

618.92
POE
n e 1



RASIO NEUTROFIL MUDA DAN NEUTROFIL TOTAL UNTUK DETEKSI DINI SEPSIS NEONATUS

IGNATIUS ADI POERWANTO

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Dokter Spesialis Anak,
Program Pendidikan Dokter Spesialis - 1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2001**

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan
Dokter Spesialis Anak

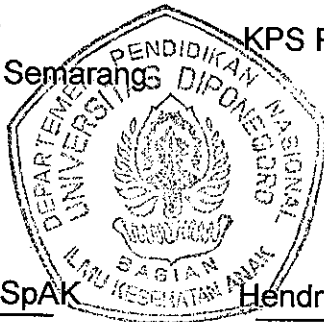
**HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

Disetujui untuk diajukan


Semarang, 2 Juni 2001

Ketua Bagian IKA FK UNDIP /
SMF Kesehatan ANAK RSDK Semarang

KPS PPDS-1 IKA FK UNDIP




Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpAK


Hendriani Selina, dr, MARS, SpA

NIP 130 354 868

NIP 140 090 543

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN :

Rasio neutrofil muda dan neutrofil total untuk deteksi dini sepsis neonatus

2. RUANG LINGKUP :

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang

3. PELAKSANA PENELITIAN

- a. Nama : Ignatius Adi Poerwanto, dr
b. NIP : 140 322 779
c. Pangkat/Golongan : Penata Muda / III A
d. Jabatan : Peserta PPDS-1 Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang
e. Tempat Penelitian : Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dokter kariadi Semarang

4. Pembimbing Penelitian : Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpAK
Prof. Dr. Ag. Soemantri, dr, SpAK

5. Lama Penelitian : 14 bulan

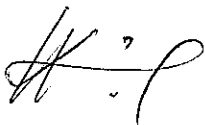
6. Biaya Penelitian : Rp 4. 000.000,-

7. Sumber Biaya : Atas biaya sendiri

Semarang, 2 Juni 2001

Disetujui oleh Tim Pembimbing

Peneliti



Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpAK

NIP 130 354 868



Prof. DR. Ag Soemantri, dr, SpAK

NIP 130 237 480



I. Adi Poerwanto, dr

NIP : 140 322 779

KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu persyaratan dan merupakan tugas akhir dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, maka setiap peserta program harus melakukan penelitian.

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan mengambil judul “ **Rasio neutrofil muda dan neutrofil total untuk deteksi dini sepsis neonatus**”

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah rasio sel muda dan total neutrofil dapat dipakai untuk mendeteksi dini sepsis pada neonatus. Penelitian ini merupakan penelitian sederhana yang dapat diaplikasikan pada rumah sakit dengan sarana pelayanan terbatas.

Dengan selesainya penelitian dan penulisan ini kami mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK dan Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpAK sebagai pembimbing penelitian ini, dr. Sidhartani Z, Msc, SpAK yang telah memberikan dukungan dan konsultasi statistik, juga kepada dr. JC. Susanto, SpAK yang memberi dorongan sehingga dapat terselesaikannya penulisan laporan penelitian ini, .

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada pada guru besar kami Prof. Moeljono ST, SpAK, Prof. DR. I. Sudigbia, SpAK, Prof. DR. Lydia Kosnadi, SpAK, Prof. dr. Hardiman S, SpAK, Prof. Dr. dr. Haryono S, SpAK yang telah memberikan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAK, Dekan Fakultas Kedokteran universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan spesialis-I di Bagian Ilmu kesehatan Anak.

Demikian pula ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Gatot Suharto, Mkes selaku Direktur Rumah Sakit umum Pusat Dr. Kariadi Semarang dan dr. Anityo Muchtar, SpPD serta dr. H. Sulaiman, Mkes, SpA selaku Direktur Rumah Sakit umum Pusat Dr. Kariadi sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan mengikuti pendidikan di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Kepala bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Dr, dr. Harsoyo Notoatmodjo DTM&H, SpAK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro sebelumnya, kepada dr. Hendriani Selina, MARS, SpA selaku Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak yang telah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak.

Juga kami sampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh staf pengajar, supervisor Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah banyak memberikan pengetahuan, bimbingan yang penting sebagai bekal untuk pengabdian dimasa yang akan datang.

Kepada semua sejawat residen, paramedis dan karyawan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak kami ucapkan banyak terima kasih atas kerjasamanya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas-tugas pendidikan.

Kepada istriku tercinta Milka Tiranda yang telah mendampingi dan memberikan dorongan hingga selesainya laporan penelitian ini, juga untuk kedua anakku terkasih Cornelia Adika Putri dan Gregorius Randi Ardanto yang senantiasa memberikan inspirasi dan menggugah semangat untuk terselesaikannya laporan ini, juga kepada kedua orangtua serta adik-adik yang senantiasa memberikan semangat penulis ucapkan terimakasih yang tak terhingga.

Akhir kata peneliti merasa bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran akan kami terima dengan segala senang hati demi perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan berkat dan rahmat Nya kepada kita semua.

Semarang, 2 Juni 2001

Penulis

DAFTAR ISI

	halaman
Lembar Pengesahan	i
Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar	viii
Abstrak	ix
 BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Definisi sepsis	5
B. Etiologi	6
C. Faktor predisposisi	7
D. Patogenesis	7
E. Hemopoiesis pada neonatus	10
F. Perubahan sel-sel neutrofil darah pada infeksi bakteri	11
G. Manifestasi klinik	12
H. Diagnosis	13
I. Kerangka teori	14

J. Kerangka konsep penelitian	15
K. Hipotesis	15
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Jenis penelitian	16
B. Rancangan penelitian	16
C. Waktu dan tempat penelitian	16
D. Definisi operasional	17
E. Populasi penelitian	17
F. Besar sampel	18
G. Pengumpulan data	18
H. Analisis data	19
I. Etika penelitian	19
BAB IV. HASIL PENELITIAN	20
BAB V. PEMBAHASAN	27
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	33
Daftar Pustaka	34
IAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 1. Perbandingan rerata berat lahir neonatus sepsis dan tidak sepsis	20
Tabel 2. Sebaran penderita berdasarkan jenis kelamin	20
Tabel 3. Lama ketuban pecah pada neonatus sepsis dan tidak sepsis	22
Tabel 4. Warna air ketuban pada neonatus sepsis dan tidak sepsis	22
Tabel 5. Nilai APGAR menit pertama pada kelompok sepsis dan tidak sepsis	23
Tabel 6. Sebaran cara lahir pada neonatus sepsis dan tidak sepsis	23
Tabel 7. Rerata jumlah trombosit pada kelompok sepsis dan tidak sepsis..	24
Tabel 8. Rerata jumlah lekosit pada sepsis dan tidak sepsis	24
Tabel 9. Rerata rasio IT pada kelompok sepsis dan tidak sepsis	25
Tabel 10. Uji T terhadap berat lahir, jumlah lekosit, jumlah trombosit dan rasio IT	25

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 1. Hasil biakan darah	21
Gambar 2. Kurva ROC	26

RASIO NEUTROFIL MUDA DAN NEUTROFIL TOTAL UNTUK DETEKSI DINI SEPSIS NEONATUS

Adi Poerwanto, Kamilah Budhi Rahardjani, AG Soemantri

Abstrak

Gejala sepsis pada neonatus merupakan masalah karena sering tidak spesifik dan dapat menyerupai keadaan lain yang bukan infeksi. Diperlukan metode lain untuk diagnosis dini sepsis pada neonatus agar dapat segera diberikan pengobatan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan cara yang mudah, murah dan cepat guna mendeteksi sepsis bakterial agar dapat segera diberikan pengelolaan yang tepat.

Metode yang digunakan adalah uji diagnostik untuk menentukan titik potong rasio neutrofil muda dan neutrofil total (rasio IT) untuk deteksi dini sepsis bakterial pada neonatus.

Subyek adalah neonatus di Bangsal Bayi Risiko Tinggi RSDK Semarang yang dirawat antara bulan Mei 1999 sampai dengan bulan Juli 2000 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu neonatus cukup bulan dan berat lahir lebih atau sama dengan 2500 gram

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata nilai rasio IT pada neonatus sepsis $0,15 \pm 0,03$ (mean \pm SD) dan pada neonatus tidak sepsis $0,10 \pm 0,03$. Dengan uji *t* rerata rasio IT antara neonatus sepsis dan tidak sepsis berbeda bermakna ($p=0,00$). Dengan kurva ROC didapatkan angka 0,125 (sensitivitas 81,6%, spesifisitas 83,9%) untuk deteksi dini sepsis bakterial pada neonatus.

Kesimpulan : rasio IT dapat digunakan untuk deteksi dini sepsis bakterial pada neonatus.

