

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada neonatus di seluruh dunia, terlepas dari kemajuan terbaru dalam sistem perawatan kesehatan. Sepsis neonatal salah satu sindrom klinis pada bayi yang berusia 28 hari atau lebih muda. Sepsis diawali dengan manifestasi tanda-tanda sistemik infeksi dan isolasi patogen bakteri dari aliran darah.¹ Infeksi mungkin dapat terjadi di dalam kandungan melalui jalur transplacentaria atau trans-servikal selama atau setelah persalinan. Infeksi ascendens melalui serviks, dengan ataupun tanpa ketuban pecah, dapat menyebabkan sepsis. Beberapa manifestasi klinis memperlihatkan inflamasi seperti demam atau hipotermia, takikardi, dan leukositosis atau leukopenia.²

Adanya sepsis berat dan syok sepsis juga ditandai dengan disfungsi multiorgan dan apabila terjadi hipotensi tidak langsung memberikan respon terhadap resusitasi cairan yang adekuat maka akan menyebabkan syok septik.^{2,3,4} Insidens sepsis bervariasi dengan gejala klinis tidak khas dan progresivitas gejala dapat terjadi dalam 24 jam.⁵ Bakteri yang berperan pada infeksi ascendens janin adalah bakteri yang berada di traktus genitourinaria ibu, seperti *Streptokokus grup B*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* dan *Klebsiella*. Organisme penyebab tersering sepsis pada neonatus: *Streptokokus grup B*, *E.coli*, dan *L. Monocytogenes*. Organisme gram-negatif seperti *Klebsiella* dan *Serratia marcescens* lebih sering di negara berkembang sedangkan *Stafilokokus koagulans* negatif masih perlu dipertimbangkan pada bayi berat lahir sangat rendah.⁶

Salah satu konfirmasi pemeriksaan untuk mengetahui adanya infeksi adalah pemeriksaan kultur darah dan pemeriksaan ini bisa saja menjadi negatif palsu karena berbagai faktor salah satunya pemakaian antibiotik sebelumnya.⁷ Sistem skoring hematologi dapat digunakan sebagai pedoman klinis untuk diagnosis sepsis dan tatalaksana awal penderita sepsis awitan dini

terutama pada rumah sakit dengan fasilitas terbatas dan hasil pemeriksaan lebih cepat di dapat.⁸ Tahap awal infeksi yang terjadi pada sepsis ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil yang ditemukan pada darah perifer dan penurunan jumlah limfosit.⁹ Pada pasien sepsis dapat terjadi leukositosis maupun leukopenia, leukositosis terjadi sebagai penanda adanya infeksi, inflamasi, trauma, stres fisik maupun mental. Leukopenia dapat terjadi karena kebutuhan terhadap leukosit meningkat, penurunan produksi sumsum tulang, infeksi virus, dan penurunan produksi limfoid.^{10,11}

Pada keadaan awal sepsis terjadi peningkatan limfosit, keadaan sepsis yang terus menerus akan menyebabkan terjadinya apoptosis dari limfosit sehingga limfositopenia. Penurunan eosinofil menjadi salah satu infeksi pada sepsis dan terjadi peningkatan jumlah monosit karena monosit akan berinteraksi dengan endotoksin yang berasal dari bakteri.^{10,11} Perubahan trombosit juga terjadi pada sepsis terjadi karena pelepasan faktor pertumbuhan pada sumsum tulang yang memaju produksi trombosit dalam ukuran besar sebagai mekanisme kompensasi. Berdasarkan waktu terjadinya, trombositopenia dapat dibagi tiga, yaitu Trombositopenia fetal biasanya disebabkan oleh proses aloimun, autoimun, infeksi kognenital dan aneuploidi.

Trombositopenia neonatus awitan dini terjadi pada 75% trombositopenia neonatus, pada umumnya telah ada saat lahir atau timbul dalam 72 jam pertama setelah lahir pada neoatus prematur atau yang lahir dari kehamilan yang mengalami komplikasi seperti insufisiensi plasenta dan hipoksia janin pada preeklampsia atau pertumbuhan janin terlambat. Trombositopenia neonatus awitan dini biasanya menunjukkan pola yang bisa diramalkan dan jumlah trombosit tidak menurun drastis atau sampai menimbulkan resiko pendaharan. Trombositopenia neonatus awitan lambat terjadi setelah 72 jam kehidupan hampir selalu disebabkan oleh sepsis awitan lambat atau *enterokolitis nekrotikans* (NEC). Trombositopenia telah ada seiring dengan ditemukan tanda-tanda awal sepsis atau NEC kemudian trombosit turun drastis dan mencapai titik terendah dalam waktu 24-48 jam. Penurunan trombosit dapat mencapai 50×10^9 dan sering dibutuhkan transfusi trombosit.^{11,12} Pada penelitian didapati hasil sensitivitas dan spesifitas

Trombopoietin (TPO) tidak lebih tinggi dibandingkan dengan profil hematologi sebagai petanda diagnosis Sepsis Awitan Dini (SAD).¹²

Berdasarkan buletin yang diterbitkan oleh WHO (*World Health Organization*) pada 19 April 2018 diperkirakan 3 juta bayi baru lahir dan 1,2 juta anak menderita sepsis secara global setiap tahun.¹³ Insiden sepsis berkisar 1:1500 pada bayi cukup bulan dan 1:250 pada bayi yang kurang bulan.¹⁴ Angka kejadian sepsis pada bayi kurang bulan enam kali lebih beresiko di bandingkan bayi cukup bulan berhubungan dengan sistem imun yang imature serta perawatan di rumah sakit yang berkepanjangan sehingga terjadi peningkatan resiko infeksi nasokomial.⁶ Sepsis dan syok septik berat merupakan salah satu penyebab utama kematian di ICU dimana meliputi 2-11% dari kasus rawat inap di rumah sakit atau ICU di AS dan Eropa.² Pada unit perawatan intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat yang mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%.¹⁵ Berdasarkan profil kesehatan provinsi Bangka Belitung melaporkan penyebab kematian neonatus paling banyak disebabkan karea BBLR (43,22% dari total kematian neonatus), asfiksia (29,66% dari total kematian neonatus), kelaian kongenital (9,32% dari total kematian neonatus), lain-lain (16,94% dari total kematian neonatus) dan sepsis (0.84% dari total kematian neonatus).¹⁶ Di Sumatra Utara pada tahun 2008-2010 kejadian sepsis di unit perawatan neonatus RSUP. Adam Malik Medan terdapat 239 bayi diduga sepsis, di antaranya 158 terbukti sepsis, 103 dieksklusi (69 kelainan kongenital dan 34 data tidak lengkap). Pasien yang diikuti sertakan 55 bayi yaitu 44 hidup dan 11 meninggal.⁵

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah “Bagaimana gambaran profil hematologi dalam 24 jam pertama setelah terdiagnosa sepsis di unit neonatus di RSUD Dr. Pirngadi Medan?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran profil hematologi pada pasien sepsis di unit neonatus di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui gambaran angka kejadian sepsis pada anak di Unit Neonatus Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan.
- 2 Mengetahui gambaran karakteristik profil hematologi kejadian sepsis berdasarkan jenis kelamin cara persalinan dan outcome di Unit Neonatus Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan.

