

Tesis

***CAPILLARY REFILL TIME, MANIFESTASI PERDARAHAN DAN ABSOLUTE
NEUTROPHIL COUNT SEBAGAI PREDIKTOR BAKTEREMIA PADA SEPSIS
NEONATAL***

***CAPILLARY REFILL TIME, BLEEDING MANIFESTATIONS AND ABSOLUTE
NEUTROPHIL COUNT AS PREDICTORS OF BACTEREMIA IN NEONATAL
SEPSIS***

SRI KURNIATI

P1507208044



**PASCASARJANA KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(COMBINED DEGREE)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

KATA PENGANTAR

Ucapansyukur Alhamdulillah penulispanjatkankehadirat Allah SWT yang telahmelimpahkanrahmatdankarunia-Nyasehinggapenulisdapatmenyelesaikanpenulisanhasilpenelitianini.

Penulisaninimerupakansalahsatupersyaratandalamrangkapenyelesaian Program PendidikanDokterSpesialis di IPDSA (InstitutusiPendidikanDokterSpesialisAnak) padaKonsentrasiPendidikanDokterSpesialisTerpaduProgram StudiBiomedik, Program PascasarjanaUniversitasHasanuddin, Makassar.

Penulismenyadarisepenuhnyabahwapenulisantesisinitidakanterselesaik andenganbaiktanpabantuandariberbagaipihak. Olehkarenaitu, padakesempataninipenulismengucapkanterimakasih yang tuluskepada :

1. **dr. Ema Alasiry, SpA(K), IBCLC**sebagaidosenpembimbingmateri yang telahmemberikanwaktu, pikirandanarahan yang sangatberhargadalammembantupenulismenyelesaikanpenulisanhasilpe nelitianinisertasumbangsihbeliaudalammembantukelancaranpelaksana anpenelitianini.
2. **Prof. Dr. dr. H. DasrilDaud, SpA(K)**sebagaipembimbingmetodologidansebagaiKetuaBagianDepartemenIlmuKesehatanAnak FK-UNHAS, yang telahbanyakmemberikanwaktu, pikirandanarahan yang

sangatberhargadalammembantupenulismenyelesaikanpenulisanhasilpe
nelitianinisertasumbangsihbeliaudalammembantukelancaranpelaksana
anpenelitianini.

3. **Dr. Dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K)** sebagai dosen pembimbing dan penguji yang telah banyak memberikan arahan, kritik dan saran dalam penulisan tesis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
4. **Prof. dr. Ny. Djauhariah A. Madjid, SpA(K)** sebagai dosen penguji yang telah banyak memberikan arahan, kritik dan saran dalam penulisan tesis.
5. **Prof. Dr. Dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K)** sebagai dosen penguji yang telah memberikan kritikan, arahan dan saran dalam penulisan tesis.
6. Bapak Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis menjadi peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
7. Bapak Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantukelancaran pendidikan penulis.
8. Bapak Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh guru-guru saya (staf pengajar/supervisor) atas bimbingan dan asuhannya selama penulis menjalankan pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak.
9. Bapak Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Ibnu Sina dan Rumah Sakit Islam Faisal

ataskesediaannyamemberikankesempatankepadapenulisuntukmenjala
nipendidikan di rumahsakit tersebut..

10. SemuatemansejawatpesertaPendidikanPascasarjana di
BagianIlmuKesehatanAnakatasbantuan, kebersamaandankerjasama
yang baikselamapenulismenjalanipendidikan.

11. Orangtuasaya H. Abd. Latief Madjang, SpddanHj. Sitti Suriatiyang
senantiasamendukungdalamdoa, memberikandorongandansemat
yang sangatberartibagipenulisselamamengikutipendidikan.

12. Adik-adik saya sertaseluruhkeluargabesarsaya yang
penuhkesabaransenantiasamendoakan,mendorongdanmendampingipe
nulisdalammenjalanipendidikandanpenyelesaiantesisini.

13. Semuapihak yang tidaksempatpenulissebutkansatupersatu

Dan

akhirnyapenulisberharapsemogatulisaninidapatmemberikanmanfaatteruta
mabagiperkembanganIlmukesehatanAnak di
masamendatang.Taklupapenulismohonmaafuntukhal-hal yang
tidakberkenandalampenulisaninikarenapenulismenyadarisepenuhnyabah
wapenulisanhasilpenelitianinimasihjauhdarikesempurnaan.

Makassar, Mei 2013

Sri Kurniati

ABSTRAK

Pendahuluan. Sepsis neonatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara berkembang sehingga memerlukan penanganan yang cepat dan tepat. Gejala klinis yang tidak spesifik dan keterbatasan sarana pemeriksaan penunjang masih merupakan masalah dalam penatalaksanaan sepsis neonatal. Penelitian ini bertujuan menilai sejauh mana pemanjangan *CRT* (*capillary refill time*), adanya manifestasi perdarahan dan *ANC* dapat dijadikan parameter untuk memprediksi adanya bakteremia.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data dari rekam medis RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel penelitian adalah bayi baru lahir dengan kecurigaan besar sepsis yang dirawat di NICU tahun 2010 dan 2011. Dilakukan analisis hubungan antara pemanjangan *CRT*, adanya manifestasi perdarahan, dan *ANC* terhadap hasil kultur.

Hasil. Dari 120 sampel, didapatkan 61 sampel mempunyai hasil kultur (+) dan 59 sampel dengan hasil kultur (-). Terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam hal pemanjangan *CRT* ($p=0,000$, $AOR=14,82$), adanya manifestasi perdarahan ($p=0,002$, $AOR=6,31$) dan peningkatan *ANC* ($p=0,000$, $AOR=9,28$).

Kesimpulan. Pemanjangan *CRT*, manifestasi perdarahan dan peningkatan *ANC* dapat dijadikan sebagai faktor prediktor bakteremia pada sepsis neonatal.

Kata kunci : *Capillary refill time*, perdarahan, *absolute neutrophil count*, sepsis neonatal

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan	
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2. Tujuan Khusus.....	7
1.4. Hipotesis.....	7
1.5. Manfaat penelitian.....	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Sepsis Neonatal	10
II.1.1 Definisi Sepsis Neonatal.....	10
II.1.2.Epidemiologi Sepsis Neonatal.....	10
II.1.3.Masalah Utama pada Sepsis Neonatal.....	11

II.1.4.Etiologi.....	12
II.1.5.Patogenesis Infeksi pada Bayi Baru Lahir.....	14
II.1.6.Sistem imun pada bayi baru lahir.....	16
II.1.7.Patofisiologi sepsis.....	18
II.1.8.Manifestasi Klinis Sepsis neonatal.....	20
II.1.9. Diagnosis Sepsis Neonatal.....	23
II.1.10.Masalah dalam Tatalaksana.....	27
II.2. Respon netrofil terhadap infeksi pada bayi baru lahir	27
II.3. 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.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	33
IV.8. Cara Kerja	

IV.8.1	Alokasi Subyek.....	33
IV.8.2	Prosedur Penelitian.....	33
IV.8.3	Skema Alur Penelitian.....	34
IV.9.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	35
IV.10.	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	35
IV.11.	Metode Analisis.....	38
BAB V. HASIL PENELITIAN		41
BAB VI. PEMBAHASAN		51
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN		58
DAFTAR PUSTAKA.....		60
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
Tabel 1.	Karakteristik subyek penelitian	40
Tabel 2.	Hubunganantara jenis kelamin terhadap bakteremia	42
Tabel 3.	Hubungan antara usia gestasi dan bakteremia	43
Tabel 4.	Hubungan antara perdarahan dengan bakteremia	43
Tabel 5.	Hubungan antara CRT dengan bakteremia	44
Tabel 6.	Hubungan antara ANC menurun dengan bakteremia	45
Tabel 7.	Hubungan antara ANC meningkat dan bakteremia	46
Tabel 8.	Analisis multivariat faktor prediktor bakteremia	47
Tabel 9. .	Probabilitas bakteremia dengan faktor prediktor yang ada	50

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Angka kejadian sepsis neonatal di negara berkembang masih cukup tinggi dibandingkan negara maju. Di Asia, angka kejadian sepsis berkisar 7,1 – 38 tiap 1000 kelahiran hidup, 6,5 sampai 23 tiap 1000 kelahiran hidup di Afrika, dan 3,5 – 8,9 di Amerika utara dan Karibean . Di negara berkembang, hampir sebagian besar bayi baru lahir yang dirawat mempunyai kaitan dengan masalah sepsis. Hal yang sama ditemukan pula di negara maju pada bayi yang dirawat di NICU (*neonatal intensive care unit*). (Aminullah, 2008; Vergnano, 2004)

WHO memperkirakan sekitar 5 juta bayi baru lahir meninggal tiap tahun dan 98% terjadi di negara berkembang. Sepsis neonatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir, terutama pada bayi prematur dan bayi berat lahir rendah. Di negara berkembang, sekitar 30-50% kematian bayi baru lahir disebabkan oleh sepsis. Sedangkan secara nasional, kejadian/insidensi sepsis neonatal belum ada. Laporan angka kejadian di Rumah Sakit menunjukkan angka kejadian yang lebih tinggi khususnya bila Rumah sakit tersebut merupakan tempat rujukan. (Vergnano,dkk., 2004; Aminullah, 2008).