Kata kunci : neonatus, sepsis bakterial, rasio IT, deteksi dini

IMMATURE AND TOTAL NEUTROPHIL RATIO AS AN EARLY DETECTION OF NEONATAL SEPSIS

Adi Poerwanto, Kamilah Budhi Rahardjani, AG Soemantri

Abstract

Neonatal sepsis is still a major problem because it's clinical feature is not specific. The **objective** of this study is to determine a simple, affordable and faster diagnostic tool as an early detection of neonatal sepsis so that early treatment could be given.

Design of this study is a diagnostic test to determine the cut off point of the immature and total neutrophil ratio (IT ratio) as an early detection of neonatal bacterial sepsis.

Subject of this study were neonates in high risk baby ward Kariadi Hospital Semarang between May 1999 until July 2000 that fulfill the inclusion criteria : term baby, birth weight \geq 2500 gram.

Result of this study showed that the mean IT ratio of the neonatal sepsis was 0,15 \pm 0,03 and mean IT ratio of neonates without sepsis was 0,10 \pm 0,03. *T* test analysis revealed that IT ratio differ significantly ($p=0,00$) between sepsis and non-sepsis. ROC curve showed that IT ratio 0,125 (sensitivity 81,6%, specificity 83,9%) is the best value to detect early neonatal bacterial sepsis.

Conclusion of this study : IT ratio can be used to detect earlier neonatal bacterial sepsis.

Key word : neonates, bacterial sepsis, IT ratio, early detection

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Infeksi masih merupakan problem utama pada neonatus di negara berkembang, karena mortalitas dan morbiditas yang masih tinggi, terutama bila infeksi ini berkembang menjadi sepsis ^(1,2).

Angka kematian bayi (AKB) di Indonesia menunjukkan kecenderungan menurun dari tahun ke tahun. Pada tahun 1980 - 1990 (10 tahun) penurunan AKB rata-rata pertahun adalah 4,1% yaitu 109 per 1000 kelahiran hidup pada tahun 1976 menjadi 71 per 1000 kelahiran hidup pada tahun 1986 ^(2,3,4). Pada Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1986, gangguan perinatal termasuk infeksi neonatus menempati urutan kedua penyebab kematian bayi, sedangkan pada SKRT tahun 1992 gangguan perinatal menempati urutan ke lima ⁽⁴⁾. Pada tahun 1997 angka kematian bayi menjadi 52 per 1000 kelahiran hidup, dimana angka kematian neonatal 25 per 1000 kelahiran hidup dan angka kematian neonatal dini (0-7 hari) 15 per 1000 kelahiran hidup ^(2,3,4).

Penting diperhatikan faktor predisposisi terjadinya infeksi, dari anamnesis yang teliti yaitu : persalinan kurang bulan, kulit ketuban pecah dini, riwayat bakteremia dan sepsis pada ibu atau chorioamnionitis, asfiksia yang berakibat hipoksia dan asidosis yang dapat menekan fungsi imunitas seluler, prosedur atau tindakan intrapartum atau post partum seperti partus tindakan atau tindakan pada bayi seperti kateterisasi umbilikal, pemasangan pipa endotrakeal ^(2,5).

Infeksi pada neonatus masih merupakan masalah besar oleh karena mekanisme pertahanan tubuh neonatus yang belum sempurna, diantaranya

jumlah cadangan neutrofil dalam sumsum tulang terbatas, penurunan imunitas seluler, penurunan aktivitas sel darah putih, akibat menurunnya fagositosis dan gangguan fungsi kemotaksis, kemampuan membentuk antibodi terhadap antigen bakteri belum sempurna, dan defisiensi sistem komplemen ^(5,6).

Gejala klinik yang sering dijumpai : letargi, malas minum, kejang, hipotoni, hipotermi atau hipertermi, sindrom kesulitan bernapas, apneu, sianosis, muntah, perut kembung, diare, pembesaran hepar dan atau pembesaran limpa, ikterus, sklerema ^(2,5). Namun tanda-tanda awal sepsis neonatus seringkali sangat minimal dan menyerupai keadaan lain yang bukan sepsis ⁽⁷⁾. Oleh karena itu bila ada kecurigaan sepsis pengobatan harus segera dimulai tanpa menunggu hasil pemeriksaan laboratorium seperti biakan darah dengan uji sensitivitas yang memakan waktu lama, karena keterlambatan pengobatan dapat berakibat disfungsi multi organ yang cepat memperburuk keadaan neonatus ⁽⁸⁾.

Menurut WHO sekitar 70-80% kematian neonatus dapat dihindari apabila penanganan awal dilaksanakan dengan cepat dan tepat ⁽⁹⁾.

Deteksi dini sepsis pada neonatus sangat penting dalam pengelolaan penderita, untuk hal tersebut diperlukan metode yang dapat dilakukan secara cepat, sederhana dan murah.

Pada masa lalu diagnosis penyakit ditegakkan semata-mata dengan pemeriksaan klinis, yang banyak menyebabkan kesalahan diagnosis. Kemudian berkembang berbagai pemeriksaan penunjang atau uji diagnostik, mulai dari pemeriksaan laboratorium sederhana sampai yang canggih. Uji diagnostik yang ideal jarang sekali ditemukan, yaitu uji yang memberikan hasil positif pada semua subyek yang sakit dan memberikan hasil negatif pada subyek yang sehat ⁽¹⁰⁾.

Pemeriksaan sediaan darah hapus merupakan suatu pemeriksaan laboratorium yang murah dan dapat dikerjakan pada sarana pelayanan kesehatan primer. Dari pemeriksaan sediaan darah hapus tersebut dapat ditentukan rasio sel neutrofil muda dan neutrofil total. Pada keadaan infeksi atau sepsis akan terjadi peningkatan rasio neutrofil muda dan neutrofil total ⁽¹¹⁾.

B. Perumusan Masalah :

Apakah rasio neutrofil muda dan neutrofil total dapat dipakai untuk deteksi dini sepsis pada neonatus.

C. Tujuan Penelitian :

Mendapatkan cara yang mudah, murah dan cepat untuk mendeteksi neonatus sepsis pada sarana kesehatan dengan fasilitas terbatas, untuk segera memberikan terapi yang tepat.

Mencegah dampak buruk sepsis neonatus pada proses tumbuh kembang akibat keterlambatan pengobatan.

D. Manfaat Penelitian :

Pendidikan (Ilmu Pengetahuan)

Mendapatkan suatu rasio neutrofil muda dan neutrofil total untuk menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus dengan sensitivitas yang cukup tinggi sehingga tidak ada kasus sepsis yang tidak terdiagnosis atau terlambat terdiagnosis

Penelitian :

- Menentukan *cut off point* rasio neutrofil muda dan neutrofil total sebagai salah satu cara deteksi dini sepsis pada neonatus

Pelayanan kesehatan :

- Memberikan terapi yang tepat dan mencegah keterlambatan pengobatan
- Menurunkan biaya pemeriksaan yang harus dikeluarkan penderita
- Dapat dikerjakan di sarana pelayanan kesehatan dengan fasilitas terbatas

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI SEPSIS

Sepsis pada neonatus merupakan sindrom klinis yang ditunjukkan dengan adanya tanda-tanda respon inflamasi sistemik dan bukti infeksi pada bulan pertama kehidupannya ^(12,13,14).

Sepsis neonatus dibagi menjadi 'early onset' (sepsis awitan dini) dan 'late onset' (sepsis awitan lambat) ⁽¹⁴⁾. Early onset terjadi pada minggu pertama kehidupan dengan gambaran klinis yang cepat memburuk. Biasanya dapat ditemukan adanya riwayat ketuban pecah dini, demam pada ibu, dan organisme yang ditemukan berasal dari jalan lahir selama proses persalinan ⁽⁷⁾. Early onset sepsis terutama disebabkan oleh group *B streptococcus* dan *E.coli*, dapat juga disebabkan oleh *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, dan *Enterococcus* ⁽¹⁵⁾. Angka kematian sepsis awitan dini cukup tinggi berkisar antara 15-50% ⁽⁷⁾.

Late onset terjadi pada umur lebih 7 hari, dapat sebagai akibat infeksi nosokomial ^(16,17). Late onset sepsis biasanya disebabkan oleh *Staphylococcus* yang merupakan infeksi nosokomial. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) telah menjadi tantangan besar dalam pengelolaan neonatus pada beberapa tahun terakhir. Organisme tersebut resisten terhadap sebagian besar antibiotika *anti-staphylococcus* kecuali vancomycin ⁽⁵⁾. Lokasi tersering yang menjadi penyebab infeksi nosokomial adalah tempat insersi selang infus, paru, dan saluran cerna ⁽¹⁸⁾. Angka kematian sepsis awitan lambat biasanya lebih rendah dibandingkan dengan sepsis awitan dini yaitu sekitar 10-20% ⁽⁷⁾.