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Bagi institusi Pendidikan
Menambahkan referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan dan dapat di gunakan sebagai rujukan bagi penelitian selanjutnya.
- b. Bagi Mahasiswa/i
Untuk menambahkan dan informasi mengenai profil hematologi 24 jam pertama pada pasien sepsis di unit perawatan neonatus di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
- c. Bagi Peneliti
Meningkatkan pengetahuan dan pengalaman dalam melaksanakan penelitian khususnya mengenai profil hematologi 24 jam pada pasien sepsis yang di rawat di unit neonatus di RSUD Dr. Pirngadi Medan

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis Neonatus

2.1.1. Definisi

Neonatus adalah bayi yang lahir dari 0 sampai 28 hari ,waktu ini merupakan salah satu paling rentan untuk kelangsungan hidup anak.¹³ Sepsis adalah sindrom klinik oleh karena reaksi yang berlebih dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba atau bakteri baik dari luar dan dalam tubuh yang merupaka satu alasan paling umum untuk masuk unit perawatan intensif (ICU) diseluruh dunia.¹⁷ Sepsis adalah infeksi yang memperlihatkan manifestasi sistemik tertentu dari respon inflamasi.²

Sepsis neonatus adalah infeksi sistemik dan local (paru, kulit, mata, umbilical, ginjal, tulang-send, dan selaput otak) yang didapat di dalam kandungan melalui jalur transplasenta atau trans-servikal dan selama atau setelah persalinan serta infeksi asendens melalui serviks, dengan atau tanpa ketuban pecah.⁶

2.1.2. Etiologi dan Epidemiologi Sepsis

Sepsis disebabkan oleh disregulasi respon imun tubuh yang dipicu oleh terjadinya infeksi.¹⁸ Sepsis merupakan salah satu alasan paling umum untuk masuk ke unit perawatan intensif (ICU) di seluruh dunia. Penyebab sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif dengan presentase 60% sampai 70%, yang dapat menstimulasi sel imun yang melepaskan mediator inflamasi. Dimana bakteri gram negatif (*Escherichia coli* – paling sering , *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) memiliki komponen lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin glikoprotein di membran terluar yang berperan penting terhadap sepsis. LPS merangsang peradangan jaringan ,demam dan syok pada penderita yang terinfeksi.^{2,17,19}

Bakteri gram positif terutama *stafilokokus* dan *streptokokus* jarang menyebabkan sepsis, dengan angka kejadian 20% sampai 40% dari keseluruhan kasus. Selain bakteri gram negatif dan gram positif jamur oportunistik terutama *Candida*, virus (dengue dan herpes) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dapat menyebabkan sepsis walaupun jarang. Di Indonesia dan negara berkembang sepsis tidak hanya disebabkan oleh Gram negatif saja, tetapi juga disebabkan oleh Gram positif yang mengeluarkan eksotoksin.¹⁷

Sepsis merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas pada dan anak.⁹Sepsis neonatus mempunyai masalah untuk diagnosis klinis sehingga sering di buat “Suspek sepsis/tersangka sepsis” di neonatal intensive care unit (NICU) karena gejala sepsis tidak spesifik, dan gejala inflamasi dari sumber noninfeksi menyerupai sepsis neonatorum, untuk pembuktian infeksi dengan biakan darah sering menunjukkan hasil yang tidak memuaskan dan memakan waktu yang lama.⁶Berbagai cara telah dilakukan untuk mendiagnosis sepsis neonatorum antara lain berdasarkan pemeriksaan hematologi dan Trombopoietin (TPO).²⁰

Kejadian sepsis di Amerika Serikat ,sekitar 750.000 kasus sepsi terjadi setiap tahun ,setidaknya 225.000 dari yang fatal dan sekarang merupakan penyebab utama kematian kesepuluh.⁶ Pada negara-negara berkembang kasus fatalitas tingkat kejadian sepsis neonatal hampir mencapai 52% berkontribusi untuk hampir satu juta kematian dan bertanggung jawab untuk sekitar 30-50% dari total kematian yang terjadi. Tinggi angka kematian neonatal terkait sepsis yang di laporkan dari negara-negara berkembang, sebagian besar bukti berasal dari negara-negara maju. Di Etiopia ,kematian neonatal berkisar sekitar 30-35% kematian balita akibat sepsis yang didahului oleh prematuritas dan komplikasi.¹

2.1.3. Klasifikasi Sepsis

Berdasarkan waktu terjadinya, Sepsis terjadi selama tiga periode yaitu: Sepsis awitan dini (SAD), sepsis awita lambat (SAL) dan Sepsis Nosokomial.^{6,21} Sepsis awita dini dimana bayi yang lahir 0 sampai 7 hari yang merupakan penyakit sistem multiorgan berat. Manifestasi awal pada SAD merintih, toleransi minum buruk, pucat, apne, letargis, hipotermi, atau tangisan abnormal yang dapat bersifat non-spesifik.^{6,22} Pada tahap awal septikemi awitan-dini dari bayi yang lahir prematur, sepsis sulit dibedakan dengan sindrom gawat nafas (SGN). Bayi dengan SAD harus dilakukan pemeriksaan kultur darah, kultur cairan serebrospinal (CSS), apusan Gram, hitung sel, kada protein dan glukosa dari CSS (100 sampai 150 mg/dl), dengan 75% limfosit dalam keadaan tanpa infeksi.⁶