Meskipun infeksi dapat disebabkan oleh virus, jamur dan parasit, namun infeksi bakteri berperan paling penting dalam sepsis neonatal. Paparan dapat terjadi selama dalam kandungan (*in utero*), selama persalinan dan setelah lahir. Jika paparan terjadi selama dalam kandungan atau selama proses persalinan

dikelompokkan dalam sepsis awitan dini (*early onset*) dan jika paparan terjadi setelah lahir dikelompokkan sebagai sepsis awitan lambat(*late onset*). Bila paparan ini berlanjut dan mikroorganisme penyebab memasuki aliran darah maka akan timbul respon tubuh yang berupaya mengeluarkan mikroorganisme tersebut. Berbagai respon sistemik tubuh yang terjadi akan memperlihatkan pula berbagai manifestasi klinis pada pasien, yang pada stadium lanjut menimbulkan perubahan fungsi berbagai organ tubuh. Tergantung pada virulensi kuman, perjalanan penyakit dan respon tubuh, maka gambaran klinis yang tampak akan berbeda. (Stoll, 2007; Aminullah 2008)

Diagnosis klinis sepsis neonatal masih mempunyai masalah tersendiri. Berbeda dengan pasien dewasa dan anak, pada bayi baru lahir terdapat berbagai tingkat defisiensi sistem pertahanan tubuh sehingga respon sistemik pada bayi baru lahir akan berbeda dengan pasien dewasa. Tanda dan gejala sepsis neonatal sangat tidak spesifik dan seringkali sulit dibedakan dengan penyakit non infeksi lainnya. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan hasil yang bervariasi. Beberapa penelitian memasukkan gejala seperti ; demam, kesulitan bernafas, takikardi, kesulitan minum dan letargi sebagai gejala klinis yang berhubungan dengan sepsis neonatal. Penelitian yang dilakukan oleh Chanthavanich dkk menunjukkan bahwa kesulitan minum dan saturasi oksigen yang rendah sebagai faktor prediktif pada sepsis awitan dini, sedangkan yang berhubungan dengan sepsis awitan lambat adalah suhu tubuh yang tidak normal, kesulitan minum, takikardi dan bradikardi. Kayange dkk juga telah meneliti manifestasi klinis pada sepsis neonatal dan menyimpulkan bahwa letargi, kejang, kesulitan minum, sianosis, ketuban pecah dini dan ketuban bercampur mekonium sebagai faktor yang berhubungan erat dengan hasil biakan darah positif, baik pada sepsis awitan dini

maupun awitan lambat. Sedangkan Okascharoen dkk memasukkan hanya hipotensi, suhu tubuh yang tidak normal serta kesulitan bernapas sebagai gejala klinis yang berhubungan dengan sepsis neonatal.

Infeksi bakteri akan mengaktifkan sistem imun dan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan perubahan pada sistem kardiovaskuler sehingga perfusi ke jaringan tidak adekuat yang ditandai dengan pemanjangan *CRT* (*Capillary refill time*). Selain itu, trombositopenia, aktivasi sistem koagulasi dan kerusakan endotel akibat infeksi bakteri atau toksinnya dapat menyebabkan timbulnya manifestasi perdarahan baik berupa purpura, perdarahan saluran cerna atau perdarahan intrakranial. Dengan demikian, penting dilakukan penelitian untuk mengetahui sejauh mana kedua gejala ini yaitu pemanjangan *CRT* dan manifestasi perdarahan dapat memprediksi adanya bakteremia pada bayi yang dicurigai mengalami sepsis neonatal.

Karena gambaran klinis yang tidak spesifik, maka dibutuhkan pula pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis sepsis neonatal. Sampai saat ini pemeriksaan darah merupakan *gold standar* dalam diagnosis sepsis neonatal. Namun, umumnya hasil biakan baru akan diketahui setelah 3 sampai 5 hari. Di satu sisi, keterlambatan dalam diagnosis pasien berpotensi mengancam kelangsungan hidup bayi. Telah dilaporkan bahwa *CRP* (*C-reactive protein*) meningkat pada 50-90% pasien sepsis neonatal tapi protein ini juga dapat meningkat pada berbagai kerusakan tubuh non infeksi. Akhir-akhir ini telah dilakukan upaya untuk penegakan diagnosis dini sepsis neonatal yaitu dengan pemeriksaan *PCR* (*Polymerase Chain Reaction*) dan kadar sitokin (*interleukin*, *interferon*, dan *Tumor Necrosis Factor*) yang dapat mendeteksi sepsis neonatal sebelum gejala klinis muncul. Namun pemeriksaan ini memerlukan teknologi kedokteran yang canggih dan biaya mahal,

sehingga masih diperlukan variabel inflamasi lain yang sederhana dan lebih mudah, diantaranya adalah hitung netrofil atau *absolute neutrophil count (ANC)*.

Sebagai respon terhadap infeksi bakteri, maka tubuh akan melepas neutrofil dari cadangannya di sum-sum tulang ke sirkulasi yang selanjutnya akan bermigrasi ke tempat/sumber infeksi. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah netrofil di sirkulasi untuk menjamin ketersediaan netrofil yang akan melakukan fagositosis terhadap bakteri. Namun, penelitian yang dilakukan pada binatang menunjukkan bahwa cadangan sum-sum tulang neonatus sangat rendah. Hal ini menyebabkan deplesi netrofil tidak jarang ditemukan pada sepsis neonatal, bahkan sekalipun netrofil immatur dijumpai di darah perifer. Monroe dan Christensen telah melaporkan neutropenia dan deplesi granulosit sum-sum tulang pada neonatus yang terinfeksi *Streptococcus group B*, baik pada manusia maupun hewan. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Bhandari dkk justru menunjukkan bahwa ANC lebih tinggi pada bayi baru lahir yang mengalami sepsis dibandingkan yang tidak mengalami sepsis. Sehingga penelitian tentang sejauh mana ANC dapat memprediksi bakteremia pada bayi baru lahir penting dilakukan.

Mengingat keterbatasan sarana pemeriksaan penunjang disebagian besar daerah di negara kita, maka masih sangat dibutuhkan pengetahuan mengenai faktor faktor yang dapat memprediksi bakteremia yang mencakup parameter klinis dan laboratorium sederhana sehingga membantu dalam diagnosis dan penatalaksanaan sepsis neonatal.

Sepanjang pengetahuan penulis, penelitian yang menggabungkan antara parameter klinis yang mencakup pemanjangan CRT, dan manifestasi

perdarahan dengan *ANC* untuk memprediksi bakteremia pada sepsis neonatal belum pernah dilakukan di Indonesia.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah pemanjangan *CRT*, manifestasi perdarahan dan *ANC* dapat memprediksi bakteremia yang dibuktikan dengan hasil biakan darah pada sepsis neonatal?
2. Sejauh mana pemanjangan *CRT*, manifestasi perdarahan dan *ANC* dapat dijadikan sebagai prediktor bakteremia yang dibuktikan dengan hasil biakan darah positif pada sepsis neonatal?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan umum

Mengidentifikasi adanya pemanjangan *CRT*, manifestasi perdarahan, peningkatan serta penurunan *ANC* pada bayi baru lahir yang mengalami sepsis neonatal.

I.3.2. Tujuan khusus

1. Membandingkan kejadian pemanjangan *CRT* antara bayi dengan hasil biakan positif dengan bayi yang mempunyai hasil biakan negatif.
2. Membandingkan kejadian manifestasi perdarahan antara bayi dengan hasil biakan positif dengan bayi yang mempunyai hasil biakan negatif.

