

616.150
BUD
r e.1



**RASIO IMATUR / TOTAL NEUTROFIL (I/T)
PADA SEDIAAN APUS DARAH TEPI
SEBAGAI PETANDA DINI SEPSIS
BAKTERIAL PADA ANAK**

HERY BUDHIARSO

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Brevet Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis- I

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS –1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2000**

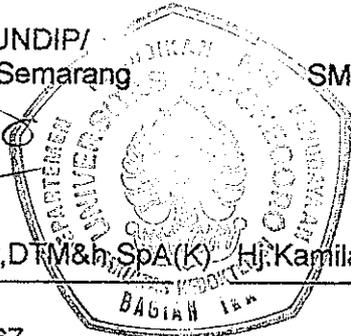
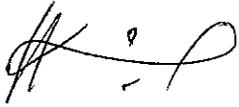
Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan
Dokter Spesialis Anak

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

Disetujui untuk diajukan
Semarang, Desember 1999

Ketua Bagian IKA FK UNDIP/
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang

KPS PPDS-I IKA FK UNDIP
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang


Dr. H. Harsoyo Notoatmodjo, dr, DTM&A, SpA(K)   Hj. Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpA(K)

NIP: 130 324 167

NIP : 130 354 868

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul penelitian : Rasio Sel Imatur / Total Neutrofil Pada Sediaan Apus Darah Tepi Sebagai Petanda Dini Sepsis Bakterial Pada Anak.
2. Ruang Lingkup : Bagian Ilmu Kesehatan Anak
3. Pelaksana
- a. Nama : Hery Budhiarso , dr
 - b. N.I.P : 140 240 989
 - c. Pangkat/Golongan : Penata Muda Tk I / 111 B
 - d. Jabatan : Peserta PPDS - I Laboratorium ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP Semarang
4. Pembimbing Penelitian : Prof. Dr. Ag Soemantri, dr, SpA(K)
Magdalena Sidhartani , dr, Msc, SpA(K)
5. Lama Penelitian : 12 bulan
6. Sumber biaya : Atas biaya sendiri

Semarang, Nopember 1999

Peneliti


Hery Budhiarso

NIP: 140 240 989

Disetujui

Pembimbing I



Prof. Dr. Ag Soemantri , dr, SpA(K)

NIP: 130 237 478

Pembimbing II



Magdalena Sidhartani, dr, Msc, spA(K)

NIP : 130 422 788

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Mahaesa yang telah memberikan rahmatNya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas penelitian ini dengan mengambil judul: Rasio Sel Imatur / Total Neutrofil Pada Sediaan Apus Darah Tepi Sebagai Petanda Dini Sepsis Bakterial Pada Anak.

Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan tugas akhir pendidikan Dokter spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, maka setiap peserta program diwajibkan melakukan penelitian.

Pada kesempatan ini peneliti menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali saya ucapkan terima kasih kepada Prof.Dr. Muladi, SH, selaku Rektor Universitas Diponegoro periode 1994-1998 dan Prof. Ir. Eko Budiharjo, Msc selaku Rektor Universitas Diponegoro periode 1998 sampai sekarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan Dokter Spesialis –I dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga peneliti sampaikan kepada Prof. Dr. Soebowo, dr, SpPA sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada periode 1993-1996 dan kepada Anggoro DB Sachro, dr, DTM&H, SpA(K) selaku Dekan fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada periode 1996 sampai

sekarang yang telah memberikan kesempatan serta mengijinkan peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Anityo Mochtar, dr, SpPD,SpJP selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1992-1996 dan kepada Sulaeman, dr, SPA, MM, Mkes, selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi periode 1996 sampai sekarang , yang telah memberi kesempatan dan mengijinkan kepada peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP/ SMF kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Prof. Hardiman Sastrosoebroto, dr, SpA(K) selaku Kepala Laboratorium IKA FK UNDIP/UPF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1992-1995 dan juga kepada Prof. Dr. I. Soedigbia, dr, SpA(K) selaku Ketua Bagian / SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1995-1997, selanjutnya kepada Dr. H Harsoyo Notoatmodjo, dr, SpA(K) selaku ketua Bagian /SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1997 sampai sekarang yang telah memberikan kesempatan peneliti untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian pula kepada Prof Dr. Haryono Suyitno, dr, SpA(K) peneliti mengucapkan terima kasih selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang sejak kami masuk sampai february 1997, yang telah memberikan kesempatan peneliti mengikuti Program Pendidikan Spesialis I, serta memberikan bimbingan , petunjuk dan limpahan ilmu selama selama peneliti mengikuti pendidikan serta diijinkannya peneliti melakukan penelitian dengan judul tersebut diatas. Selanjutnya kepada Hj Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpA(K) selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP /SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang periode maret 1997 sampai sekarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan petunjuk serta limpahan ilmu selama mengikuti pendidikan . Selanjutnya kepada H. PW Irawan , dr, SpA(K) , Mkes, selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai sekarang, peneliti mengucapkan banyak terima kasih atas bimbingannya.