Sepsis awita lambat (SAL) dimana bayi yang lahir 8 sampai 28 hari umumnya terjadi pada bayi cukup bulan sehat yang dipulangkan dalam keadaan sehat dari kamar bayi. Manifestasi klinis dapat meliputi letargis, toleransi minum buruk, hipotoni, apatis, kejang, ubun-ubun membojol, demam, dan hiperbilirubinemi direk. SAL dapat disebabkan oleh patogen *H.influeza*, *S.pneumoniae*, dan *Neisseria meningitides* dan virus (HSV, CMV, atau enterovirus) dapat bermanifestasi seperti gambaran SAL.^{6,21}

Sepsis nosocomial bayi yang lahir 8 hari sampai pulang terjadi terutama pada bayi prematur di UPIN, banyak bayi ini telah mengalami kolonisasi bakteri multidrug-resistant penghuni UPIN. Manifestasi klinis awal dari infeksi nosocomial pada bayi premature dapat samar meliputi apne dan bradikardi, instabilitas suhu, distensi abdomen, dan toleransi minum buruk. Pada stadium lanjut, tanda-tanda infeksi adalah syok, KID, status pernafasan memburuk, dan reaksi lokal seperti omfalitis, secret mata, diare dan impetigo bulosa.^{6,21}

2.1.4. Patogenesis

Sepsis merupakan interaksi respon kompleks antara mikroorganisme patogen. Sepsis yang diakibatkan gram negatif merupakan komensal normal dalam saluran gastrointestinal, yang kemudian menyebarkan struktur yang berdekatan, seperti pada peritonitis setelah perforasi appendikal, atau bisa berpindah dari perineum ke uretra atau kandung kemih. Sepsis gram negatif fokus primernya dapat berasal dari saluran genitourinarium, saluran empedu dan saluran gastrointestinal. Sepsis yang disebabkan gram positif biasanya timbul dari infeksi kulit, saluran respirasi dan juga bisa berasal dari luka terbuka. Penyebab sepsis yang paling banyak berasal dari stimulasi toksin, baik dari endotoksin Gram (-) maupun eksotoksin Gram (+).¹⁷

Endotoksin secara langsung dengan LPS dan bersama-sama dengan antibodi dalam serum darah penderita membentuk LPSab (Lipo Poli Sakarida Antibodi). LPSab yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui TLRs4 (*Toll Like Receptors 4*) sebagian reseptor transmembrane dengan perantara reseptor CD 14+ dan makrofag mengekspresikan imuno modulator, hal ini hanya dapat terjadi pada bakteri gram negatif yang mempunyai LPS dalam dindingnya. Pada bakteri Gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung terhadap makrofag dengan melalui TLRs2 (*Toll Like Receptors 2*) tetapi ada juga eksotoksin sebagian superantigen.¹⁷

Eksotoksin, virus, dan parasit yang dapat berperan sebagai superantigen setelah difagositosis oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai *Antigen Processing Cell* dan kemudian ditampilkan dalam *Antigen Presenting Cell* (APC). APC ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Antigen yang bermuatan peptida MHC kelas II akan berikatan TCR (*T Cell Receptor*).^{17,23,24}

Inflamasi sebagian tanggapan imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi immunogen dari luar. Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme

penyebab. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi yang sangat kompleks termasuk berbagai sitokin karena melibatkan banyak sel dan mediator yang mempengaruhi satu sama lain. Sitokin sebagian mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis. Masih banyak faktor lain (non sitokin) yang sangat berperan dalam menentukan perjalanan suatu penyakit. Respon tubuh terhadap suatu patogen melibatkan bermacam-macam komponen sistem imun dan berbagai macam sitokin baik itu yang bersifat proinflamasi dimana *tumor necrosis factor (TNF)*, *interleukin-1 (IL-1)*, *Interferon (IFN-)* yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi dan sitokin antiinflamasi adalah *interleukin-1 reseptor antagonis (IL-1ra)*, IL-4, IL-10 yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau represi terhadap respons yang berlebihan.¹⁷ Melalui mediator inflamasi sekunder sitokin-sitokin yang terlepas ini dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi fungsi organ. Mediator sekunder terdiri dari *nitric oxide (NO)*, *tromboksan*, *leukotriene*, *platelet activating factor (PAF)*, prostaglandin serta komplemen. Mediator-mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi mediator ini tidak tercapai dengan sempurna.^{6,17,25,24}

Yang akan memulai terjadinya sepsis dengan mengaktifasi berbagai sel yang akan menyebabkan kerusakan endotel.^{17,24,25} NO yang dilepaskan saat inflamasi ini akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang akan menimbulkan respon berupa hipotensi. Hipotensi berat yang dijumpai pada pasien sepsis disebabkan karena produksi NO yang berlebih, serta pelepasan bradykinin, serotone, dan ekstrasvasasi cairan keruang interstisial akibat kerusakan sel.^{23,25,26}

Usaha tubuh untuk beraksi terhadap sepsis maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imuno modulator yaitu : IFN- , IL-2, dan M-CSF (*Macrophage colony stimulating factor*). Pada keadaan sepsis terjadi peningkatan kadar IL-1 dan TNF- serum penderita yang dikarenakan limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10.¹⁷ IFN- merangsang makrofag mengeluarkan IL-1 dan

TNF- yang merupakan sitokin proinflamasi, selama terjadi sepsis tingkat IL-1 dan TNF- juga mengakibatkan kerusakan endotel pembuluh darah yang akan menyebabkan granulosit dan konsitituen plasma memasuki jaringan inflamasi sehingga menyebabkan keparahan penyakit dengan kematian dan kerusakan organ.^{17,23,24}

Sitokin proinflamasi akan menyebabkan neutrofil yang menjadi respon alergi yang pertama oleh *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) akan mudah mengadakan adhesi. Neutrofil yang mengikat endotel akan mengeluarkan lisosom yang akan menyebabkan dinding endotel lisis, akibatnya endotel terbuka. Neutrofil juga membawa radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria yang mengakibatkan nekrosis sehingga terjadi kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel pembuluh darah sehingga menyebabkan kerusakan multiple organ kelainan ini tetapi tidak disebabkan oleh infeksi melainkan akibat inflamasi yang sistemik dengan sitokin sebagai mediator, kelainan organ multiple disebabkan juga karena thrombosis dan koagulasi dalam pembuluh darah kecil sehingga terjadi syok septik yang berakhir dengan kematian.¹⁷