Angka kejadian sepsis neonatal dilaporkan 1-8 kasus tiap 1000 kelahiran hidup^(14,16,19) dan 1 diantara 250 bayi prematur⁽²⁰⁾

B. ETIOLOGI

Bakteri, virus dan jamur dapat merupakan penyebab sepsis, tetapi sebagian besar disebabkan oleh kuman-kuman gram negatif⁽²⁰⁾. Pada beberapa dekade terakhir organisme penyebab sepsis neonatus berubah-ubah dan berbeda-beda pada tiap negara. Di Amerika pada tahun 1930 sampai 1940 penyebab terbanyak sepsis pada neonatus adalah *group A beta-hemolytic streptococcus*, kemudian antara tahun 1940 sampai 1950 penyebab terbanyak adalah organisme *coliform*. Pada awal tahun 1950-an sampai tahun 1960 penyebab terbanyak sepsis neonatus berubah menjadi *coagulase-positif Staphylococcus aureus*, dan pada dua dekade terakhir organisme yang paling banyak ditemukan pada sepsis neonatus adalah *group B beta-hemolytic streptococcus* dan kuman-kuman *coliform* terutama *Escherichia coli*. Akhir-akhir ini *group D streptococcus*, *H. influenzae*, *Klebsiella* dan *Enterobacter* mulai banyak ditemukan^(19,20).

Early onset sepsis terutama disebabkan oleh *group B streptococcus* dan *E.coli*, dapat juga disebabkan oleh *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, dan *Enterococcus*⁽¹⁵⁾.

Mikro-organisme penyebab *late onset sepsis* bervariasi, tetapi seringkali akibat infeksi nosokomial, yang sebagian besar adalah bakteri gram negatif misalnya *E.coli*, *Pseudomonas* dan *Enterobacter*⁽⁹⁾, juga *Staphylococcus aureus*, *S epidermidis*^(9,20).

C. Faktor predisposisi

Beberapa faktor yang berperan terhadap kerentanan infeksi pada bayi cukup bulan adalah ⁽²⁾ :

- Imaturitas sistem imunologi
- Mikroorganisme pada saluran genital ibu
- Faktor peripartum : trauma, prosedur obstetrik
- Tempat kolonisasi dan invasi : umbilikus, mukosa, kulit dan mata
- Organisme post natal akibat *over crowding, understaffing*.

D. PATOGENESIS

Neonatus rentan terhadap infeksi bakteri karena kemampuan untuk melokalisir infeksi sangat terbatas sehingga mudah terjadi penyebaran sistemik ⁽⁶⁾.

Infeksi pada neonatus dapat terjadi antenatal, intranatal dan pascanatal. Infeksi antenatal pada umumnya disebabkan oleh mikro-organisme yang berasal dari ibu, sedang infeksi pascanatal pada umumnya berasal dari luar ibu ^(20,21,22).

1. Infeksi antenatal

Infeksi antenatal pada umumnya infeksi transplasenta; kuman berasal dari ibu, kemudian melewati plasenta dan umbilikus masuk ke dalam tubuh bayi melalui sirkulasi bayi. Kuman penyebab pada umumnya virus seperti virus rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus koksaki yang sering kali bersifat teratogenik. Selain itu dapat disebabkan oleh virus lain seperti virus hepatitis, influenza dan parotitis. Infeksi bakteri antenatal antara lain oleh **group B**

Streptococcus. Penyakit lain yang dapat terjadi antenatal adalah toksoplasmosis, malaria, tuberkulosis dan sifilis ^(9,23).

2. Infeksi intranatal

Infeksi intranatal pada umumnya merupakan infeksi ascendens yaitu infeksi yang berasal dari vagina dan serviks ⁽⁹⁾. Selama kehamilan sampai pecahnya kulit ketuban, janin terlindung dari berbagai organisme ⁽²³⁾. Karena ketuban pecah dini maka kuman dari serviks dan vagina menjalar ke atas, menyebabkan korionitis dan amnionitis, melalui umbilikus dan akhirnya ke bayi. Keadaan ini juga terjadi pada ketuban yang masih utuh. Selain itu cairan amnion yang terinfeksi masuk traktus respiratorius dan traktus digestivus janin sehingga menyebabkan infeksi ⁽¹⁵⁾.

Infeksi melalui jalan lahir ialah infeksi yang terjadi pada janin pada saat melewati jalan lahir melalui kulit bayi atau tempat masuk lain. Pada umumnya infeksi ini adalah akibat kuman gram negatif misalnya *E.coli* atau *group B streptococcus*, juga dapat disebabkan oleh kandida ⁽¹⁵⁾. *E. coli* merupakan organisme yang banyak terdapat pada jalan lahir maternal, sehingga neonatus terpapar organisme tersebut pada saat atau segera setelah persalinan. *E. coli* berperan terhadap terjadinya sepsis awitan dini tetapi dapat juga menjadi penyebab sepsis awitan lambat ⁽⁷⁾.

3. Infeksi pascanatal

Infeksi pascanatal pada umumnya akibat infeksi nosokomial yang diperoleh bayi dari lingkungannya di luar rahim ibu, seperti kontaminasi oleh alat-alat, sarana perawatan dan oleh yang merawatnya. Kuman penyebabnya

terutama bakteri, yang sebagian besar adalah bakteri gram negatif misalnya *E.coli*, *Pseudomonas* dan *Enterobacter* ⁽⁹⁾, juga *Staphylococcus aureus*, *S epidermidis* ⁽²⁰⁾. *Enterobacter* dapat menyebabkan sepsis dan *Necrotizing Entero Colitis* (NEC) pada neonatus. Belum banyak diketahui sumber atau cara terjadi infeksi *Enterobacter* pada neonatus, tetapi diperkirakan berasal dari formula yang terkontaminasi yang diberikan pada neonatus. *Pseudomonas aeruginosa* biasanya menyebabkan sepsis awitan lambat dan sering merupakan akibat infeksi nosokomial dari peralatan, cairan atau tangan petugas kesehatan . *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* banyak terdapat pada kulit dan mukosa, ditemukannya kuman tersebut pada hasil biakan darah jelas merupakan keadaan patologis. Sebagian besar sepsis akibat *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* merupakan infeksi nosokomial dengan mortalitas yang tinggi terutama pada bayi berat lahir rendah. Insiden sepsis akibat *Staphylococcus epidermidis* meningkat dengan semakin banyaknya digunakan metode invasif baik untuk diagnosis maupun pemantauan. Karena *Staphylococcus epidermidis* terdapat pada kulit, maka ditemukannya organisme tersebut dalam biakan darah dapat pula merupakan kontaminasi dari kulit atau memang terjadi invasi organisme ke dalam sirkulasi darah. Biakan darah ulang dapat meyakinkan apakah hal ini merupakan kontaminasi atau bukan. Sebagian besar strain *Staphylococcus epidermidis* memproduksi beta laktamase sehingga resisten terhadap penisilin ⁽⁷⁾.

E. Hemopoesis pada neonatus

Ada perbedaan-perbedaan hematologis antara bayi baru lahir dan anak atau dewasa. Hal ini berhubungan dengan perkembangan embriologis fetus, interaksi antara fetus dengan ibunya dan perubahan-perubahan yang perlu untuk beradaptasi dengan kehidupan ekstrasuterin. Bahkan pada bayi terdapat perbedaan antara bayi yang lahir cukup bulan dengan lahir prematur⁽²⁴⁾.

Hemopoesis dimulai pada minggu ke 3 masa gestasi dengan eritropoiesis pada *yolk sac*. Pada umur 2 bulan kehamilan hemopoiesis berpindah pada hati dan mulai memproduksi trombosit, lekosit dan eritrosit. Pada trimester ke 3 hemopoiesis berpindah dari hati ke sumsum tulang, oleh karenanya pada bayi berat lahir sangat rendah hemopoiesis lebih banyak terdapat pada hati dibandingkan sumsum tulang. Pada bayi semua sumsum tulang berfungsi aktif sebagai tempat hemopoiesis, sedang pada anak yang tumbuh, hemopoiesis bertempat pada tulang-tulang vertebra, sternum, iga dan pelvis.

Sumsum tulang merupakan tempat penyimpanan terbesar neutrofil matur, yang mengandung sekitar 7 kali jumlah neutrofil dalam sirkulasi. Produksi neutrofil matur memerlukan waktu sekitar 14 hari pada keadaan normal, tetapi produksi dapat lebih cepat pada keadaan stres. Peningkatan hitung neutrofil pada keadaan infeksi adalah karena pelepasan neutrofil dari sumsum tulang. Neutrofil bentuk batang dan neutrofil matur berfungsi penuh untuk fagositosis, kemotaksis dan *bacterial killing*.⁽²⁵⁾

F. Perubahan-perubahan sel-sel neutrofil darah pada infeksi bakteri

Pada bayi baru lahir, tanda-tanda klinis adanya infeksi sering kali sangat terbatas, sedangkan perjalanan penyakit dapat berlangsung cepat. Perubahan-perubahan jumlah neutrofil seringkali dapat membantu mendiagnosis infeksi bakteri pada kelompok umur ini ⁽²⁶⁾.