3. Membandingkan kejadian peningkatan *ANC* antara bayi dengan hasil biakan positif dengan bayi yang mempunyai hasil biakan negatif.
4. Membandingkan kejadian penurunan *ANC* antara bayi dengan hasil biakan positif dengan bayi yang mempunyai hasil biakan negatif.
5. Menentukan besarnya hubungan antara pemanjangan *CRT*, manifestasi perdarahan serta *ANC* dengan bakteremia yang dibuktikan dengan hasil biakan darah positif.

I.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Kejadian pemanjangan *CRT* lebih banyak dijumpai pada bayi dengan hasil biakan darah positif dibandingkan pada bayi yang mempunyai hasil biakan darah negatif.
2. Kejadian perdarahan lebih banyak dijumpai pada bayi dengan hasil biakan darah positif dibandingkan pada bayi yang mempunyai hasil biakan darah negatif.
3. Kejadian peningkatan *ANC* lebih banyak dijumpai pada bayi dengan hasil biakan positif dibandingkan pada bayi yang mempunyai hasil biakan negatif.
4. Kejadian penurunan *ANC* lebih banyak dijumpai pada bayi dengan hasil biakan positif dibandingkan pada bayi yang mempunyai hasil biakan negatif.

I.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai pemanjangan *CRT*, manifestasi perdarahan dan *ANC* sebagai parameter untuk memprediksi adanya bakteremia pada bayi yang dicurigai mengalami sepsis neonatal.

2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu penanganan sepsis neonatal khususnya di daerah dengan sarana penunjang diagnosis yang minim.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar penelitian lebih lanjut khususnya dalam hal diagnosis dan penanganan sepsis neonatal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1.Sepsis Neonatal

II.1 .1 Definisi

Pada tahun 1991, *American College of Chest Physicians dan society of critical care medicine* mengeluarkan konsensus untuk mendefinisikan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi. Dalam konsensus ini, *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)* digunakan unuk menggambarkan sindrom klinis yang ditandai oleh 2 atau lebih gejala sebagai berikut ; (a) demam atau hypothermi, (b) takikardi, (c) takipneu atau hiperventilasi, dan (d) hitung leukosit abnormal atau peningkatan sel-sel immatur. *SIRS* dapat terjadi karena berbagai proses imunologi, endokrinologi, trauma atau operasi, kemoterapi dan infeksi. Jika *SIRS*

yang terjadi berhubungan dengan proses infeksi maka disebut sepsis. Sepsis neonatal adalah sepsis yang terjadi pada bayi baru lahir yang berumur 0 – 28 hari (Chiesa, 2003).

II.1.2. Epidemiologi sepsis neonatal

Sepsis pada bayi baru lahir (sepsis neonatal) masih merupakan masalah dalam pelayanan dan perawatan bayi baru lahir baik di negara berkembang maupun di negara maju. Laporan tentang angka kejadian sepsis neonatal bervariasi. Di negara maju angka kejadian sepsis neonatal dilaporkan berkisar 1-10 per 1000 kelahiran hidup, namun penelitian yang dilakukan pada populasi yang luas masih sedikit, dan kebanyakan penelitian tersebut memfokuskan pada penelitian terhadap bayi-bayi dengan resiko tinggi misalnya pada bayi prematur atau bayi berat lahir sangat rendah. Sedangkan angka kejadian sepsis neonatal di negara berkembang lebih tinggi. Di Asia, angka kejadian sepsis yaitu sekitar 7,1 – 38 per 1000 kelahiran hidup (Vergnano, 2004; Ohlin, 2010; Stoll dkk, 2011).

Di samping morbiditas, mortalitas yang tinggi ditemukan pula pada sepsis neonatal. Kematian neonatus masih menjadi perhatian kesehatan global karena 40% dari kematian anak umur dibawah 5 tahun terjadi pada masa neonatus dan 98% diantaranya terjadi di negara berkembang. WHO memperkirakan sekitar 1 juta kematian neonatus disebabkan oleh sepsis neonatal dan 42% diantaranya terjadi pada minggu pertama kehidupan (Bahl dkk, 2009; Edmond, 2010; Osrin, 2004).

II.1.3. Masalah utama pada sepsis neonatal

Selain morbiditas dan mortalitas yang tinggi, terdapat pula berbagai masalah yang dijumpai pada diagnosis dan penanganan sepsis neonatal, yaitu :

1. Gejala klinis tidak spesifik dan bervariasi sehingga menyulitkan diagnosis dini. Bahkan bakteremia kadang dapat terjadi tanpa disertai gejala sepsis, sementara prognosis sangat ditentukan oleh deteksi dini dan penatalaksanaan yang cepat dan intensif.
2. Berbagai agen penyebab dapat memberikan gejala yang sama.
3. Biakan darah, sebagai alat diagnosis pasti sepsis neonatal memerlukan waktu sekitar 3-5 hari untuk mendapatkan hasil.
4. Biaya yang dikeluarkan untuk penanganan relatif mahal, apalagi jika organisme penyebab bersifat resisten terhadap berbagai antibiotik.
5. Seringkali disertai gejala sisa apabila bayi dapat bertahan hidup (Lokeshwar 2003; Aminullah, 2008).

II.1. 4. Etiologi

Meskipun sepsis neonatal juga dapat disebabkan oleh infeksi virus, jamur, dan parasit, namun infeksi bakteri berperan paling penting pada sepsis neonatal. Pola kuman penyebab tidak selalu sama dan berubah dari waktu ke waktu antar satu negara dengan negara lainnya, bahkan antar rumah sakit dengan rumah sakit lainnya (Aminullah, 2008).

Terdapat kesulitan untuk menginterpretasi data berbagai laporan tentang agen penyebab sepsis neonatal karena kebanyakan penelitian dilakukan hanya pada populasi tertentu, khususnya pada populasi dengan resiko tinggi. Secara umum, bakteri gram negatif merupakan bakteri patogen yang paling sering dijumpai terutama *Klebsiella*, *Escherecia coli*, *Pseudomonas* dan *Salmonella*. Sedangkan bakteri gram positif yang sering dijumpai sebagai penyebab adalah *Staphylococcus*

aureus, *CONS* (*Coagulase-negative Staphylococci*) , *Streptococcus pneumonia*, dan *Streptococcus pyogenes*.

Bakteri penyebab berbeda antara negara maju dan negara berkembang. Surveilans neonatal di negara maju menunjukkan bahwa *Streptococcus* group B dan *E coli* merupakan agen penyebab utama pada sepsis neonatal awitan dini dan awitan lambat. *CONS* sebagai penyebab dominan pada sepsis awitan lambat diikuti oleh *Streptococcus* group B dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan di negara- negara berkembang, khususnya di Asia, *Streptococcus* group B sebagai agen penyebab lebih jarang ditemukan. Hampir sebagian besar bakteri penyebab di negara berkembang adalah *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp dan *Coli* sp. Zaidi melaporkan bahwa di negara - negara berkembang, agen penyebab utama pada minggu pertama kehidupan adalah *Klebsiella*, *Escherecia coli* dan *Staphylococcus aureus* sedangkan penyebab utama setelah satu minggu kehidupan adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia* dan *Salmonella* (Vergnano dkk, 2004; Zaidi, 2008).

Infeksi sistemik pada bayi baru lahir dapat pula disebabkan oleh mikroorganisme non bakteri, seperti virus (*adenovirus*, *cytomegalovirus*, *enterovirus*, *herpes simpleks*, *HIV*, *parvovirus*, *rubella*, dan *varicella-zoster*), *Mycoplasma* (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), fungi (*Candida* sp, *malassezia* sp) dan protozoa (*Toxoplasma gondii*, *plasmodium*, *Trypanosoma cruzi*) (Stoll, 2008).

II.1.5. Patogenesis infeksi pada bayi baru lahir

Selama kehamilan sampai pecahnya amnion, janin relatif terlindung dari kontaminasi mikroba dari ibu karena terlindung oleh selaput amnion, plasenta dan

beberapa zat antibakteri pada cairan amnion. Namun, terdapat berbagai cara bagi mikroba untuk menginfeksi janin. Agen patogen ini dapat menginfeksi bayi sebelum lahir, selama persalinan dan setelah lahir. Pasien yang terpapar pada saat sebelum lahir dan selama persalinan dikelompokkan dalam sepsis awitan dini (*early onset sepsis*) sedangkan pasien yang terpapar setelah lahir dikelompokkan dalam sepsis awitan lambat (Chiesa,dkk, 2004).