2.1.5. Manifestasi Klinis

Gejala sepsis biasanya tidak spesifik ,karena biasanya didahului oleh tanda-tanda sepsis non spesifik yang meliputi demam, menggigil dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, takikardi, takipnu, gelisah atau kebingungan merupak bentuk abnormalitas fisiologi yang paling sering ditemukan pada penderita sepsis.^{2,17} Dimana infeksi didapati factor predisposisi infeksi, bukti infeksi yang sedang berlangsung dan respon inflamasi.Kedua adalah ditemukan tanda disfungsi organ.¹⁵Tempat infeksi yang paling sering: paru, traktus digestifus, tarktus urinarius, kulit, jaringan lunak dan saraf pusat.¹⁷

Bayi dengan sepsis awitan dini harus dilakukan pemeriksaan kultur darah,kultur cairan serebrospinal (CSS), apusan Gram, hitung sel, kadar protein dan glukosa dari CSS. Bayi baru lahir normal memiliki

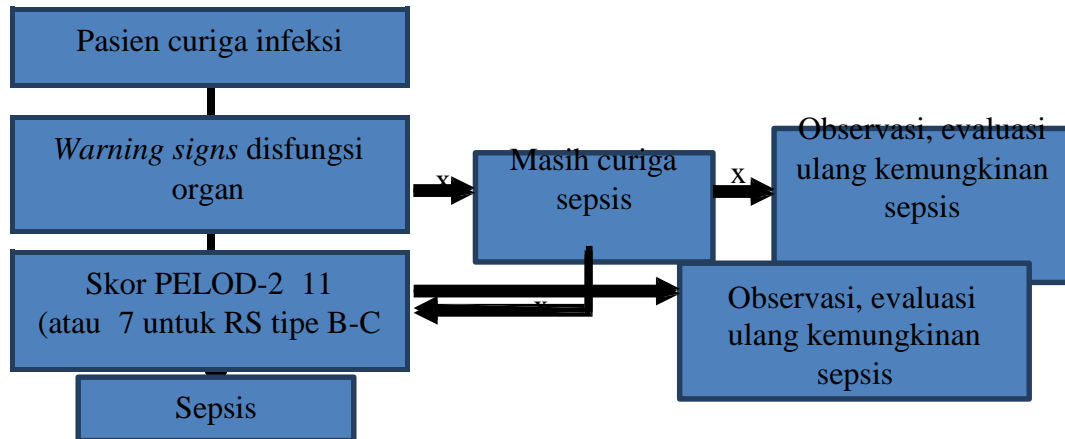
peningkatan kandungan protein CSS (100 sampai 150 mg/dl) dan memiliki 25 sampai 30/mm³ sel darah putih (rerata 9/mm³) dengan 75 % limfosit dalam keadaan tanpa infeksi.^{6,21}

Pada sepsis juga ditemukan respon inflamasi yang sistemik atau SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dimana dapat ditegakkan bila memenuhi 2 kriteria yaitu : frekuensi jantung yang abnormal, takipnu, suhu naik atau turun , hitung jumlah leukosit abnormal dengan salah satu dari kedua kriteria tersebut harus terdapat suhu yang abnormal atau hitung jumlah leukosit yang abnormal.²⁷ Suhu bisa meningkat dan menurun (suhu rektal >38,5°C atau <35°C), dimana peningkatan suhu 1°C dapat meningkatkan denyut nadi sampai 10%.²⁸ Denyut nadi >150 kali/menit dan frekuensi penapasan >50 kali permenit dapat meningkatkan mortalitas.²⁹

Tanda klinis lainnya pada penderita sepsis meliputi penurunan tonus, penurunan aktifitas fisik dan status mental, kulit pucat dan berwarna keabuabuan, waktu pengisian kapiler memanjang, hisapa Air Susu Ibu (ASI) yang buruk, hipoksemia, kerusakan multi organ dan peningkatan kadar laktat. Abnormalitas hemodinamik yang spesifik seperti takikardi atau bradikardi (3%), hipotensi dengan waktu pengisian kapiler <3 detik (5%), normotensi dengan waktu pengisian kapiler >3 detik (7%), hipotensi dengan waktu pengisian kapiler >3 detik (33%) dapat meningkatkan mortalitas.^{6,30}

2.1.6. Penegakan Diagnosa

Hingga saat ini belum ada sistem diagnosis standar untuk sepsis pada anak secara global. Di Indonesia sesuai rekomendasi IDAI, penilaian disfungsi organ dalam mendiagnosis sepsis dilakukan dengan sistem PELOD-2 (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2*). Diagnosis sepsis dapat ditegakkan bila di temukan Infeksi (factor predisposisi infeksi, bukti infeksi yang sedang berlangsung, dan respon inflamasi) dan tanda disfungsi organ.³¹



Bagan 2.1 Alur penegakan diagnosis sepsis³¹

Biomarker yang biasanya digunakan untuk penegakan sepsis pada neonatus adalah pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio neutrofil limfosit, *shift to the left*), laju endap darah (LED), kelebihan atau kekurangan basa, laktat, prokalsitonin, CRP, dan interleukin-6 (IL-6). Diagnosis sepsis dapat ditegakkan melalui pembuktian adanya mikroorganisme dalam aliran darah yang di dapat dari pemeriksaan apus Gram, hasil kultur tersebut merupakan baku emas dalam mendiagnosis sepsis.¹⁵

Tabel 2.1 Penanda Biologis Infeksi¹⁵

| Penanda Biologis | Kegunaan | Keterbatasan | Cut-off | Validitas |
|------------------|------------------------------------|--|--|---|
| Leukosit | Diagnosis untuk infeksi dan sepsis | Tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi | 0 hr-1 mmg : 34.000/mm ³ 1mmg- 1 bln : >19.500 atau 5.000/mm ³ 1 bln-1 thn : atau < 5.000/mm ³ 2-5 thn : <15.500 atau <6000/mm ³ | > Sensitivitas :57,6% Spesifikasi :53,5% PPV :55,2% NPV: 55,7% |