1. Perubahan pada jumlah neutrofil

Neutrofil merupakan mekanisme pertahanan penting terhadap infeksi bakteri ⁽¹⁾. Infeksi akan menyebabkan pelepasan neutrofil ke dalam sirkulasi, mengakibatkan peningkatan jumlah neutrofil dalam waktu cepat. Cadangan neutrofil neonatus dalam sumsum tulang lebih kecil dibandingkan dewasa sehingga pada keadaan sepsis akan cepat habis ⁽⁶⁾. Penurunan jumlah maupun penurunan fungsi neutrofil akan menyebabkan keadaan *immunocompromised* sehingga neonatus rentan terhadap infeksi. Cadangan neutrofil dalam sumsum tulang terdiri dari metamielosit, batang dan segmen. Pada orang dewasa cadangan tersebut 14 kali lebih banyak dibandingkan neutrofil di dalam sirkulasi darah, namun pada neonatus cadangan tersebut hanya 2 kali jumlah neutrofil dalam sirkulasi. Akibatnya bila terjadi infeksi bakteri cadangan neutrofil pada neonatus akan lebih cepat habis, dan sel stem pada neonatus tidak mampu meningkatkan proliferasi guna memenuhi kebutuhan neutrofil. Neutropenia pada sepsis neonatus merupakan tanda prognosis yang buruk ⁽¹⁾.

Pada penelitian yang dilakukan Monroe dkk neutropenia ditemukan pada 77% kasus yang terbukti adanya infeksi bakteri. Disamping itu peningkatan jumlah neutrofil muda dan peningkatan rasio neutrofil muda banding neutrofil total berperan sebagai prediktor sepsis neonatus. ^(26,27,28)

Candice pada penelitiannya menemukan bahwa jumlah lekosit dan rasio sel neutrofil muda dan neutrofil total berbeda secara bermakna antara neonatus dengan sepsis dan kelompok kontrol ⁽²⁹⁾. Pada neonatus dengan sepsis yang terbukti pada biakan positif (darah atau LCS), ditemukan jumlah lekosit lebih rendah dibanding kontrol, dimana banyak ditemukan penderita dengan lekosit <5.000/ml. Rasio sel muda banding total neutrofil pada neonatus dengan sepsis lebih tinggi dibanding kontrol ^(21,29)

2. Perubahan pada morfologi neutrofil

Selama terjadinya infeksi, pada sel-sel neutrofil neonatus ditemukan peningkatan jumlah *Dohle bodies*, vakuolisasi dan granula toksik. *Dohle bodies* merupakan suatu bentuk mirip kista berwarna kebiruan terletak dipinggir sitoplasma neutrofil, biasanya terdapat pada infeksi bakteri. Peningkatan ukuran granula neutrofil dapat ditemukan baik pada infeksi bakteri atau virus, sedang vakuolisasi sitoplasma neutrofil merupakan kelainan morfologi lain yang ditemukan pada penderita dengan bakteremia. Pada suatu penelitian neutrofil penderita bakteremia yang dilakukan Zipursky dkk bahwa toksik granula, dohle bodies dan vakuolisasi ditemukan berturut-turut sebanyak 75%, 29% dan 24% penderita yang diteliti ⁽³⁰⁾.

G. Manifestasi klinik

Tanda dan gejala dini sepsis seringkali tidak spesifik seperti suhu tubuh yang tidak stabil : hipertermi atau hipotermi, gangguan napas, grunting, takipneu, takikardi, letargi, hipotoni, muntah, kembung, diare dan malas minum, hipoglikemi atau hiperglikemi. Ikterik, petekie, kejang dan hepatosplenomegali

merupakan tanda yang muncul kemudian dan biasanya menunjukkan prognosis yang lebih buruk ⁽²³⁾. Tanda dan gejala tersebut seringkali menyerupai keadaan lain yang tidak disebabkan oleh infeksi. Oleh karenanya apabila terdapat faktor-faktor risiko perlu segera dilakukan uji tapis untuk dapat menyingkirkan kemungkinan sepsis neonatus ⁽³¹⁾.

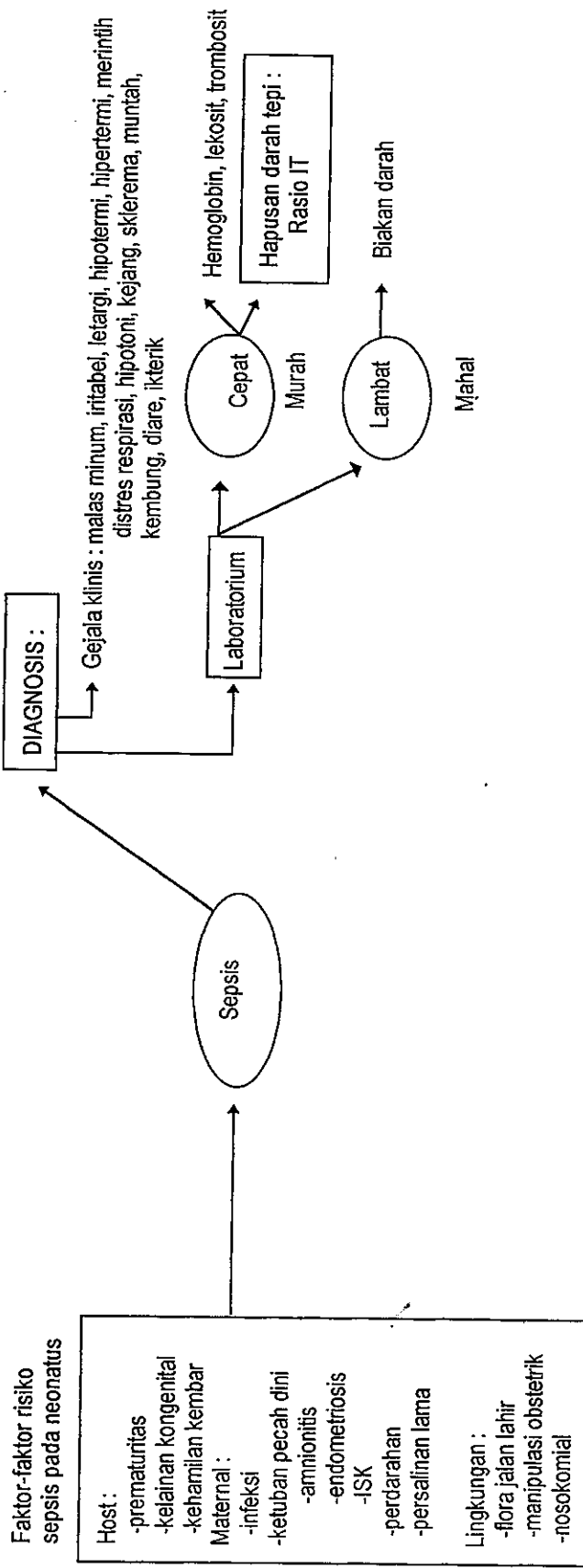
H. DIAGNOSIS

Diagnosis sepsis pada neonatus sulit ditegakkan hanya berdasarkan gejala klinis, sedangkan pengobatan tidak boleh terlambat karena tingginya mortalitas akibat infeksi pada neonatus ⁽³¹⁾.

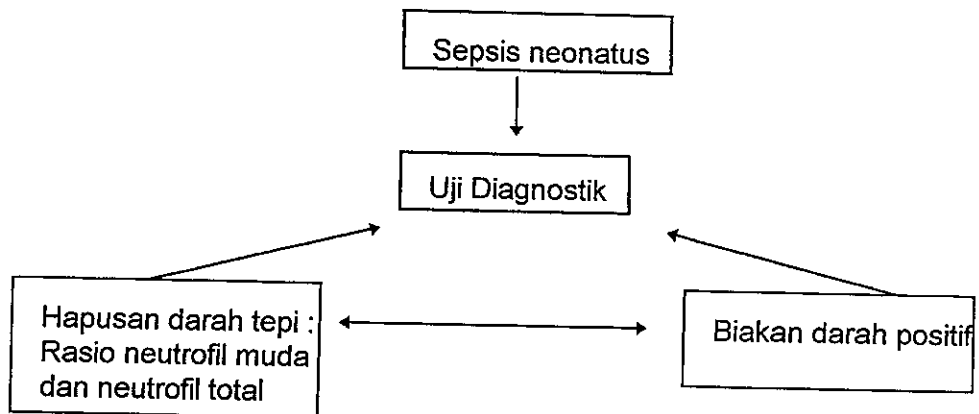
Baku emas yang selama ini digunakan untuk menegakkan diagnosis sepsis neonatus adalah biakan darah atau biakan cairan pungsi lumbal. Masalahnya adalah pemeriksaan tersebut memerlukan waktu lama dan mahal.