Mikroba tertentu seperti infeksi *TORCH*, *Treponema pallidum* dan *Listeria monocytogenes* dapat mencapai janin dari aliran darah ibu yang menembus barier plasenta dan masuk ke sirkulasi janin. Prosedur yang mengganggu integritas komponen uterus seperti amniosentesis, pengambilan sampel vili khorion memungkinkan masuknya mikroorganisme yang ada di kulit atau vagina sehingga menyebabkan amnionitis yang pada akhirnya akan terjadi kontaminasi mikroba pada janin. Kolonisasi mikroorganisme aerobik dan anaerobik dapat dijumpai pada jalan lahir/vagina ibu, pada saat ketuban pecah, paparan mikroorganisme ini lebih berperan dalam infeksi janin. Pada beberapa kasus kolonisasi pada bayi dapat terjadi saat bayi melewati jalan lahir. Namun, pada keadaan ketuban pecah lebih dari 24 jam, bakteri pada vagina dapat menyebabkan infeksi *ascenden* sehingga terjadi *chorioamnionitis*, yang selanjutnya menyebabkan infeksi pada janin. Organisme yang paling sering ditemukan pada cairan amnion yang terinfeksi adalah bakteri anaerobik, *Streptococcus* group B, *Escherecia coli*, dan *mycoplasma genital*. Selanjutnya, bayi baru lahir dapat pula terkontaminasi dengan mikroba patogen yang ada lingkungannya (setelah lahir). Infeksi ini dapat terjadi pada saat perawatan di rumah sakit dan/ atau di rumah. Prosedur seperti pemasangan kateter umbilikal, kateter urin, infus/nutrisi parenteral dan bantuan ventilasi mekanik dapat berpotensi sebagai sumber infeksi pada saat perawatan. *Transient bacteremia* dapat pula terjadi

setelah prosedur yang menyebabkan trauma pada kulit dan membran mukosa. Fredmann melaporkan bahwa bakteremia dapat ditemukan pada bayi-bayi yang mendapatkan pembersihan jalan napas dengan *endotracheal tube* pada saat resusitasi tetapi hasil biakan darah akan negatif setelah 10 menit (Chiesa dkk,2004;Stoll,2008).

Saat bakteri masuk ke dalam aliran darah manusia, maka tubuh akan mengaktifkan mekanisme yang dapat mengeliminasi bakteri patogen tsb, sehingga efek invasi bakteri tidak berlangsung lama. Namun, mekanisme ini sangat dipengaruhi oleh umur pasien, jumlah dan virulensi bakteri dalam darah, status gizi dan imunologi pasien serta waktu dan jenis terapi (Stoll,2008).

II.1.6. Sistem imun pada bayi baru lahir

Bayi baru lahir relatif mempunyai daya tahan tubuh yang rendah (*immunocompromised*) sehingga merupakan predisposisi untuk terjadinya bakterial sepsis. Seperti pada orang dewasa, bayi baru lahir mempunyai 3 sistem pertahanan untuk melindungi tubuh dari agen patogen, yaitu :

1. Sistem pertahanan fisik ; yaitu berupa keutuhan kulit dan membran mukosa, silia, adanya flora normal, lakrimasi dan saliva.
2. Sistem pertahanan humoral; diperankan oleh komplemen, interferon, *CRP* dan limfosit B yang menghasilkan antibodi/immunoglobulin.
3. Sistem pertahanan seluler; diperankan oleh sel granulosit, makrofag, sel NK dan limfosit T.

Pada keadaan normal, jika terjadi infeksi atau invasi mikroorganisme, maka tubuh akan mengaktifkan sistem pertahanan tersebut untuk melawan mikroorganisme yang masuk. Namun sayangnya, pada bayi baru lahir mekanisme

ini belum berjalan sempurna karena adanya defisiensi dan immaturitas komponen sistem pertahanan sehingga bayi baru lahir sangat rentan terhadap invasi bakteri. Faktor imunitas yang menyebabkan bayi baru lahir sangat rentan terhadap invasi bakteri adalah sebagai berikut :

Kadar immunoglobulin

Kadar immunoglobulin pada bayi baru lahir sangat rendah. Pada bayi baru lahir yang normal tidak mempunyai *IgA* dan *IgM* dalam sirkulasi. *IgG* dari ibu ditransport secara aktif melalui plasenta sejak umur kehamilan 20 minggu sehingga pada bayi *full-term* mempunyai kadar *IgG* yang sama atau lebih tinggi dari kadar *IgG* ibu. Namun, setelah kelahiran, kadar *IgG* menurun dengan cepat sampai bayi dapat memproduksi immunoglobulin sendiri, akibatnya terjadi *transient hypogammaglobulinemia*. Jenis immunoglobulin yang lain (seperti *IgA* dan *IgM*) tidak dapat melewati plasenta. Produksi immunoglobulin ini oleh janin sebenarnya sudah dimungkinkan saat umur kehamilan 20 minggu namun sintesis dan sekresi tidak muncul karena janin relatif terlindung dari antigen yang berasal dari lingkungan. Meningkatnya kadar *IgM* pada bayi saat lahir mengindikasikan adanya infeksi intrauterin. Kemampuan bakterisidal dan opsonisasi antibodi melawan bakteri enterik gram negatif terutama diperankan oleh kelas *IgM* sehingga rendahnya kadar *IgM* menyebabkan bayi baru lahir sangat rentan terhadap infeksi *Escherecia coli* dan *Enterobactericeae* yang lain. Selain rendahnya kadar *IgM*, rendahnya kadar subclass *IgG* tertentu yaitu *IgG₂* juga menyebabkan bayi baru lahir rentan terhadap infeksi bakteri pyogen karena *IgG₂* turut berperan dalam opsonisasi kapsul polisakarida bakteri ini (group *Streptococcus* dan *Escherecia coli*) (Lokeshwar, 2003; Stoll,2008).

Sistem Komplemen

Sistem komplemen berperan dalam aktifitas bakteresidal dan opsonisasi mikroorganisme tertentu seperti *Escherecia coli* dan *Streptococcus* group B. Komplemen tidak ditransport dari plasenta. Janin mulai memproduksi komplemen pada trimester pertama kehamilan. Namun konsentrasi dan aktifitasnya masih kurang. Hal ini juga menyebabkan berkurangnya aktifitas kemotaksis dan opsonisasi bakteri (Lokeshwar, 2003;Stoll, 2008).

Sistem monosit-makrofag

Makrofag berperan dalam presentasi antigen, fagositosis dan modulasi imun. Jumlah monosit dalam sirkulasi pada bayi baru lahir adalah normal, tetapi terjadi penurunan jumlah dan fungsi makrofag pada sistem retikuloendotelial, khususnya pada bayi prematur. Pada bayi baru lahir, kemotaksis oleh monosit terganggu (Stoll,2008).

II.1.7. Patofisiologi sepsis

Sistem pertahanan tubuh melalui sistem imun seluler dan humoral berupaya melindungi tubuh dari infeksi agar tidak berkembang menjadi sepsis. Namun, upaya ini akan menghasilkan *cascade* inflamasi yang menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang bersifat toksik termasuk hormon, sitokin dan enzim. *Cascade* inflamasi pada infeksi diawali oleh antigen atau toksin . Netrofil adalah lini pertama dari pertahanan tubuh terhadap infeksi. Produk bakteri maupun komponennya akan mengaktifkan netrofil melalui pengenalan oleh reseptor. Selama proses aktivasi ini, netrofil akan melepaskan berbagai faktor kemotaktik yang menarik monosit/makrofag dan sel dendritik, misalnya *MIP (macrophage inflammatory protein)*. $MIP\ 1\alpha$ dan $MIP\ 1\beta$ bersama-sama dengan interferron gamma akan

mengaktifkan makrofag. Selain menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi, netrofil juga mensekresi *MPO* (*myeloperoxidase*), interaksi antara *MPO* dan *MMR* (*macrophage mannose receptor*) pada makrofag akan menyebabkan pelepasan *ROS* (*reactive oxygen species*) dan sitokin pro-inflamasi lainnya, seperti $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8 dan GM-CSF. IL-8 yang dihasilkan oleh makrofag ini juga berperan dalam aktivasi netrofil. IL-8 dan $TNF\alpha$ yang dihasilkan baik oleh netrofil maupun makrofag yang teraktivasi serta IL-1 yang dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi berperan dalam migrasi dan degranulasi netrofil untuk selanjutnya melakukan fagositosis untuk menghancurkan bakteri (Baratawijaya, 2006; Kumar, 2010).