| | | | | |
|--------------------------|--|---|---|---|
| | | | 6-12 thn : >13.500 atau < 4.500/mm ³ 13-18 thn: <11.000 atau <4.500/mm ³ <1300/ μ l | |
| Limfosit | Limfopenia | Dapat menunjukkan diagnosis bakteremia | Dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis atau malnutrisi | Sensitivitas: 73,9% Spesifitas: 57,6% PPV: 63,6% NPV: 68,8% |
| Rasio neutrofil limfosit | Peningkatan rasio menunjukkan diagnosis bakteremia | Dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi | >10 | Sensitivitas :77,2% Spesifitas: 63,0% PPV: 67,6% NPV : 73,4% |
| C-reactive protein (CRP) | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis untuk infeksi dan sepsis • Menentukan derajat keparah infeksi | Kinetik lambat, tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi (meningkat pada keadaan inflamasi) | 1,56-110 mg/L | |
| Prokalsiton (PCT) | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis dini sepsis • Faktor prognostic | Dapat meningkat pada penyakit non-infeksi | 0,3-8,05 μ g/ml | |

| | | | | |
|----------|--|---|---|----------|
| | (indicator perbaikan sepsis) | trauma berat, pasca henti jantung, | | |
| | • Menentukan pemberian antibiotika | pembedahan, karsinoma tiroid medular, penyakit autoimun | | |
| PCT+C RP | Membedakan infeksi bakteri, virus, dan jamur | Belum ada penelitian klinis | Bakteri: >10mg/L; $\mu\text{g/ml}$ Jamur: CRP 10-100 mg/L PCT 0,3-2 $\mu\text{g/ml}$ Virus: CRP <10 mg/L ; PCT <2 $\mu\text{g/ml}$ | CRP >0,3 |

Secara klinis bahwa inflamasi tidak selalu disebabkan oleh infeksi.

Beberapa respon klinis inflamasi terdiri dari:³¹

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

2.1.7. Pemeriksaan Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio neutrofil limfosit adalah suatu pengukuran yang bertujuan menilai inflamasi sistemik yang terjadi pada tubuh dan telah digunakan sebagai pedoman dalam memberikan prognosis pada pneumonia komunitas, penyakit jantung iskemik dan kanker.⁷Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan suatu biomarker yang sederhana dari proses inflamasi dan mudah dihitung, hasilnya juga dapat dengan cepat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin sehingga di unit gawat darurat dapat dilakukan identifikasi pasien dengan resiko mengalami sepsis, selain itu juga dapat berguna untuk mengetahui tingkat keparahan dari kerusakan yang timbul akibat infeksi sehingga pemberian antibiotik dapat dengan tepat pada waktunya. RNL juga telah diberikan dapat memprediksi pasien sepsis dibandingkan pemeriksaan lainnya.³²RNL merupakan juga suatu biomarker yang langsung dapat diketahui berdasarkan hasil pengukuran darah rutin, yang didapat melalui pembagian neutrofil dan limfosit pada darah tepi. Sampai saat ini RNL merupakan suatu prediktor pada pasien kanker dan pasien dengan penyakit kardiovaskular, namun belum ada bukti yang menyatakan adanya hubungan RNL dengan prognosis pasien yang menderita sepsis.^{3,4}

Pada pasien sepsis parameter dan sistem penilaian Rasio neutrofil limfosit.(RNL) berguna untuk menegakkan diagnosis dan dapat diandalkan dalam memperkirakan luaran dan memantau perbaikan.³³

Untuk mendapatkan nilai dari rasio neutrofil limfosit diperlukan sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena, yang kemudian darah dimasukkan kedalam tabung EDTA, setelah itu disentrifugasikan dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit dan plasma dibekukan dengan suhu -80°C sampai dianalisis. Hitung darah lengkap ditentukan dengan menggunakan *Beckman Coulter LH-750 Hematology Analyzer*.⁴

2.1.8. Penatalaksanaan

Dengan menemukan gejala sepsis pada neonatus, apabila dari anamnesis diketahui terdapat kemungkinan infeksi antenatal atau infeksi maka harus segera di berikan tindakan.²⁹Setelah diagnosis ditegakkan penderita harus diberi antibiotic inisial. Antibiotik yang dipilih harus mempunyai sektrum luas yang diperkirakan bisa mengatasi Gram-positif atau negatif yang paling sering menyebabkan sepsis.³⁰

a. Pengendalian infeksi

Bila telah didapatkan hasil biakan dan uji kepekaan, jenis antibiotik dapat dirubah atau dipertahankan sesuai dengan hasil tersebut atau dengan adanya respon klinis.

Pada fase inisial antibiotik yang diberikan dapat berupa:³⁰

- Ampisilin (200 mg/kgBB/hari/i.v dalam 4 dosis) di kombinasikan dengan aminoglikosida (garamisin 5-7 mg/kgBB/hari/i.v atau amikasin 15-20 mg/kgBB/hari/iv atau netilmisin 5-6 mg/kgBB/hari/i.v dalam 2 dosis).

Catatan : pada keadaan syok septik pemantauan kadar aminoglikosida harus dilakukan dengan ketat, karena pada syok septik sering disertai dengan gangguan fungsi ginjal.

- Kombinasi lain adalah ampisilin dengan dosis di atas dengan sefotaksim 100 mg/kgBB/hari/i.v dalam 3 dosis.
- Kombinasi kedua lebih disukai bila penderita mampu atau bila tidak tersedia fasilitas pengukuran kadar aminoglikosida atau bila ditemukan gangguan fungsi ginjal.
- Bila didapatkan kecurigaan bakteri anaerob sebagai penyebab, misalnya bila ditemukan fokus infeksi di rongga abdomen, di rongga panggul, rongga mulut atau di daerah rectum, maka metrodinazol atau klindamisin dapat diberikan bersama dengan antibiotic lain untuk kuman enterik Gram-negatif.

b. Memperbaiki perfusi jaringan melalui resusitasi cairan, koreksi asam basa dan pemberian farmakoterapi kardiovaskular seperti dopamine dan dobutamin pada keadaan syok septik.