Secara khusus saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ag Soemantri, dr, SpA(K) dan M. Sidhartani Zain , dr, SpA(K) selaku pembimbing yang secara terus menerus memberikan masukan dan pengarahan dan limpahan ilmu saat penelitian maupun dalam penyusunan penelitian ini.

Terima kasih pula saya sampaikan kepada yang terhormat guru-guru saya : prof Moelyono ST, dr, SpA(K), Prof. Dr. Ag Soemantri, dr, SpA(K), Prof. Dr. Harjono

S, dr, SpA(K), Prof. Hardiman S, dr, SpA(K), Prof. Dr. I. Sidigbia, dr, Sp(AK), Prof. Dr. Lydia Kristanti Hartono Kosnadi, dr, SpA(K), Soetadji N, dr, MPH, SpA, Dr. Harsoyo Notoatmodjo, dr, SpA(K), Anggoro DB Sachro, dr, DTM &H, SpA(K), Tjipta Bahtera, dr, SpA(K), M Sidhartani Zain dr, MSc, SpAK, Soetono , dr, SpA(K), H Budi Santoso, dr, SpA(K), Hj tatty Ermin, dr, SpA(K), Kamilah Budhi Raharjani, dr, SpA(K), H. Santoso Soeroso. dr, MARS, SpA(K), H. Rochmanadji W. dr, MARS, SpA(K), H Moedrik tamam , dr, SpA(K), Djoti Atmojo, dr, MARS, SpA, H.M. Sholeh Kosim , dr, SpA(K), Rudy Susanto, dr, SpA(K), Hartantyo, dr, SPA, Herawati Yuslam dr, SPA, H.P.W. Irawan, dr, SpA(K), Mkes, Hendriani Selina, dr, SpA, JC Susanto, dr, SpA(K), Agus Priyatna, dr, SpA(K), Dwi Wastoro, dr, SpA, Asri Purwanti, dr, SpA, Bambang Sudarmanto, dr, SpA, Elly deliana, dr, SpA, Ismail Sangadji, SpA yang telah memberikan bimbingan , dorongan dan limpahan Ilmu selama peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada , Henry Setyawan, drg, MSc, atas bantuannya dalam konsultasi pengolahan dan analisis data sehingga peneliti dapat menyelesaikan penulisan penelitian ini.

Kepada seluruh teman sejawat baik yang telah menyelesaikan pendidikan maupun yang sedang mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Abnak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuannya dan kerjasamanya selama ini.

Kepada segenap para medis dan karyawan di Bagian / SMf Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama peneliti mengikuti pendidikan.

Rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga peneliti sampaikan kepada Ayahnda Soedarso dan Ibunda Tjasiah yang telah membesarkan, mendidik dan memberikan semangat dan doa selama peneliti mengikuti pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini. Kepada kakak dan adik peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan dorongan yang diberikan kepada peneliti.

Kepada Istriku tercinta Dra. Yully Rosita serta kedua anakku Reza Erwanda Zilmi dan Viona Afrita Zilmi yang penuh pengertian dan pengorbanan yang tak terhingga kesabaran yang luar biasa yang kalian berikan juga dorongan dan semangat serta doa selama peneliti mengikuti pendidikan ini, peneliti mengucapkan permohonan maaf dan rasa terima kasih yang tak terhingga disertai rasa bangga terhadap ketegaran kalian semua.

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

Semarang, Nopember 1999

Peneliti.

Daftar isi

	Hal
Halaman pengesahan	I
Kata pengantar	ii
Daftar isi	vii
Daftar tabel	ix
Daftar gambar	X
Daftar singkatan	xi
Abstrack	Xii
Bab I . Pendahuluan	1
A. latar Belakang	1
B. perumusan Masalah	4
c. Masalah penelitian	5
D. Tujuan penelitian	5
e. manfaat penelitian	5.
Bab II Tinjauan pustaka	
A. Batasan sepsis	6
B. Etiologi	6
C. Angka kejadian	6
D. Patogenesis sepsis	10
E. Perubahan pada hematologi sepsis	10
F. Manifestasi klinis	16
H.Pengelolaan sepsis	16

I. Kerangka teori	17
J. Kerangka konsep	18
K. Hipotesis	19
Bab III. Metode penelitian	
A. jenis penelitian	20
B. Populasi penelitian	20
C. kriteria inklusi	20
D kriteria eksklusi	20
E. besar sampel	21
F pengumpulan data	22
G.. Analisa data	22
H. Etik penelitian	23
I. Tindak lanjut	23
J.. Definisi operasional	23
K. rancangan penelitian	26
Bab IV, Hasil penelitian	27
Bab V. Pembahasan	38
Bab VI. Kesimpulan dan saran	53.
Daftar Pustaka	55
Lampiran	58