Pengobatan yang hanya berdasarkan gambaran klinis dan faktor-faktor risiko akan menyebabkan *overtreatment* atau *undertreatment*. Sehingga suatu uji diagnostik diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus secara lebih cepat dan akurat guna mengurangi jumlah neonatus yang mendapat pengelolaan kurang tepat ⁽⁸⁾.

I. KERANGKA TEORI



J. KERANGKA KONSEP PENELITIAN



K. Hipotesis

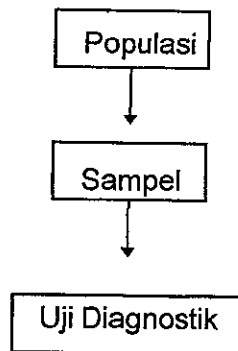
Rasio neutrofil muda dan neutrofil total dapat dipakai untuk deteksi dini sepsis pada neonatus

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis Penelitian :

Uji diagnostik

B. Rancangan Penelitian



Biakan darah

		+	-	
Rasio neutrofil imatur	+	a	b	a + b
dan neutrofil total	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d

Sensitivitas = $\frac{a}{a + c}$

Spesifitas = $\frac{d}{b + d}$

Nilai duga positif = $\frac{a}{a + b}$

Nilai duga negatif = $\frac{d}{c + d}$

C. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Bangsal Bayi Risiko Tinggi RS. Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian : 14 bulan, Mei 1999 sampai Juli 2000

D. Definisi Operasional

1. Neonatus cukup bulan adalah neonatus dengan umur kehamilan 37 - 42 minggu lengkap
2. Berat lahir : timbangan badan yang pertama sesudah bayi lahir, dikerjakan pada jam-jam pertama setelah lahir sebelum terjadi penurunan berat badan
3. Sepsis neonatus adalah keadaan yang ditandai antara lain gangguan napas, grunting, letargi, panas atau hipotermi, hipoglikemi atau hiperglikemi, hipotonia, muntah, intoleransi, kembung, sianotik, kejang, ikterik, perfusi jelek atau syok, perdarahan kulit dan apnea. Pemeriksaan laboratorium penunjang biakan darah positif.
4. Rasio neutrofil muda dan neutrofil total (rasio IT) adalah perbandingan jumlah sel neutrofil muda dan neutrofil total dengan pemeriksaan darah hapus

E. Populasi penelitian

Populasi adalah neonatus yang secara klinis *diduga mengalami sepsis* di Bangsal Bayi risiko Tinggi Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi

Kriteria inklusi :

- Neonatus cukup bulan
- Diduga sepsis
- Berat lahir lebih 2500 gram

Kriteria Eksklusi

- Berat kurang 2500
- Cacat bawaan berat dan multipel

F. Besar sampel

Besar sampel ditetapkan berdasarkan sensitivitas pemeriksaan rasio neutrofil muda dan neutrofil total. Kepustakaan menunjukkan bahwa dengan rasio neutrofil muda dan neutrofil total > 0,2 mempunyai sensitivitas 58-90%, sehingga bila sensitivitas yang diharapkan adalah 88 % maka jumlah sampel yang diperlukan adalah :

Keterangan :

$$N = \frac{2 Z_{\alpha}^2 PQ}{E^2}$$

$$Z_{\alpha}^2 = (1,96)^2$$

$$P = \text{sensitivitas} = 88\%$$

$$Q = 1 - 0,88 = 0,12$$

$$E = 10\% \text{ dari } 88\%$$

$$N = \frac{2(1,96)^2 (0,88) (0,12)}{(0,088)^2} = 105$$

G. Pengumpulan data

- Data diambil dari penderita yang dirawat di Bangsal Bayi Risiko Tinggi Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi
- Setiap penderita yang secara klinis diduga sepsis diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan hapusan darah tepi guna perhitungan rasio neutrofil muda dan neutrofil total serta biakan darah pada saat yang sama.
- Biakan darah dilakukan dengan metoda konvensional yaitu sampel darah yang telah dimasukkan ke dalam media transport kemudian

diinkubasikan dalam suhu 35^o C, biasanya memerlukan waktu lebih dari 48 jam, kemudian bila terjadi pertumbuhan kuman diperiksa sensitivitasnya terhadap antibiotika. Pemeriksaan biakan darah tersebut dilakukan di laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Dokter Kariadi / FK UNDIP Semarang

H. Analisis Data

Hubungan antara dua variabel dianalisis dengan kai kuadrat

Rasio neutrofil imatur dan neutrofil total dianalisis dengan Tabel 2 x 2, dihitung sensitivitas dan spesifisitas

Dicari sensitivitas dan spesivisitas terbaik dengan ROC (Receiver Operating Characteristic Curve)

Perhitungan statistik menggunakan program komputer SPSS versi 10

I. ETIKA PENELITIAN

1. Penelitian dimintakan persetujuan dari orang tua
2. Diberikan penjelasan mengenai maksud, manfaat dan akibat setiap tindakan
3. Obyek penelitian tidak dibebani biaya penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 105 neonatus yang secara klinis diduga mengalami sepsis. Sampel diambil dari neonatus yang di rawat di Bangsal Bayi Risiko Tinggi Rumah Sakit Dokter Kariadi / FK UNDIP Semarang.

Tabel 1. Perbandingan rerata berat lahir neonatus sepsis dan tidak sepsis

Neonatus	N	Mean (gram)	St deviasi
Sepsis	49	3157	502
Tidak sepsis	56	3125	408

p=0,547

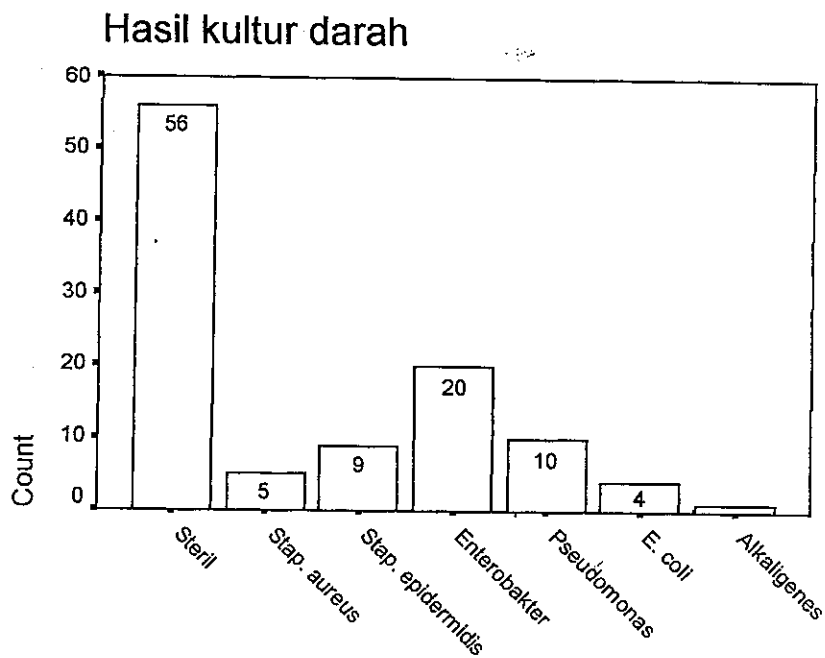
Dari tabel 1 nampak bahwa berat lahir rata-rata neonatus sepsis yang dinyatakan dengan baku emas biakan darah positif adalah 3157 ± 502 gram, sedang rata-rata berat badan neonatus tidak sepsis yang dinyatakan dengan baku emas biakan darah negatif adalah 3125 ± 408 Gram. Dengan uji *t* tidak ada perbedaan bermakna antara berat badan kedua kelompok tersebut ($p=0,57$).

Tabel 2. Sebaran penderita berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Sepsis	Tidak sepsis	Jumlah
Laki-laki	29	27	56
Perempuan	20	29	49
Jumlah	49	56	105

p=0,26

Pada tabel 2 nampak bahwa dari 105 neonatus terdapat 49 neonatus sepsis terdiri dari 29 (59%) laki-laki dan 20 (41%) perempuan dan dari 56 neonatus tidak sepsis terdiri 27 (48%) laki-laki dan 29 (52%) perempuan. Dengan uji statistik *chi square* tidak ada perbedaan bermakna antara kedua jenis kelamin pada kelompok neonatus sepsis dan tidak sepsis.