- c. Mempertahankan fungsi respirasi secara efisien, antara lain dengan pemberian oksigen dan mengusahakan agar jalan nafas tetap terbuka. Pada keadaan *shock lung* yang biasanya terjadi di dalam 2 hari setelah *onset* syok, diperlukan peralatan khusus seperti ventilator.
- d. *Renal support* untuk mencegah gagal ginjal akut.
- e. Kortikosteroid
 - Manfaat pemberian kortikosteroid pada syok septik masih kontroversi. Terdapatnya perbedaan dari hasil penelitian mungkin disebabkan belum seragamnya terminologi yang dipakai.
 - Kortikosteroid dinyatakan bermanfaat bila diberikan pada stadium dini sepsis, terapi kortikosteroid harus diberikan bila ditemukan pendarahan glandula adrenal
 - Kortikosteroid yang diberikan dapat berupa metil prednisolone 30 mg/kgBB/dosis/i.v atau deksametason 3mg/kgBB/dosis/i.v
 - Dibeberapa pusat kesehatan, kortikosteroid diberikan pada keadaan syok septik 15-20 menit setelah diagnose ditegakkan dan dapat diulang 4 jam kemudian. Bila tidak memberi respon obat dihentikan.
- f. Obat non konvensional
 - Akhir-akhir ini, sesuai dengan perkembangan pengetahuan mengenai patofisiologi sepsis dan syok septik, telah dicoba berbagai obat seperti pentoksifilin, antibody monoclonal terhadap mediator tertentu seperti anti TNF dan lain sebagainya.
 - Obat ini masih jarang dipakai di bagian Ilmu Kesehatan Anak.

2.1.9. Prognosis

Pada dasarnya prognosis sepsis bergantung kepada seberapa cepat sepsis terdiagnosa serta seberapa cepat penanganan yang diberikan, namun pada umumnya buruk. Luaran pasien sepsis juga sangat bergantung kepada usia, imunitas, penyebab awal infeksi, serta kegagalan organ yang terjadi. Sebagian besar pasien sepsis berakhir juga dengan disfungsi multi organ yang secara progresif berkembang menjadi disfungsi organ lainnya, dan

mengalami kecatatan.³¹ Dari data hasil penelitian lainnya juga diperoleh data bahwa mereka yang selamat dari sepsis cenderung mengalami cacat fisik, psikologis, dan kognitif jangka panjang.³⁴ Sekitar 30-50% pasien sepsis meninggal dan kejadian fatal lebih diakibatkan oleh faktor-faktor seperti usia lanjut, neutropenia, dan penyakit yang sudah ada sebelum daripada akibat infeksi spesifik.² Angka kematian masih cukup tinggi juga terutama pada syok septik. Pada keadaan ini angka kematian berkisar 40-70%, bila telah disertai dengan gagal organ berganda seperti shock lung, gangguan fungsi ginjal kematian dapat mencapai 90-100%.^{30,31}

2.2. Jenis-Jenis Profil Hematologi

a. Neutrofil (Leukosit Polimorfonuklear)

Neutrofil adalah spesialis fagositik, sel-sel ini berfungsi menelan dan menghancurkan bakteri secara intraseluler. Neutrofil juga berperan dalam imunitas dan penyembuhan luka. Dari semua sel darah putih, neutrofil memiliki persentase terbanyak yakni sekitar 62,0%.^{35,36} Neutrofil merupakan 60-70% leukosit yang beredar. Diameter 12-15 μm pada sediaan apus darah dengan inti yang terdiri atas 2-5 lobus yang dihubungkan oleh jembatan inti yang halus.³⁷

Neutrofil dibentuk di sumsum tulang dari stem cell hematopoietic. Setelah meninggalkan sumsum tulang maka neutrofil matur dapat ditemukan dalam sirkulasi darah.^{6,35,36} Faktor kemotaktik antara lain fragmen komplemen C5a, IL-8, dan peptide yang dibentuk oleh bakteri akan menggerakkan neutrofil masuk ke dalam jaringan dan lokasi infeksi. Neutrofil membutuhkan molekul adhesi untuk bergulung dan melekat pada endotel vascular dan melakukan ekstrasvasasi dari pembuluh darah ke tempat infeksi dan kemudian akan melakukan fagositosis dengan menggunakan enzim granular atau melalui aktivitas oksigen radikal, selain itu neutrofil juga mengandung bahan bakterisidal yang dapat membunuh bakteri.⁶

b. Eosinofil

Eosinofil adalah spesialis jenis lain. Peningkatan eosinofil dalam darah (eosinofilia) berkaitan dengan keadaan alergik seperti asma dan dengan infestasi parasit interna seperti cacing. Eosinofil jelas tidak dapat menelan parasit cacing yang berukuran jauh lebih besar tetapi eosinofil dapat melekat ke cacing dan mengeluarkan bahan-bahan yang mematikan.³⁵

c. Basofil

Basofil memiliki struktur dan fungsi cukup mirip dengan *sel mast* yang tidak pernah beredar dalam darah, tetapi tersebar di jaringan ikat di seluruh tubuh. Basofil maupun sel mast menyintesis dan menyimpan histamin dan heparin yang merupakan bahan kimia patogen yang dapat dibebaskan jika terdapat rangsangan yang sesuai. Dimana histamin hal yang penting dalam reaksi alergik dan heparin berfungsi mempercepat pembersihan partikel lemak dari darah setelah kita makan makanan yang berlemak. Setelah dibebaskan ke dalam darah dari sumsum tulang, granulosit biasanya tetap berada dalam darah selama kurang sehari sebelum meninggalkan pembuluh darah untuk masuk ke jaringan.³⁵

d. Monosit

Monosit dapat berkembang menjadi fagosit profesional seperti neutrofil. Sel-sel ini muncul dari sumsum tulang selagi masih belum matang dan beredar hanya satu atau dua hari sebelum menetap di berbagai jaringan di seluruh tubuh. Di tempat barunya monosit akan melanjutkan pematangan dan menjadi sangat besar, berubah menjadi fagosit jaringan besar yang dikenal sebagai makrofag, dimana usia dari makrofag berkisar bulanan hingga tahunan kecuali sel ini hancur lebih dulu selagi menjalankan tugas fagositiknya.³⁵

e. Limfosit

Limfosit berasal dari sel punca hematopoietic melalui sejumlah tahapan yang kemudian menjadi progenitor limfoid dan selanjutnya berkembang menjadi limfosit T, limfosit B dan limfosit *natural killer* (NK).⁶ Limfosit merupakan suatu family leukosit dengan inti berbentuk

sferis.⁶Limfosit memiliki persentase kedua terbanyak setelah neutrofil pada pemeriksaan sel darah putih yakni sekitar 30,0%.^{35,36} Sel B akan menyelesaikan perkembangannya di sumsum tulang, dan sel T berkembang di timus dari prekursor yang berasal dari sumsum tulang.³⁷ Sel T diperlukan untuk imunitas yang diperantarai sel, imunitas untuk patogen intraselular, dan sintesis antibody oleh sel B yang dapat membunuh patogen dengan bantuan komplemen dan memfasilitasi ambilan patogen oleh sel fagositik dan menetralisasi toksin yang disekresikan patogen.⁶