Daftar Tabel

Tabel 1. Pebandingan nilai rerata umur penderita	29
Tabel .2. Sebaran penderita berdasarkan jenis kelamin	29
Tabel 3. Beda nilai rerata tinggi suhu.....	32
Tabel 4. Perbandingan nilai rerata lama panas	33
Tabel 5 Perbandingan nilai rerata leukosit darah	33
Tebel 6. Uji validitas leukosit dengan kultur darah	33
Tabel 7. Sebaran gambaran hemolisis	34
Tabel 8. Sebaran gambaran hipergranulasi leukosit	34
Tabel 9. Gambaran vakuolisasi terhadap sepsis dan non sepsis	35
Tabel 10 Uji validitas sediaan apus darah tepi dengan sepsis.....	36
Tabel 11 Perbandingan nilai rerata rasio i/t penderita sepsis dan non sepsis	36
Tabel 12. Uji validitas tes rasio i/t	37

Daftar gambar :

Gambar 1 : Patogenesis sepsis	9
Gambar 2: Sebaran penderita menurut umur	28
Gambar 3. Sebaran penderita berdasarkan diagnosis kerja	30
Gambar 4. Sebaran pola kuman penyebab sepsis	31
Gambar 5. ROC (receiver operating Characteristic)	38

Daftar Singkatan

- SIRS : Systemic Inflammatory Respon Syndrome
- TNF : Tumor Necrosis factor
- IL-1 : Iterleukin -1
- INF ; Interferon
- PAF : Platelet Activating Factor
- PB : Positif Benar
- PP : Positif Palsu
- NP : Negatif Palsu
- NB : Negatif Benar
- Se : Sensitifitas
- Sp : Spesifisitas
- NDP : Nilai Duga Positif
- NDN : Nilai Duga Negatif
- ROC : Receiver operating characteristic curve
- LED : Laju Endap Darah
- CRP : C Reactive Protein

RASIO SEL IMATUR / TOTAL NEUTROFIL PADA SEDIAAN APUS DARAH TEPI SEBAGAI PETANDA DINI SEPSIS BAKTERIAL PADA ANAK

Hery Budhiarso, Ag Soemantri, Magdalena Sidhartani

Abstrak

Latar Belakang : Sepsis pada saat ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di rumah sakit terutama di unit perawatan intensif akibat gagal multi organ .
Diagnosis dan pengobatan dini, serta monitoring ketat dapat menurunkan angka kematian. Sediaan apus darah tepi merupakan alat dan cara yang murah mudah dan cepat mengetahui keadaan sepsis dengan cara menghitung rasio sel imatur dibandingkan dengan jumlah total sel neutrofil (i/t) dan perubahan lain seperti hemolisis, hipergranulasi dan vakuolisasi serta estimasi jumlah leukosit yang juga berkorelasi positif terhadap insiden sepsis.

Tujuan penelitian :

Tujuan penelitian ini adalah mendeteksi sepsis secara dini pada anak dengan hitung rasio i/t pada sediaan apus darah tepi .

Metode penelitian : Penelitian ini adalah uji diagnostik dengan baku emas bakteriemi . Pada 109 anak usia 1 bulan sampai 14 th yang diduga sepsis dan dirawat dibagian anak RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai bulan Oktober 1998 sampai Oktober 1999 dilakukan pemeriksaan sediaan apus darah tepi dengan menghitung rasio i/t, dan perubahan sel berupa hemolisis, hipergranulasi dan vakuolisasi . Pada semua penderita dilakukan kultur darah.

Analisis

Dihitung semua penghitungan pada tes diagnosis
Hubungan dua variabel dianalisis dengan tes t dan kai kuadrat.

Hasil :

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara pemeriksaan sediaan apus darah tepi (rasio i/t, hemolisis, hipergranulasi, maupun vakuolisasi) dengan bakteriemi sebagai baku emas sepsis, Dari kurve ROC didapatkan titik potong rasio i/t 0,1750 dengan sensitifitas 71,7 % dan spesifisitas 79,6 % dan nilai duga positif 81,13%.

Kesimpulan :

Pemeriksaan sediaan apus darah tepi dengan menghitung rasio i/t, serta melihat adanya hemolisis, hipergranulasi dan vakuolisasi dapat dipakai sebagai cara mendeteksi dini sepsis pada anak.