Gambar 1. Hasil biakan darah

Dari 105 sampel biakan darah, ditemukan 49 (47%) sampel biakan darah positif dan 56 (53%) sampel biakan darah negatif . Dari hasil biakan darah positif menunjukkan kuman Enterobakter : 20 (41%), Pseudomonas aeruginosa : 10 (20 %), Stafilokokus epidermidis : 9 (18.%), Stafilokokus aureus : 5 (10 %), E coli : 4 (8 %), dan Alkaligenes : 1 (2 %)

Tabel 3. Lama ketuban pecah pada neonatus sepsis dan tidak sepsis

Lama ketuban pecah	Sepsis	Tidak sepsis	Jumlah
< 6 jam	35	40	75
> 6 jam	14	16	30
Jumlah	49	56	105

p=0,64

Pada tabel 3 nampak bahwa pada kelompok sepsis terdapat 35 (71%) neonatus dengan ketuban pecah kurang 6 jam dan 14 (29%) neonatus dengan ketuban pecah lebih 6 jam, sedang pada kelompok neonatus tidak sepsis terdapat 40 (71%) neonatus dengan ketuban pecah kurang 6 jam dan 16 (29%) neonatus dengan ketuban pecah lebih 6 jam . Tidak ada perbedaan bermakna antara lamanya ketuban pecah pada kelompok neonatus sepsis dan tidak sepsis ($p=0,64$).

Tabel 4. Warna air ketuban pada neonatus sepsis dan tidak sepsis

Warna air ketuban	Sepsis	Tidak sepsis	Jumlah
Jernih	37	44	81
Keruh	12	12	24
Jumlah	49	56	105

p=0,709

Dari tabel 4 nampak bahwa dari 49 neonatus sepsis terdapat 37 (76%) neonatus dengan warna air ketuban jernih dan 12 (24%) neonatus dengan warna air ketuban keruh, sedang pada 56 neonatus tidak sepsis terdiri 44 (79%) neonatus dengan warna air ketuban jernih dan 12 (21%) neonatus dengan

ketuban keruh. Tidak ada perbedaan bermakna antara warna air ketuban pada kelompok sepsis maupun tidak sepsis ($p=0,709$).

Tabel 5. Nilai APGAR menit pertama pada kelompok sepsis dan tidak sepsis

Nilai APGAR menit pertama	Sepsis	Tidak sepsis	Jumlah
≥ 7	18	19	37
< 7	31	37	68
Jumlah	49	56	105

$p=0,764$

Dari tabel 5 nampak bahwa pada kelompok sepsis terdapat 18 (37%) neonatus dengan nilai APGAR menit pertama lebih atau sama dengan 7 dan 31 (63%) neonatus dengan nilai APGAR menit pertama kurang 7, sedang pada kelompok tidak sepsis terdapat 19 (34%) neonatus dengan nilai APGAR menit pertama lebih atau sama dengan 7 dan 37 (66%) neonatus dengan nilai APGAR menit pertama kurang 7. Tidak ada perbedaan bermakna antara nilai APGAR menit pertama terhadap kejadian sepsis atau tidak sepsis ($p=0,764$).

Tabel 6. Sebaran cara lahir pada neonatus sepsis dan tidak sepsis

Cara lahir	Sepsis	Tidak sepsis	Jumlah
Spontan	26	21	47
Sungsang	2	3	5
Ekstraksi vakum	5	13	18
Ekstraksi forseps	1	1	2
Seksio sesaria	15	18	33
Jumlah	49	56	105

$p=0,391$

Pada tabel 6 di atas terlihat bahwa cara lahir berturut-turut terbanyak pada kelompok sepsis adalah spontan (53%), seksio sesaria (31%), ekstraksi vakum (10%), sungsang (4%) dan ekstraksi forsep (2%), sedangkan pada neonatus tidak sepsis cara persalinan berturut-turut terbanyak adalah spontan (38%), seksio sesaria (32%), ekstraksi vakum (29%), sungsang (5%) dan ekstraksi forsep (2%). Tidak ada perbedaan bermakna antara cara persalinan terhadap terjadinya sepsis atau tidak sepsis ($p=0,391$).

Tabel 7. Rerata jumlah trombosit pada kelompok sepsis dan tidak sepsis

	N	Jumlah trombosit / ml Mean	St deviasi
Sepsis	49	200.020	113.067
Tidak sepsis	56	196.464	128.928

$p=0,882$

Dari tabel 7 di atas terlihat bahwa rerata jumlah trombosit pada neonatus sepsis adalah 200.020 ± 113.067 sedang pada neonatus tidak sepsis rerata jumlah trombosit adalah 196.464 ± 128.928 . Dengan uji t tidak didapat perbedaan bermakna antara jumlah trombosit pada kelompok neonatus sepsis dan tidak sepsis ($p=0,882$)

Tabel 8. Rerata jumlah lekosit pada sepsis dan tidak sepsis

	N	Jumlah lekosit / ml Mean	St deviasi
Sepsis	49	17.275	9.727
Tidak sepsis	56	14.596	6.878

$p=0,103$

Pada tabel 8 nampak bahwa pada kelompok sepsis rerata jumlah leukosit adalah 17.275 ± 9.727 sedangkan pada kelompok tidak sepsis rerata jumlah leukosit 14.596 ± 6.878 . Tidak ada perbedaan bermakna antara jumlah leukosit pada neonatus sepsis dan tidak sepsis ($p=0,103$).

Tabel 9. Rerata rasio IT pada kelompok sepsis dan tidak sepsis

	N	Rasio IT Mean	St deviasi
Sepsis	49	0,15	0,03
Tidak sepsis	56	0,10	0,03

$p=0,00$

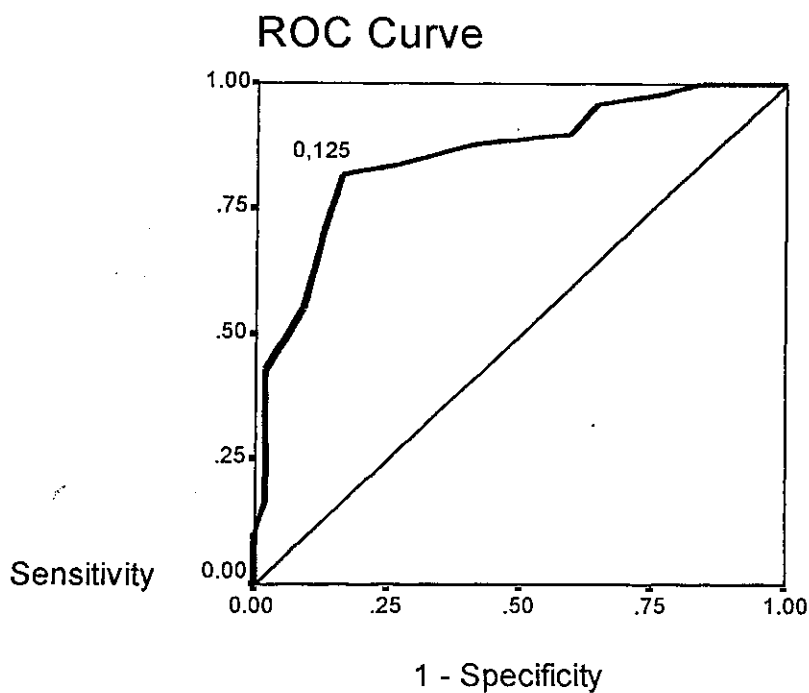
Tampak bahwa rerata rasio neutrofil muda dan neutrofil total (rasio IT) pada kelompok neonatus sepsis $0,15 \pm 0,03$ sedangkan rerata rasio IT pada kelompok neonatus tidak sepsis adalah $0,10 \pm 0,03$. Terdapat perbedaan bermakna antara rerata rasio IT pada neonatus sepsis dan tidak sepsis ($p=0,00$)

Tabel 10. Uji T terhadap berat lahir, jumlah leukosit, jumlah trombosit dan rasio IT

	t-test for Equality of means			
	t	df	Sig (2-tailed)	Mean Difference
Berat badan lahir				
Jumlah leukosit / ml	-0,360	103	0,720	-31,99
Jumlah trombosit / ml	-1,644	103	0,103	-2679,08
Rasio IT	-7,879	103	0,000	-0,04

UPT-POSTAL-UNGEP

Dari tabel 10 di atas nampak bahwa rerata jumlah leukosit, rerata jumlah trombosit dan rerata berat lahir tidak berbeda secara bermakna pada kelompok sepsis dan tidak sepsis, tetapi rerata rasio IT pada neonatus sepsis dan tidak sepsis berbeda secara bermakna ($p=0,000$) sehingga nilai rasio IT dapat digunakan sebagai prediktor sepsis pada neonatus.



Gambar 2. Kurva ROC

Kurva ROC untuk menentukan titik potong terbaik antara sensitivitas dan spesifitas didapatkan bahwa dengan rasio IT 0,125 diperoleh sensitivitas 81,6% dan spesifitas 83,9%.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari 105 neonatus yang masuk kriteria inklusi, 49 (47%) neonatus mengalami sepsis berdasarkan biakan darah positif sebagai baku emas dan 56 (53%) neonatus tidak terbukti sepsis berdasarkan hasil biakan darah negatif. Rerata berat badan kelompok neonatus sepsis 3.157 gram (\pm 502) dan rerata kelompok neonatus tidak sepsis 3.125 gram (\pm 408), secara statistik tidak berbeda bermakna ($p=0,547$). Berat badan lahir mempengaruhi kejadian sepsis secara bermakna dimana semakin rendah berat lahir maka semakin tinggi insidens sepsis neonatus⁽⁷⁾. Pada penelitian ini tidak ada neonatus dengan berat lahir rendah.