f. Trombosit

Trombosit adalah keping darah yang lepas dari megakariosit dan juga bukan merupakan sel lengkap, tetapi fragmen kecil yang di lepaskan dari tepi luar sel terikat-sumsum tulang yang sangat besar yang di di kenal sebagai megakariosit. Satu megakariosit dapat memproduksi sekitar 1000 trombosit. Trombosit berfungsi selama 10 hari, setelah itu keping darah ini dibersihkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan, terutama yang terdapat di limpa dan hati lalu digantikan oleh trombosit baru yang di bebaskan dari sumsum tulang.³⁵

g. Eritrosit

Eritrosit sering juga disebut sel darah merah (SDM) dimana struktur eritrosit yang fungsi utamanya mengangkut O₂ dalam darah. Tiga sifat anatomik eritrosit.³⁵

1. Sel datar berbentuk cakram bikonkaf mencekung di bagian tengah di kedua sisi dengan garis tengah 8 µm, ketebalan 2 µm di tepi luar dan ketebalan 1 µm di bagian tengah. Dimana bentuk bikonkaf ini menyediakan area permukaan yang lebih luas untuk difusi oksigen dari plasma melewati membran masuk ke eritrosit dibandingkan dengan bentuk sel bulat dengan volume yang sama dan ketipisan sel memungkinkan oksigen untuk berdifusi secara cepat antara bagian-bagian eksterior dan interior sel.
2. Kelenturan membrannya yang mempermudah fungsi transpor SDM. Karena sangat lentur, eritrosit dapat mengalir melalui kapiler

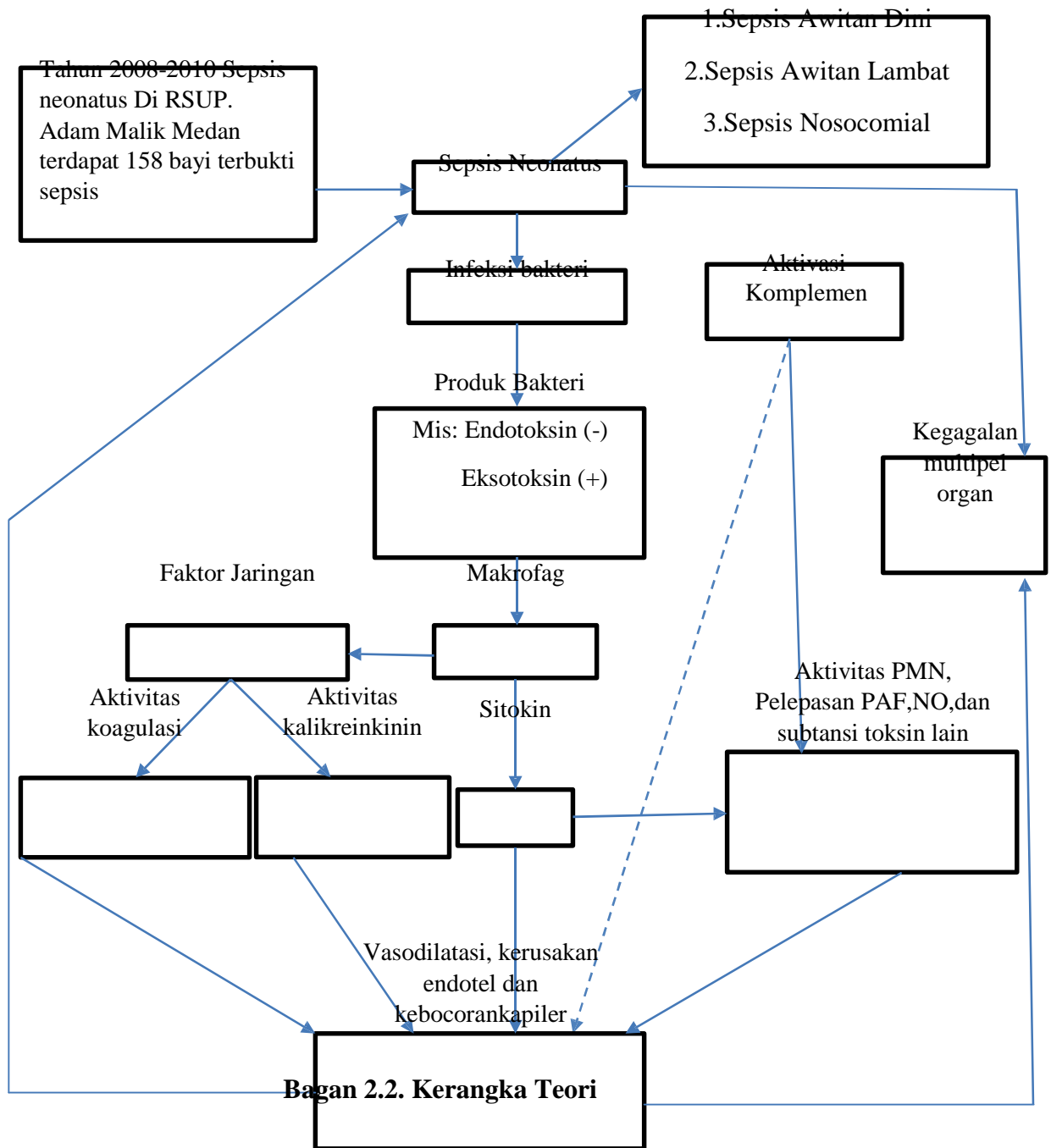
sempit yang berkelok-kelok untuk menyalurkan oksigen di tingkat jaringan tanpa mengalami ruptur proses berlangsung.