Jika *cascade* inflamasi ini tidak terkontrol, maka akan terjadi *SIRS* dengan disfungsi seluler dan organ akibat perubahan pada sistem mikrosirkulasi.

Respon biokimia seperti produksi metabolit asam arakhidonat, pelepasan faktor-faktor yang mendepresi miokard, pelepasan opiat endogen, aktivasi sistem komplemen sebanding dengan pelepasan mediator lainnya. Metabolit asam arakhidonat terdiri dari (1) thromboxan A_2 menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit, (2) prostaglandin, yaitu $PGF_{2\alpha}$ yang menyebabkan vasokonstriksi dan PGI_2 yang menyebabkan vasodilatasi serta *leukotrien* yang menyebabkan vasokonstriksi, bronkokonstriksi dan peningkatan permeabilitas kapiler. *Myocardial depressan factor*, $TNF\alpha$ dan beberapa interleukin, misalnya IL-1 dan IL-8 menyebabkan depresi miokard tidak hanya dengan merusak miokard secara langsung tetapi juga dengan melalui peningkatan *INOS* (*inducible nitric oxide synthase*). Opiat endogen termasuk β endorphin akan menurunkan aktifitas syaraf simpatis, menurunkan kontraktilitas miokard, dan menyebabkan vasodilatasi. Aktivasi sistem komplemen menyebabkan pelepasan mediator yang meningkatkan

permeabilitas kapiler, menyebabkan vasodilatasi dan menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit dan granulosit.

Manifestasi klinis yang timbul tergantung dari *cascade* inflamasi ini. Jika *cascade* inflamasi tidak terkontrol, akan terjadi *SIRS* dengan disfungsi seluler dan organ sebagai akibat kerusakan sistem mikrosirkulasi (Baratawijaya, 2006., Enrionne, 2008).

Perubahan sistem imun padapenderita sepsis menimbulkan perubahan pula pada sistem koagulasi. TNF α , IL6 dan IL 1β berperan pada aktivasi sistem koagulasi ini. Pada sistem koagulasi tersebut, terjadipeningkatan pembentukan *Tissue Factor (TF)* yang bersama dengan faktor VII akan berperan pada proses koagulasi. Kedua faktor tersebut menimbulkan aktivasi faktor IX dan X sehingga terjadi proses hiperkoagulasi yang menyebabkan pembentukan trombin yang berlebihan dan selanjutnya meningkatkan produksi fibrin dari fibrinogen. Pada pasien sepsis, respon fibrinolisis yang biasa terlihat pada bayi normal juga terganggu. Supresi fibrinolisis terjadi karena meningkatnya pembentukan *plasminogen-activator inhibitor-1* yang dirangsang oleh mediator inflamasi. Demikian pula pembentukan trombin yang berlebihan berperan dalam aktivasi *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAF1)* yaitu faktor yang menimbulkan supresi fibrinolisis. Kedua faktor yang berperan dalam supresi ini mengakibatkan akumulasi fibrin darah yang dapat menimbulkan mikrotrombi pada pembuluh darah kecil sehinggaterjadi gangguan sirkulasi. Gangguan tersebut menyebabkan hipoksemia jaringan dan hipotensisehingga terjadi disfungsi berbagai organ tubuh. Manifestasi disfungsi organ ini secara klinis dapat memperlihatkan gejala-gejala sindrom distress pernafasan, hipotensi, gagal ginjal dan bila tidak teratasi akan diakhiri dengan kematian (Aminullah, 2008., Wynn, 2010).

II.1. 8. Manifestasi klinis yang berhubungan dengan sepsis neonatal

Adanya masalah imunologi bayi baru lahir seperti yang telah dijelaskan di atas berdampak pada manifestasi klinis sepsis neonatal. Berbeda dengan pasien dewasa, pada bayi baru lahir terdapat berbagai tingkat defisiensi sistem pertahanan tubuh, sehingga respon sistemik pada janin dan bayi baru lahir akan berbeda dengan pasien dewasa (Chiesa,2004).

Gambaran klinis sepsis pada bayi baru lahir sangat bervariasi dan tidak spesifik . Bayi baru lahir yang mengalami *bacterial sepsis* dapat memberikan berbagai gejala seperti instabilitas suhu, hipotensi, perfusi yang buruk dengan kulit pucat dan *mottled skin*, asidosis metabolik, takikardi atau bradikardi, apneu, kesulitan bernafas, merintih, sianosis, iritabel, letargi, kejang, intoleransi *feeding*, distensi abdomen, ikterus, dan perdarahan. Manifestasi awal bisa saja hanya terbatas pada satu sistem misalnya apneu saja atau takipneu dengan retraksi atau takikardi atau langsung muncul dengan gejala disfungsi multiorgan (Stoll,2008).

Berikut ini adalah beberapa manifestasi klinis yang dapat dijumpai akibat infeksi bakteri pada bayi baru lahir menurut IMCI (*Integrated Management of Childhood illness*) dan WHO (*World Health Organization*)

Tabel 1 Kriteria klinis diagnosis sepsis

	IMCI	WHO (2003)
Kejang	X	X
Frekuensi nafas > 60 kali/menit	X	X
Retraksi dinding dada	X	X
Pernafasan cuping hidung	X	
Merintih saat ekspirasi	X	
Umbilikus membonjol	X	
Pus dari liang telinga	X	
Kemerahan di sekitar umbilikus dan meluas ke kulit (omfalitis)	X	
Suhu >37,7°C atau < 35,5°C	X	X

Letargi atau tidak sadar	X	(suhu >38 ⁰ C) X
Tidak mampu minum/menyusu	X	X
Aktifitas berkurang	X	X
Sianosis		X
Pemanjangan <i>Capillary refill time</i>		X

(Vergnano,2004; NNF, 2009)

Dalam hal ini, penelitian yang dilakukan oleh Kayange dkk menunjukkan bahwa letargi, kejang, kesulitan minum, sianosis dan ketuban bercampur mekonium berhubungan secara signifikan dengan hasil biakan darah positif baik pada sepsis awitan dini maupun awitan lambat. Sedangkan Okascharoen dkk memasukkan hanya hipotensi, suhu tubuh yang tidak normal serta kesulitan bernapas sebagai gejala klinis yang berhubungan dengan sepsis neonatal (Kayange,2010; Okascharoen, 2005).

Pemanjangan *CRT* dan manifestasi perdarahan sebagai pertanda *bacterial sepsis* :

Pemanjangan *CRT*

Seperti telah dijelaskan sebelumnya bahwa bakteri atau toksin yang dihasilkan akan mengaktivasi sistem imun dan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yaitu sitokin, faktor yang mendepresi miokard, dan metabolit asam arakhidonat. Hal ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, gangguan pada miokard, dan penurunan resistensi vaskuler yang ketiganya menyebabkan perfusi yang tidak adekuat ke jaringan yang ditandai dengan pemanjangan *CRT*. Selain itu, aktivasi sistem koagulasi dapat menyebabkan *DIC* sehingga terjadi oklusi vaskuler yang juga dapat menyebabkan perfusi ke jaringan menurun (Gupta, 2011; Stoll, 2008, Wynn, 2010).

Manifestasi perdarahan

Kerusakan endotel vaskuler, trombositopenia dan *DIC (Dissaminated Intravascular Coagulation)* yang terjadi pada infeksi bakteri dapat menimbulkan perdarahan. Perdarahan yang terjadi pada *bacterial sepsis* dapat berupa peteki, ekimosis, hematoma, perdarahan saluran cerna dan perdarahan intrakranial. (Gupta,2011).

II.1.9 Diagnosis sepsis neonatal

Diagnosis dini dan penanganan yang cepat sepsis neonatal sangat penting untuk mencegah komplikasi yang berat dan mengancam jiwa. Di satu sisi, di era resistensi *multidrug* seperti sekarang ini, pemberian antibiotik yang tidak diperlukan harus dihindari. Dengan demikian, parameter diagnostik yang dengan cepat dapat membedakan pasien yang terinfeksi dengan yang tidak terinfeksi khususnya pada bayi baru lahir memegang peranan sentral dalam perawatan bayi baru lahir. Berbagai strategi dilakukan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas bayibaru lahir, termasuk penggunaan kombinasi gejala klinis dengan parameter hematologi dan serologis untuk mengidentifikasi sepsis neonatal. Namun, gejala klinis tidak spesifik dan tidak jarang gejala tersebut ditemukan meskipun biakan darah menunjukkan hasil negatif. Sampai sekarang biakan darah masih merupakan *gold standar* diagnosis sepsis neonatal. Namun, pemeriksaan biakan ini mempunyai kelemahan tersendiri. Hasil biakan kuman baru akan diketahui setelah 3-5 hari. Selain itu, hasil biakan dipengaruhi pula oleh pemberian antibiotik sebelumnya atau kemungkinan kontaminasi dengan kuman nosokomial (Christakis, 2009).