Berbagai penelitian sepsis bakterial pada neonatus mendapatkan laki-laki lebih banyak dibanding wanita^(7,11), hal ini diperkirakan terdapat faktor pertahanan tubuh yang bersifat *sex-linked* yaitu satu gen yang berlokasi di kromosom X bertanggungjawab terhadap fungsi timus dan sintesis imunoglobulin. Wanita memiliki 2 gen yang mempengaruhi fungsi pertahanan tersebut sehingga memiliki pertahanan terhadap infeksi lebih besar⁽⁷⁾. Pada penelitian ini sebaran jenis kelamin pada neonatus sepsis dan tidak sepsis seperti tampak pada tabel 2, dimana pada kelompok sepsis terdapat lebih banyak laki-laki 29 (59%) sedangkan perempuan 20 (41%). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,26$).

Biakan darah positif merupakan pemeriksaan mikrobiologi yang digunakan sebagai baku emas untuk menegakkan diagnosis sepsis. Adanya pertumbuhan bakteri pada biakan darah dipengaruhi oleh beberapa faktor

seperti jenis bakteri, jumlah sampel darah yang diambil, kondisi media kultur, dan pemberian antibiotika sebelum dilakukan pengambilan sampel darah ⁽¹⁵⁾. Selain itu hasil biakan darah juga ditentukan oleh metode biakan yang digunakan. Pada penelitian ini metode biakan yang digunakan adalah metode konvensional ⁽⁷⁾. Dari 49 biakan darah positif, kuman gram negatif sebanyak 35 (71%) masih merupakan penyebab terbanyak sepsis sedangkan kuman gram positif sebanyak 14 (29%). Kuman gram negatif yang ditemukan pada hasil biakan terdiri 20 (41%) *Enterobacter*, 10 (20 %) *Pseudomonas aeruginosa*, 4 (8 %) *E coli*, 1 (2 %) *Alkaligenes*, sedangkan kuman gram positif terdiri 9 (18 %) *Stafilokokus epidermidis*, 5 (10 %) *Stafilokokus aureus*. Hal ini sesuai dengan teori dimana penyebab terbanyak sepsis, terutama kuman gram negatif seperti *Enterobacter*, *E. coli* dan *Pseudomonas* ⁽⁷⁾. Dalam penelitian ini tidak dibedakan antara sepsis awitan dini dan sepsis awitan lambat.

Pada tabel 3 menunjukkan lama ketuban pecah kurang 6 jam dan lebih 6 jam tidak berbeda bermakna pada kelompok sepsis dan tidak sepsis. Hal ini dapat terjadi karena tidak diamati apakah ibu dengan KPD sudah mendapat antibiotika atau tidak. Antibiotika yang diberikan pada ibu dengan KPD dapat menembus plasenta dan dapat mencapai konsentrasi yang sama dengan ibu, hal tersebut akan mempengaruhi hasil biakan darah neonatus. Bila neonatus terinfeksi dan kuman patogen tersebut sensitif terhadap antibiotika yang diberikan pada ibu maka hasil biakan darah menunjukkan hasil negatif palsu. Ketuban pecah dini akan menyebabkan kenaikan risiko menjadi sepsis sebesar 1% ⁽¹⁵⁾. Gluck dkk pada penelitian terhadap 117 neonatus sepsis menemukan 15,45% dengan KPD ⁽⁷⁾. Pada penelitian ini KPD terdapat pada 29% dari 49 neonatus sepsis.

Ketuban keruh merupakan salah satu faktor risiko infeksi pada neonatus. Tabel 4 menunjukkan warna ketuban jernih dan keruh pada kelompok sepsis dan tidak sepsis tidak berbeda secara bermakna. Meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna tetapi dalam penelitian ini ketuban keruh lebih banyak terdapat pada kelompok sepsis (24%) dibandingkan pada kelompok tidak sepsis (21%).

Pada tabel 5 nampak bahwa nilai APGAR pada menit pertama tidak berbeda secara bermakna pada kelompok sepsis dan tidak sepsis, meskipun menurut teori keadaan asfiksia neonatorum merupakan salah satu faktor predisposisi infeksi neonatus yang dapat berlanjut menjadi sepsis. Dalam penelitian Gluck seperti dikutip Klein menunjukkan bahwa dari 117 neonatus sepsis terdapat 19,7% dengan distres respirasi berat pada saat lahir⁽⁷⁾. Skor APGAR kurang 7 berhubungan dengan kejadian sepsis pada neonatus. Bayi dilahirkan spontan dengan nilai APGAR kurang 7 memiliki risiko menjadi sepsis 56 kali lipat dibandingkan bayi dengan nilai APGAR yang lebih tinggi⁽⁷⁾. Pada penelitian ini dari 49 neonatus sepsis terdapat 31 (63%) neonatus dengan nilai APGAR kurang 7.

Persalinan tindakan merupakan salah satu faktor risiko infeksi pada neonatus, pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antara jenis persalinan pada kelompok sepsis dan tidak sepsis. Hal ini dapat terjadi karena tidak diamati faktor-faktor yang menyebabkan persalinan tindakan yang dapat meningkatkan risiko sepsis seperti penyakit pada ibu, ketuban pecah dini, juga apakah ibu sudah mendapatkan antibiotika sebelum persalinan tindakan. Pada penelitian ini persalinan tindakan dilakukan pada 47% dari 49 neonatus sepsis.

Pada keadaan infeksi berat atau sepsis terjadi lekopeni, hal ini biasanya dihubungkan dengan prognosis yang lebih buruk ⁽³²⁾. Penelitian Candice (1997) kelompok sepsis menunjukkan rerata hitung lekosit lebih rendah ($13\,500 \pm 9400$) dibanding kelompok tidak sepsis ($17\,400 \pm 7000$; $P=0.007$). Pada kelompok sepsis juga ditemukan lebih banyak penderita (12 dari 67) dengan lekopeni (lekosit $< 5000/\text{mm}^3$) dibandingkan pada kelompok tidak sepsis (0 dari 66; $P < .001$). Sebagai uji diagnostik lekopeni memiliki sensitivitas 18% (95% CI, 10% sampai 29%) dan spesifisitas 100% (95% CI, 95% sampai 100%) ⁽²⁹⁾. Menurut Philips dalam penelitiannya hitung lekosit $< 5000/\text{ml}$ atau $> 20.000/\text{ml}$ memiliki sensitivitas 58% dan spesifisitas 86% ⁽³³⁾. Sebanyak sepertiga neonatus sepsis yang diperiksa jumlah lekosit untuk pertama kali menunjukkan jumlah lekosit normal ⁽¹¹⁾. Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah lekosit pada kelompok sepsis adalah 17.275 ± 9.727 sedangkan pada kelompok tidak sepsis 14.596 ± 6.878 . Tidak ada perbedaan bermakna antara jumlah lekosit pada neonatus sepsis dan tidak sepsis ($p=0,103$). Hal ini kemungkinan karena pengambilan sampel darah dilakukan sejak dini dimana baru dicurigai mengalami sepsis secara klinis, sehingga rerata lekosit masih menunjukkan jumlah normal.

Rerata jumlah trombosit pada kelompok sepsis sebesar $200.020/\text{ml}$ dan kelompok tidak sepsis $196.464/\text{ml}$ tidak berbeda secara bermakna. Hal ini kemungkinan terjadi karena pengambilan sampel darah dilakukan pada saat dicurigai sepsis dimana perjalanan penyakit masih dini dan gejala klinis belum khas. Menurut Modanlou yang dikutip Hoffman, trombositopenia ($< 100.000/\text{ml}$) terjadi pada 62% kasus sepsis neonatus. Pada penelitian ini trombositopenia didapatkan pada 8 (16%) dari 49 neonatus sepsis ⁽¹¹⁾.

Menurut Nelson (2000) rasio IT $\geq 0,16$ dapat menyokong kemungkinan sepsis bakterial ^(11,34). Candice dalam penelitiannya juga mendapatkan rasio IT pada kelompok sepsis lebih besar (0.35 ± 0.27) dibandingkan kelompok tidak sepsis (0.13 ± 0.13 ; $P < .001$) ⁽²⁹⁾. Philip dan Hewitt pada penelitian terhadap 376 neonatus mendapatkan bahwa rasio IT $\geq 0,2$ menunjukkan sensitivitas 90% dan spesifisitas 78% ⁽³⁵⁾. Sedangkan Manroe dkk pada penelitiannya mendapatkan bahwa rasio IT $\geq 0,15$ menunjukkan sensitivitas 89%, spesifisitas 95%, nilai duga positif 98% dan nilai duga negatif 83% ⁽³⁶⁾. Pada penelitian ini rasio neutrofil muda dan neutrofil total (rasio IT) pada kelompok neonatus sepsis adalah 0,15 sedangkan pada kelompok tidak sepsis 0,10. Setelah dilakukan uji t, terlihat adanya perbedaan bermakna dengan $p=0,000$. Pada nilai rasio IT 0,15 didapatkan sensitivitas sebesar 55,1% dan spesifisitas 91,1%.