3. SDM memiliki hemoglobin didalamnya yang dapat mengangkut oksigen.

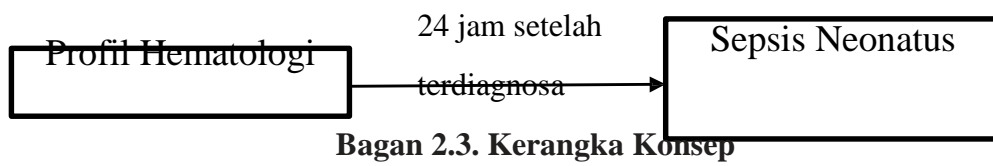
h. Hemoglobin (Hb)

Hemoglobin adalah suatu pigmen yang memiliki kandungan besi dan tampak kemerahan jika sedang berikatan dengan oksigen dan kebiruan jika mengalami deoksigenasi dan hemoglobin hanya ditemukan di SDM. Molekul hemoglobin memiliki dua bagian dimana bagian globin, suatu protein yang terbentuk dari empat rantai polipeptida yang sangat berlipat lipatan dan bagian ke dua gugus hem yang mengandung empat gugus non-protein yang mengandung besi.³⁵

2.3. Kerangka Teori



2.4. Kerangka Konsep



Bagan 2.3. Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini bersifat deskriptif dengan desain *cross-sectional*.

3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian

3.2.1. Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Desember 2019 sampai bulan february 2020.

3.2.2. Tempat penelitian

Lokasi penelitian di lakukan di bagian rekam medik RSUD Dr.Pirngadi Medan.

3.3. Populasi

3.3.1. Populasi Penelitian

Semua pasien neonatus yang di rawat di kota Medan.

3.3.2. Populasi Target

Semua pasien neonatus di RSUD Dr. Pirngadi Medan yang didiagnosa sepsis.

3.3.3. Populasi Terjangkau

Semua pasien neonatus yang dirawat di RSUD Dr. Pirngadi Medan yang didiagnosa sepsis tahun 2017 sampai 2018.

3.4. Sampel

Dalam penelitian ini yang menjadi sampel adalah seluruh pasien anak yang mengalami sepsis dengan data pemeriksaan hematologi yang tercatat di RSUD Dr.Pirngadi Medan.

3.4.1. Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dengan *total sampling*.

3.4.2. Kriteria Inklusi

Neonatus yang terkena sepsis setelah 24 jam terdiagnosa. Pasien sepsis yang memenuhi 2 kriteria dari SIRS (*Systemic Inflammatory Respon Syndrom*) dengan frekuensi jantung yang abnormal, takipnue, suhu naik atau tidak, hitung jumlah leukosit abnormal dengan salah satu dari kedua kriteria tersebut harus terdapat suhu yang abnormal atau jumlah leukosit yang abnormal dan data rekam medik yang diagnosa akhir pasti sepsis neonatus dan data rekam medis yang lengkap.

3.4.3. Kriteria ekslusi

Pasien sepsis neonatus yang lewat dari 24 jam dan pasien sepsis yang tercatat dalam rujukan.

3.5. Cara Kerja

1. Peneliti meminta surat persetujuan penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.
2. Peneliti membawa surat persetujuan ke bidang penelitian RSUD Dr.Pirngadi Medan.
3. Peneliti melakukan survey awal pada bidang rekam medik.
4. Peneliti Memeriksa kelengkapan data rekam medik.
5. Peneliti mengambil dan memasukkan data rekam medik sesuai variable yang diteliti ke table distribusi.
6. Peneliti mengambil dan melakukan pembahsan terhadap data rekam medik yag diperoleh.

3.6. Identifikasi Variabel

Variabel bebas: Profil hematologi

Variabel terikat: Sepsis Neonatus

3.7. Defenisi Operasional

| Variabel | Definisi | Hasil Ukur | Skala Ukur | Cara Pengk uran | Alat Ukur |
|-----------|--|---|---------------|-----------------------|----------------|
| Eritrosit | Sel darah merah yang berfungsi untuk mengangkut O ₂ dan CO ₂ (terutama O ₂) | 4,00- 5.40 × 10 ⁶ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |
| Leukosit | Sel darah putih yang dapat bergerak pada sistem pertahanan tubuh ketika benda asing masuk dan tidak memiliki hemoglobin. | 4,0- 11,0 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |
| Neutrofil | Spesialis fagositik yang menelan dan menghancurkan bakteri secara intraseluler. | 5,0- 7,0 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |
| Eosinofil | Spesialis jenis lain yang berkaitan dengan keadaan alergik dan infestasi parasit interna | 0,00- 0,50 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |

| | | | | | |
|-----------|---|---|---------|-----------|-------------|
| Basofil | Sel yang cukup mirip dengan sel mast, yang pernah beredar dalam darah, tetapi tersebar di jaringan ikat di seluruh tubuh. | 0,0- 0,10 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |
| Monosit | Sel yang muncul dari sumsum tulang lalu berkembang menjadi fagosit profesional seperti neutrofil. | 0,10- 0,80 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |
| Limfosit | Berperan membentuk pertahanan imun terhadap sasaran-sasaran mereka. Terdapat dua limfosit. Limfosit B dan Limfosit T | 1,0- 4,0 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |
| Trombosit | Keping darah yang terlepas dari megakariosit yang terbungkus dalam membran plasma yang berfungsi sebagai | 150- 400 × 10 ³ / ul | Numerik | Observasi | Rekam Medis |

| | | | | | |
|--------------------|---|--------------|---------|---------------|----------------|
| | pembekuan darah. | | | | |
| Hemoglo bin | Hanya di temukan di sel darah merah yang memiliki L kandungan besi sehingga tampak kemerahan jika berikatan dengan O ₂ dan kebiruan jika mengalami deoksigenasi. | 12- 16g/d | Numerik | Observ asi | Rekam Medis |
| Sepsis Neonatus | Anak yang memenuhi 2 kriteria dari SIRS (<i>Systemic Inflammatory Respon Syndrom</i>) dan pemeriksaan kultur darah (+) dan diperkuat dengan hasil pemeriksaan prokalsiton (PCT). | | | | |

3.8. Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan adalah data sekunder yang diambil dari bagian rekam medik di RSUD Pirngadi Kota Medan berdasarkan kunjungan pasien pada 01 Januari 2017 sampai 31 Desember 2018.

3.9. Analisis Data

Dalam penelitian ini data dianalisis dengan menggunakan analisis deksriptif yang disajikan dalam bentuk narasi, table dan distribusi frekuensi. Data diolah menggunakan perangkat lunak komputer sehingga diperoleh tujuan penelitian yaitu gambaran profil hematologi, gambaran karakteristik berdasarkan jenis kelamin, berat badan lahir, dan cara persalinan pada pasien anak yang mengalami sepsis di RSUD Dr.Pirngadi Medan.