAN :**

- |  |                     |  |                          |  |                              |
|--|---------------------|--|--------------------------|--|------------------------------|
|  | VARIABEL BEBAS      |  | VARIABEL KENDALI         |  | HUBUNGAN VARIABEL KENDALI    |
|  | VARIABEL ANTARA     |  | HUBUNGAN VARIABEL BEBAS  |  | HUBUNGAN VARIABEL TERGANTUNG |
|  | VARIABEL TERGANTUNG |  | HUBUNGAN VARIABEL ANTARA |  | HUBUNGAN VARIABEL RANDOM     |
|  | VARIABEL RANDOM     |  |                          |  |                              |