Beberapa parameter hematologi seperti jumlah leukosit, jumlah netrofil, ratio immature/total dan trombosit sering dijadikan sebagai salahsatu indikator sepsis

neonatal. Namun, Xanthou menyimpulkan bahwa hitung leukosit mempunyai nilai prediksi positif yang kurang dalam menentukan sepsis neonatal dan sekitar 30 % bayi baru lahir yang terbukti sepsis mempunyai leukosit normal. Namun, menurut Manucha dkk hitung leukosit (merupakan parameter yang baik untuk dijadikan alat skrining sepsis neonatal. Leukopeni lebih spesifik sebagai indikator bakterial sepsis dibanding leukositosis. Hitung netrofil lebih sensitif dan spesifik sebagai indikator bakterial sepsis dibanding hitung leukosit. *Granulocyte colony stimulating factor*, mediator yang diproduksi oleh sum-sum tulang untuk memfasilitasi proliferasi dan diferensiasi neutrofil juga telah diusulkan untuk dapat dijadikan petanda infeksi untuk diagnosis dini sepsis neonatal. Menurut Mehta dkk, hitung trombosit merupakan indikator yang tidak sensitif dan tidak spesifik untuk sepsis neonatal dan sering ditemukan pada kondisi selain sepsis. Sekitar 50% bayi baru lahir yang mengalami bakterial sepsis akan mengalami trombositopenia (Anwer, 2000; Manucha, 2002).

Dalam 5 – 10 tahun terakhir ini konsep *SIRS* dalam bidang infeksi telah memberikan cakrawala baru dalam masalah diagnostik sepsis neonatal. Perubahan fisiologik sistem imun, baik humoral maupun seluler, yang terjadi dalam *cascade* inflamasi mempunyai arti penting dalam diagnosis infeksi bayi baru lahir (BBL). Kadar sitokin proinflamasi (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) dan anti inflamasi (IL-4, IL-10) pada BBL tersebut akan terlihat meningkat pada bayi dengan infeksi sistemik. Kluster dkk melaporkan bahwa sitokin yang beredar dalam sirkulasi pasien sepsis neonatal dapat dideteksi 2 hari sebelum gejala klinis sepsis muncul. (Aminullah, 2008; Espinosa, 2002).

Reaktan fase akut merupakan peptida endogen yang dihasilkan oleh hati sebagai respon terhadap infeksi atau kerusakan jaringan. *CRP* merupakan reaktan fase akut yang telah banyak diteliti, namun *procalcitonin* akhir-akhir ini juga banyak

menarik perhatian. *CRP* disintesis dalam 6-8 jam paparan terhadap proses infeksi atau kerusakan jaringan dengan waktu paruh sekitar 19 jam dan dapat meningkat lebih dari 1000 kali selama fase akut. Fowlie PW melaporkan bahwa pada sepsis awitan dini, sensitifitas *CRP* berkisar 43-90% dengan spesifitas berkisar 70-78 %. Sedangkan pada sepsis awitan lambat, spesifitas dan nilai prediksi positif berkisar 93 – 100 % (Mishra, 2005).

Dalam dekade terakhir ini, dikembangkan pula penggunaan teknik amplifikasi asam nukleat seperti *PCR* untuk mendeteksi genome bakteri pada biakan. Di beberapa kota besar di Inggris, pemeriksaan cara ini telah rutin dilakukan pada semua fasilitas laboratorium untuk mendeteksi kuman tertentu, seperti *Neisseria meningitidis* dan *Streptococcus pneumoniae* (Edmond, 2010).

Kedua pemeriksaan terakhir, yaitu pemeriksaan respon imun (sitokin dan reaktan fase akut) memerlukan teknologi kedokteran yang canggih dan biaya yang mahal yang mungkin belum bisa terjangkau oleh sebagian besar negara berkembang, termasuk sebagian besar daerah di Indonesia. Di berbagai negara, banyak upaya dilakukan dengan menggunakan bermacam kombinasi antara faktor risiko, gejala klinik dan pemeriksaan penunjang untuk diagnosis dini pasien sepsis neonatal (Aminullah, 2008).

II.1.10. Masalah dalam tatalaksana

Eliminasi kuman merupakan pilihan utama dalam manajemen sepsis neonatal. Pada kenyataannya, menentukan kuman secara pasti tidak mudah dan membutuhkan waktu. Untuk memperoleh hasil yang optimal, pengobatan sepsis harus cepat dilaksanakan. Sehubungan dengan hal tersebut, pemberian antibiotik secara empiris terpaksa diberikan untuk menghindari berlanjutnya perjalanan

penyakit. Pemberian antibiotika empiris tersebut harus memperhatikan pola kuman penyebab yang tersering di masing-masing tempat.

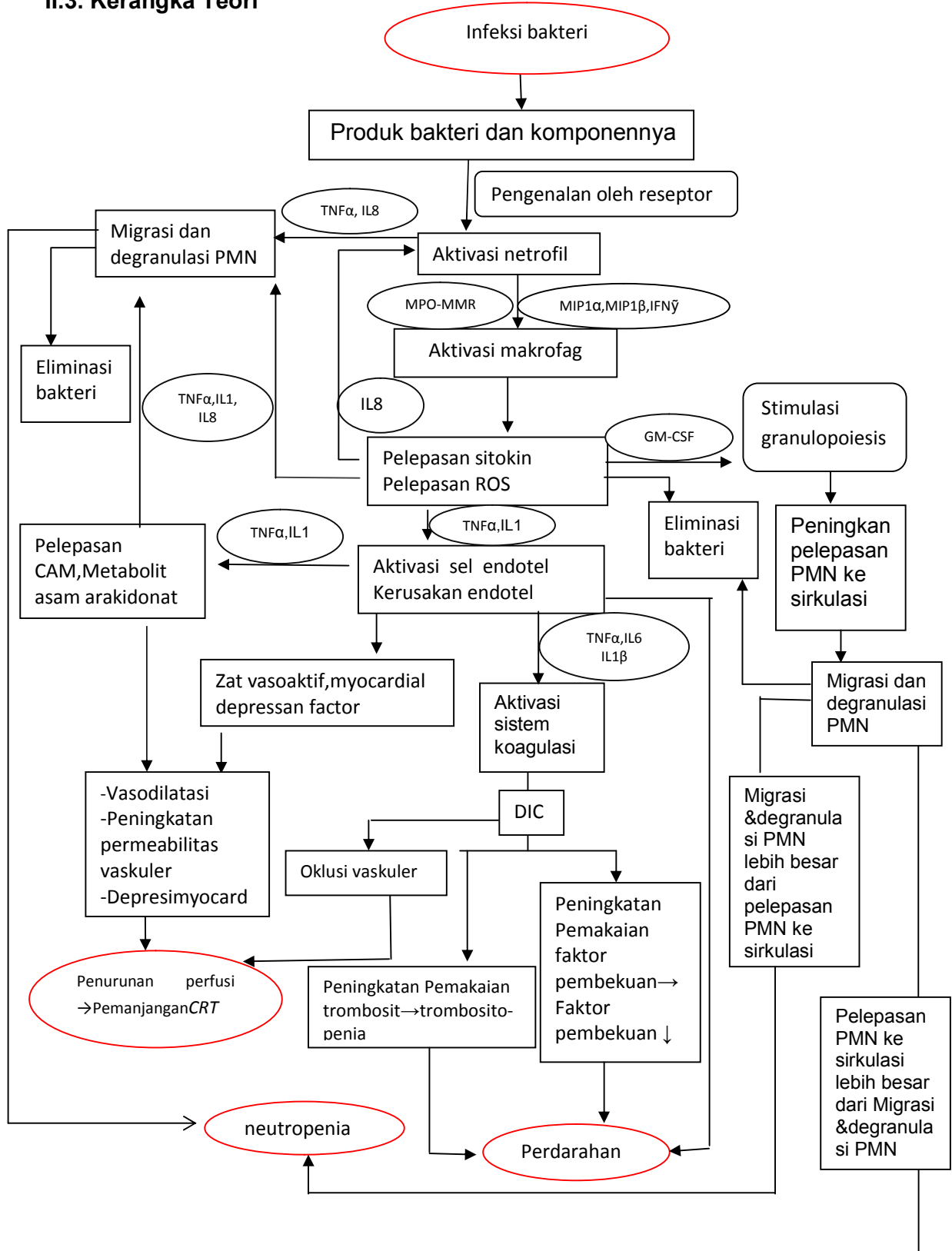
Walaupun pemberian antibiotik masih merupakan tatalaksana pengobatan sepsis neonatal, berbagai upaya pengobatan tambahan banyak dilaporkan dalam upaya memperbaiki mortalitas bayi, selain untuk mengatasi berbagai defisiensi dan immaturitas sistem imun bayi baru lahir, juga dalam rangka mengatasi perubahan yang terjadi dalam perjalanan penyakit dan *cascade* inflamasi pasien sepsis neonatal (Aminullah,2008).