Receiver operating characteristic curve (ROC) merupakan grafik yang menggambarkan tawar-menawar antara sensitivitas dan spesifisitas sehingga didapatkan titik potong terbaik yang masih dapat diterima dalam uji diagnostik. Sensitivitas digambarkan pada ordinat Y sedangkan spesifisitas digambarkan pada aksis X. Makin tinggi sensitivitas makin rendah spesifisitas. Garis diagonal menggambarkan titik dimana sensitivitas = 1 - spesifisitas. Makin dekat kurva ROC ke garis diagonal, makin buruk hasilnya. Titik potong yang terbaik adalah titik terjauh di sebelah kiri dan atas garis diagonal ⁽¹⁰⁾.

Pada hasil penelitian ini titik potong pada kurva ROC adalah pada nilai rasio IT 0,125 dimana pada titik ini diperoleh sensitivitas sebesar 81,6% dan spesifisitas sebesar 83,9%, sehingga nilai rasio IT 0,125 dapat digunakan untuk membedakan neonatus sepsis dan tidak sepsis dengan sensitivitas dan spesifisitas terbaik. Untuk mendapatkan sensitivitas 88% seperti yang

diharapkan pada penelitian ini maka harus dipakai rasio $IT \geq 0,10$. Pada rasio IT ini sensitivitas yang didapat sebesar 90% tetapi spesifisitas hanya 59%, berarti dengan rasio $IT \geq 0,10$ 90% dapat mendiagnosis 90% penderita sepsis dan yang tidak terdeteksi 10%. Spesifisitas 59% berarti sepsis dapat disingkirkan pada 59% neonatus. Nilai rasio $IT \geq 0,10$ sulit untuk digunakan untuk deteksi dini sepsis karena meskipun memiliki sensitivitas yang tinggi, spesifisitasnya rendah. Nilai rasio IT untuk deteksi dini sepsis neonatus dengan sensitivitas dan spesifisitas terbaik dalam penelitian ini adalah $\geq 0,125$.

Kelemahan Penelitian :

- Besarnya sampel pada penelitian ini berdasarkan sensitivitas, tidak berdasarkan prevalensi penyakit sehingga jumlah sampel yang diperoleh lebih sedikit. Untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih baik jumlah sampel seharusnya berdasarkan prevalensi sehingga sampel yang dibutuhkan lebih besar.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian yang dilakukan pada neonatus di bangsal bayi risiko tinggi RS Dokter Kariadi Semarang / FK UNDIP yang secara klinis *diduga sepsis* ini adalah sebagai berikut :

- Terdapat perbedaan bermakna antara rasio neutrofil muda dan neutrofil total (rasio IT) pada neonatus sepsis dan tidak sepsis, dengan rerata rasio IT pada kelompok sepsis 0,15. Dengan kurva ROC didapatkan rasio IT terbaik untuk deteksi dini sepsis neonatus pada nilai 0,125 dengan sensitivitas 81,6% dan spesifisitas 83,9%.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menghitung nilai kappa agar didapat validitas yang lebih baik
2. Untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih baik jumlah sampel seharusnya berdasarkan prevalensi sehingga sampel yang dibutuhkan lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wolach B. Neonatal sepsis : pathogenesis and supportive therapy. Seminars in perinatology 1997. 21 ; 28-38
2. Korones SB, Ellzey HS. Neonatal decision making. St. Louis : Mosby Year Book. 1993 : 106-7
3. Direktorat Jendral Pembinaan Kesehatan Masyarakat Depkes RI. Pelayanan kesehatan neonatal esensial. Jakarta : Depkes RI. 1999 ; 1-3
4. Depkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 1994. Jakarta. Pusat Data Kesehatan, 1994 : 38
5. Halliday HL, McClure BG, Reid M. Handbook of neonatal intensive care. Edisi 4. London : WB Saunders, 1998 : 233-41
6. Schelonka RL. Infate AJ. Neonatal immunology. Seminars in perinatology 1998. 22 ; 2-14
7. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. Dalam : Remington JS, Klein JO (editor). Infectious diseases of the fetus and newborn. Edisi 4. Philadelphia : WB. Saunders Company. 1995 ; 836-78
8. DaSilva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis : a critical review. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14: 362-6
9. Monintja HE, Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam : Yu VYH, Monintja HE. Masalah perawatan intensif neonatus, Jakarta: FK UI, 1997: 217-30
10. Puspongoro HD, Wirya IW, Pujiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta Binarupa Aksara 1995 : 126-42
11. Hoffman DJ, Harris MC. Diagnosis of neonatal sepsis. Dalam : Spitzer AR (editor). Intensive care of the fetus and neonate. Edisi 2. St Louis : Mosby, 1997 : 940-50
12. Berman ER. Neonatal sepsis. In : Berman S. Pediatric decision making, Philadelphia : Decker Inc, 1991; 412-15
13. Siegel JD, McCracken GH. Sepsis Neonatorum. *The New England Journal of Medicine*, 1981; 304: 642-7

14. Stopfkuchen H. Neonatal Sepsis. In : Tibboel D, Vandervoort E, eds. Intensive Care In Childhood, a challenge to the future, New York : Springer Verlag, 1996; 199-228
15. Kaftan H, Kinney JS. Early onset neonatal bacterial infections. *Seminars in Perinatology* 1998. 22 ; 15-24
16. Robillard PY, Nabeth P, Hulsey TC, Sergent MP, Perianin J, Janky E. Neonatal bacterial septicemia in a tropical area. Four-year experience in Guadeloupe (French West Indies). *Acta Paediatr*, 1993; 82: 687-9
17. Bradley JS. Neonatal Infections. *Pediatric infectious disease*, 1985; 4 : 315-20
18. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Seminars in perinatology* 1998. 22 ; 25-32
19. George H, McCracken, Freij BJ. Bacterial and viral infections of the newborn. In : Avery GB. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn, Philadelphia : JB Lippincott Company, 1987; 917-40
20. Sundaresan R. Current understanding and treatment of sepsis. *Infect Med*, 1995; 12 : 261-8
21. Marks MI, Welch DF. Diagnosis of bacterial infections of the newborn infant. In : Plotkin SA, Starr SE. Clinics in perinatology, Philadelphia : WB Saunders Company, 1981 : 537-58
22. Speck WT, Aronoff SC, Fanaroff AA. Neonatal infections. In : Klaus MH, Fanaroff AA. Care of the high risk neonate, Philadelphia : WB Saunders Company, 1986; 262-83
23. McIntosh K. Bacterial infections of the newborn. Dalam : Schaeffer, Alexander J. Schaeffer's diseases of the newborn. Philadelphia. WB Saunders Company 1984 : 729-38
24. Segel JB, Oski FA. Hematology of the newborn. In : Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. Hematology, New York : McGraw Hill, 1991 : 100-9
25. Shurin S. Hematology. In : Berman. Nelson Essentials of pediatrics, New York : 1990; 492-522

26. Blanchette V, Zipursky A. Neonatal hematology, hematologic problem. In : Neonatology, pathophysiology and management of the newborn, Philadelphia : JB Lippincott Company, 1987 ; 638-81
27. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leucocyte counts. Pediatric infectious disease, 1985; 4 : 242-5
28. Benuck I, David RJ. Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. The journal of pediatrics, 1983 ; 103 : 961-3
29. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborn who are at risk for sepsis : Are lumbar punctures necessary ? Pediatrics, 1997 ; 99 : 10-7
30. Stockman JA, Ezekowitz A. Hematologic manifestations of systemic diseases. In : Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood, Philadelphia : WB Saunders Company, 1993 : 1834-72
31. Kamilah BR. Infeksi pada neonatus : Pendekatan diagnosis dan manajemen. Majalah Kedokteran Diponegoro 1993 ; 28 : 203-16
32. Ackerman AD. Overwhelming sepsis. Dalam : Rogers MC, Helfaer MA. Hand book of Pediatric intensive care. Edisi 2. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995 : 422-36
33. Philip AG. Detection of neonatal sepsis of late onset. JAMA 1982 : 247 ; 489-92
34. Gotoff SP. Infections of the neonatal infant. Dalam : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editor). Nelson textbook of pediatrics. Edisi 16. Philadelphia : WB. Saunders Company. 2000 ; 548-9
35. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics 1980: 65 ; 1036-41
36. Manroe BL, Rosenfeld C, Weinberg AG, Browne R. The differential leucocyte count in the assessment and outcome of early onset neonatal group B streptococcal disease. J Pediatr 1977: 91; 632-7