II.2. Respon netrofil terhadap infeksi pada bayi baru lahir

Waktu paruh netrofil matur sangat singkat, yaitu sekitar 7-10 jam di sirkulasi. Dalam keadaan normal, waktu paruh yang singkat ini dikompensasi dengan kemampuan produksi netrofil oleh sum-sum tulang sekitar 120 miliar granulosit per hari. Di samping kemampuan *turnover*, sum-sum tulang juga mempunyai kapasitas yang cukup besar untuk menampung produksi granulosit. Sebagai respon terhadap infeksi, maka tubuh akan melepas netrofil dari cadangannya di sum-sum tulang ke sirkulasi yang selanjutnya akan bermigrasi ke tempat/sumber infeksi untuk melakukan fagositosis. Hal ini dimungkinkan oleh adanya *GM-CSF* yang diproduksi oleh makrofag yang teraktivasi. Hal ini menyebabkan *neutrophilia* untuk menjamin ketersediaan netrofil yang akan bermigrasi ke tempat terjadinya infeksi. Pada saat yang sama, terjadi peningkatan proliferasi sel yang akan membentuk netrofil untuk mengganti dan memelihara cadangan. Karena terjadi peningkatan proliferasi dan pelepasan netrofil ke sirkulasi, maka akan banyak netrofil immatur yang mencapai sirkulasi, proses ini dikenal sebagai *shift to the left*. Peningkatan penyediaan netrofil

dari sum-sum tulang memegang peranan penting pada resistensi tubuh terhadap bakteri. Namun, penelitian yang dilakukan pada binatang menunjukkan bahwa cadangan sum-sum tulang neonatus sangat rendah. Hal ini menyebabkan deplesi netrofil tidak jarang ditemukan pada sepsis neonatal, bahkan sekalipun netrofil immatur dijumpai di darah perifer. Monroe dan Christensen yang melaporkan neutropenia dan deplesi granulosit sum-sum tulang pada neonatus yang terinfeksi *Streptococcus group B*, baik pada manusia maupun hewan. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Bhandari dkk menunjukkan bahwa ANC lebih tinggi pada bayi baru lahir yang mengalami sepsis dibandingkan yang tidak mengalami sepsis (Melvan dkk, 2010 ; Bhandari, 2008).

II.3. Kerangka Teori



neutrophilia ←

IV. METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* untuk menilai sejauh mana pemanjangan *CRT*, adanya manifestasi perdarahan dan *ANC* dapat dijadikan parameter untuk memprediksi adanya bakteremia yang dibuktikan dengan hasil biakan darah positif pada bayi yang mengalami sepsis neonatal.

IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan menggunakan data dari rekam medik pasien bayi baru lahir dengan kecurigaan besar sepsis yang dirawat di NICU tahun 2010 dan 2011 .

IV.3. Populasi penelitian

Populasi terjangkau adalah semua pasien bayi baru lahir dengan kecurigaan besar sepsis yang dirawat di NICU RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2010 dan 2011.

IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel

Sampel penelitian adalah data dari seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel adalah melalui data dari rekam medis pasien kemudian dicatat data-data yang berhubungan dengan penelitian.

IV.5. Perkiraan besar sampel

Penetapan besar sampel berdasarkan tingkat kepercayaan yang dikehendaki adalah 95%. Bila sensitifitas sekitar 80 %, tingkat ketepatan absolut yang

dikehendaki adalah (d) 10% dengan tingkat kemaknaan (α) 1,96 dan $Q = (1-P)$, maka perkiraan besar sampel pada penelitian ini, sesuai perhitungan rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2}$$
$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,8 \times 0,2}{0,1^2}$$

= 60, artinya diperlukan 60 pasien dengan hasil positif pada biakan darah, dengan memperkirakan proporsi bakteremia pada populasi sebesar 50%, maka jumlah seluruh subyek minimal yang diperlukan adalah $100/50 \times 60 = 120$. Dengan demikian jumlah total sampel yang dibutuhkan adalah 120.

IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Semua pasien bayi baru lahir berumur 0 –28 hari yang diduga mengalami sepsis yang dirawat di NICU.
2. Menjalani evaluasi sepsis yang meliputi pemeriksaan klinis, pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan biakan darah.

Kriteria eksklusi :

Penderita yang telah mendapatkan antibiotik sebelum masuk rumah sakit.

Penderita yang datanya tidak lengkap.

IV.7. Ijin penelitian dan *Ethical clearance*

Izin dari direktur rumah sakit dalam hal ini bagian catatan medis serta persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dilakukan pada penelitian ini.

IV.8 Cara Kerja

IV.8.1. Alokasi subyek

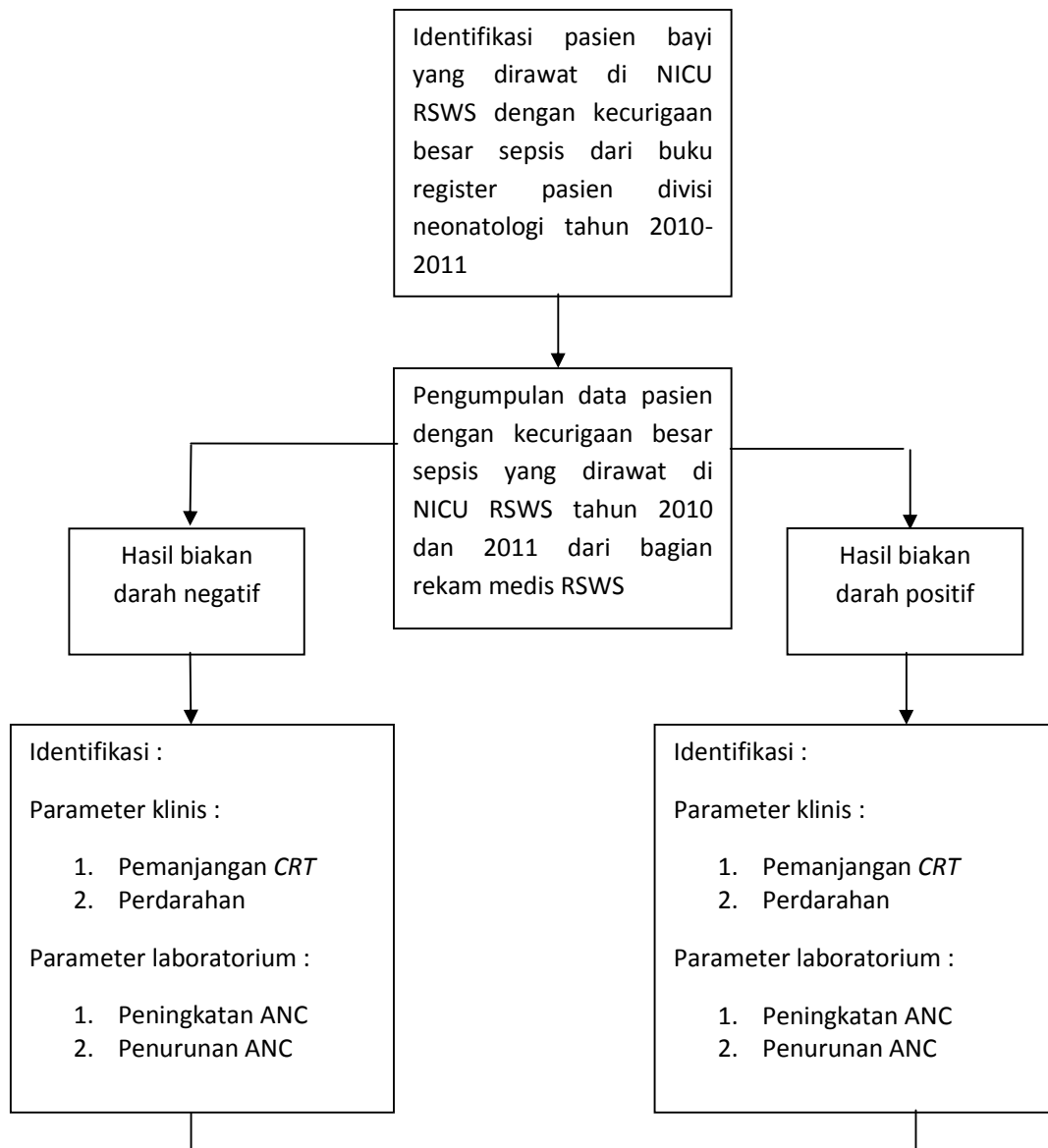
Subjek penelitian yaitu data dari rekam medik pasien yang dirawat di NICU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo yang diduga mengalami sepsis yang dirawat di NICU tahun 2010 dan 2011 yang kemudian terbagi dalam dua kelompok yaitu kelompok dengan hasil biakan darah positif dan kelompok dengan hasil biakan darah negatif.

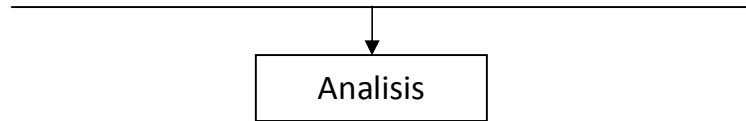
IV. 8.2. Prosedur penelitian

Pada setiap sampel dilakukan pencatatan :

1. Nomor register, nama, jenis kelamin, umur, berat badan lahir, usia gestasi.
2. Pemeriksaan klinis pada saat pasien masuk rumah sakit yang meliputi ada tidaknya pemanjangan *capillary refill time* dan manifestasi perdarahan.
3. Hasil pemeriksaan *Absolute Neutrophil Count (ANC)*.
4. Hasil pemeriksaan biakan darah.
5. Pengumpulan data diambil dari catatan medis kemudian dianalisis.

IV.8.3. Skema alur penelitian





IV. 9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

Pada penelitian ini, beberapa variabel dapat diidentifikasi berdasarkan peran dan skalanya yaitu :

1. Variabel bebas adalah bakteremia yang dibuktikan dengan hasil kultur darah dan merupakan variabel kategorikal.
2. Variabel tergantung adalah parameter klinis (pemanjangan *CRT* dan perdarahan) serta peningkatan atau penurunan *ANC* yang merupakan variabel kategorikal.
3. Variabel kendali adalah umur dan pemberian antibiotik sebelumnya serta mikroorganisme selain bakteri yang merupakan variabel kategorikal.
4. Variabel random adalah usia gestasi yang merupakan variabel kategorikal.
5. Variabel antara adalah mekanisme yang menyebabkan munculnya gejala klinik dan perubahan kadar netrofil yang tidak diamati pada penelitian ini.

IV.10. Definisi operasional dan Kriteria objektif

Definisi operasional

1. Bakteremia adalah adanya bakteri dalam aliran darah yang dibuktikan dengan hasil biakan darah positif
2. Sepsis adalah respon inflamasi yang bersifat sistemik karena infeksi.

3. Pasien yang mengalami sepsis adalah pasien dengan kecurigaan besar sepsis karena ditemukan gejala sebagai berikut :

Bayi usia lebih dari 3 hari ;

- Bayi mempunyai dua atau lebih temuan kategori A, yaitu kesulitan bernapas (misalnya : apnea, frekuensi napas lebih dari 60 kali per menit, retraksi dinding dada, grunting pada waktu ekspirasi, sianosis sentral), kejang, tidak sadar, instabilitas suhu, persalinan di lingkungan yang kurang higienis, kondisi memburuk secara cepat , atau
- Bayi mempunyai tiga atau lebih temuan kategori B, yaitu letargi, tremor, aktivitas berkurang, iritabel, distensi abdomen, air ketuban bercampurmekonium, malas minum, tanda-tanda muncul setelah hari ke empat.

Bayi kurang dari tiga hari :

- Bila ada riwayat infeksi rahim yang ditandai dengan suhu ibu $> 38^{\circ}\text{C}$ dengan kecurigaan infeksi berat (leukosit ibu $> 20.000/\text{mm}^3$) atau ketuban pecah > 18 jam, atau
- Bayi mempunyai dua atau lebih temuan kategori A atau tiga atau lebih temuan kategori B

4. Parameter klinis adalah pemanjangan *CRT* dan manifestasi perdarahan yang dinilai pada pemeriksaan pertamakali.

5. *Capillary refill time (CRT)* adalah waktu pengisian kembali kapiler yang dinilai dengan menekan kulit pada sternum atau tumit dengan jari tangan atau ibu jari selama 5 detik kemudian penekanan dilepas dan dinilai berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk berubah warna (kemerahan) seperti sebelum dilakukan penekanan dan dinyatakan dalam detik.

6. Perdarahan yaitu bila ditemukan perdarahan spontan berupa peteki, ekimosis, hematoma, melena, muntah/cairan lambung berwarna coklat atau hitam.
7. Umur adalah umur kronologis pasien yang dihitung sejak bayi lahir dan dinyatakan dalam jam atau hari.
8. Usia gestasi adalah taksiran umur kehamilan yang dinilai berdasarkan HPHT (hari pertama haid terakhir) atau dengan menggunakan *Ballard score* dan dinyatakan dalam minggu.

Kriteria objektif :

1. *Capillary refill time* memanjang jika lebih dari 3 detik.
2. *Absolute neutrophil count (ANC)* : menggunakan *reference ranges* dari Manroe dkk, yaitu :
Meningkat bila :
Kadar netrofil bayi $\geq 5400/\text{mm}^3$ (umur 0 sampai 12 jam)
Kadar netrofil bayi $\geq 14000/\text{mm}^3$ (umur 12 - 48 jam)
Kadar netrofil bayi $\geq 5400/\text{mm}^3$ (umur diatas 48 jam)
Menurun, bila kadar netrofil bayi $< 1800/\text{mm}^3$
(Shirazi, 2010)
3. Hasil biakan darah positif bila ditemukan ada pertumbuhan bakteri.
4. Hasil biakan darah negatif bila tidak ada pertumbuhan bakteri.
5. Usia gestasi : Kurang bulan, jika usia gestasi < 37 minggu
Cukup bulan, jika usia gestasi 37 – 42 minggu
Lebih bulan, jika usia gestasi lebih dari 42 minggu

IV.11. Metode Analisis

Data yang diperoleh dari catatan medis dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data kemudian dianalisis dengan metode statistik yang sesuai, yaitu :

1. Analisis Univariat : Digunakan untuk deskripsi karakteristik data dasar penelitian berupa frekuensi dan distribusi frekuensi.
2. Analisis Bivariat :

- a. Menentukan kemaknaan hubungan masing-masing parameter klinis dan laboratorium dengan hasil biakan darah dengan uji X^2 atau *Fisher Exact test*.
- b. Menghitung *crude odds ratio* dengan *Confident Interval* 95% untuk menentukan besarnya peluang hasil biakan darah positif.

Hasil uji hipotesis ditetapkan sebagai berikut :

1. Tidak bermakna, bila nilai $p > 0,05$
 2. Bermakna, bila $p \leq 0.05$
 3. Sangat bermakna, bila $p < 0,01$
 4. *Odds ratio* > 1 dengan CI 95% menunjukkan bahwa faktor yang diteliti memang merupakan faktor prediktor.
 5. *Odds ratio* = 1 dengan CI 95% menunjukkan bahwa faktor yang diteliti bukan merupakan faktor prediktor dan faktor protektif
 6. *Odds ratio* < 1 dengan CI 95% menunjukkan bahwa faktor yang diteliti merupakan faktor preventif.
3. Analisis multivariat : Analisis ini digunakan bila pada analisis bivariat ditemukan lebih dari satu faktor prediktor yang mempunyai hubungan bermakna dengan hasil biakan darah positif. Secara rinci, analisis multivariat bertujuan untuk :
 1. Menentukan faktor prediktor mana yang secara independen mempunyai hubungan dengan hasil biakan darah.