Kata Kunci : Sepsis- rasio i/t- sediaan apus darah

Ratio Of Immature Cell/ Total Neutrophyl Of Peripheral Blood Smear Preparation As
An Early Sign Of Sepsis in Children

Hery Budhiarso, Ag Soemantri, Magdalena Sidhartani,

Background:

Recently, sepsis is thought as a primary cause of morbidity and mortality of patient especially at intensive care unit as a result of multiple organ failure. Early diagnosis , prompt treatment and close monitoring could possibly reduce the mortality rate, Peripheral blood smear preparation is practical , easy, fast method to detect sepsis by counting the ratio of immature cell and total neutrophyl count (I/T) and other indicators such such as hemolysis, hypergranulation, vacuolization and estimation of leucocyt count which also have a positive correlation with the incidence of sepsis.

Objective :

To detect the early sign sepsis in children by counting the I/t ratio of peripheral blood smear.

Method:

A diagnostic test was done with bacteriemia of a gold standard. A hundred and nine children aged 1 month to 14 years suspected of sepsis, hospitalized at pediatric department of Dr. Kariadi Hospital from October 1998 through October 1999, Pripheral blood smears were examined by counting the ratio of i/t , also the morphology of cell such as hemolysis, hypergranulation and vacuolization. Blood culture were also performed.

Analysis:

All properties of diagnostic test were calculated . The correlation of two variable was analyzed using T test and Chi Square

Results :

There were significant correlation between peripheral blood smear examination (ratio of i/t , hemolysis, hypergranulation, and vacuolization) and bacteriemia as a gold standard ,, ROC curve showed cut off point ratio of i/t 0,1750 with 71,7 sensitivity and 79,6 specificity and positive predictive value of 81,13 %.

Conclusion

Ratio of i/t in peripheral blood smear examination and the hemolysis, hypergranulation, and vacuolization, could be used as an early detection of sepsis in children .

Key Words: sepsis, ratio of i/t, peripheral blood smear

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 .LATAR BELAKANG

Sepsis merupakan suatu sindrom respons peradangan sistemik (SRPS) yang selalu dihubungkan dengan adanya infeksi. Sampai saat ini sepsis masih merupakan penyebab penting kesakitan dan kematian pada neonatus dan anak. Sepsis yang disebabkan oleh bakteri dapat berkembang cepat dan progresif dari ringan menjadi penyakit yang berat disertai dengan syok dan gagal multi organ ^(1,2). Diagnosis dini infeksi bakteri dan pengobatan yang cepat dengan pemakaian antibiotika yang cepat dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas ⁽¹⁾. Data statistik dari *Center of Disease Control* menunjukkan bahwa pada usia 1 th ke atas, insidens sepsis meningkat 139% dari th 1979 sampai 1987. Untuk usia 1-4 th sepsis menduduki posisi ke sembilan sebagai penyebab kematian dengan estimasi , angka kematian per tahun sebesar 0,5/100.000 populasi ^(2,3). Puncak insidens sepsis menunjukkan distribusi ganda yaitu puncak pertama pada periode neonatus dan puncak yang kedua pada usia 2 th ⁽²⁾. Insidens sepsis pada perawatan di Pediatric Intensive Care Unit (PICU) adalah 24%. Sedang penelitian di Perancis baru-baru ini yang dilakukan di 36 PICU NICU didapatkan insidens sepsis sebanyak 3% , dengan rata-rata mortalitas sebanyak 30-60% ^(4,5). Dari penderita sepsis tersebut kira-kira 49% penderita mengalami bakteremi yang terdiri dari 58% dengan bakteri gram (+), dan 42% dengan bakteri gram (-) ⁽³⁾.

Sepsis pada penderita dapat menyebabkan beberapa perubahan-perubahan pada sel darah baik eritrosit, leukosit khususnya neutrofil maupun trombosit, dapat berupa perubahan morfologi maupun jumlahnya ^(6,7,8). Dan perubahan – perubahan ini dapat dideteksi lewat pembacaan sediaan apus darah tepi .

Sediaan apus darah tepi merupakan salah satu alat untuk melihat perubahan perubahan sel darah dan keadaan dalam darah akibat beberapa hal khususnya infeksi. Di dalam sediaan apus darah tepi tersimpan “harta karun “ yang bila dilakukan pemeriksaan dengan cermat niscaya akan diperoleh data-data informatif yang berharga sekali dalam usaha mendiagnosis suatu penyakit seperti misalnya pada keadaan infeksi maupun sepsis ⁽⁹⁾.

Sejalan dengan keadaan sekarang ini , dalam krisis keuangan melanda di semua sektor kehidupan tidak terkecuali sektor kesehatan menyebabkan pengelolaan yang ekonomis dengan menggunakan pemeriksaan yang murah dan cepat, merupakan alternatif pilihan pengelolaan khususnya dalam diagnosis penderita dengan sepsis.

Beberapa peneliti telah melakukan penelitian penggunaan sediaan apus darah tepi ini untuk mendeteksi sepsis secara dini pada neonatus yaitu dengan melihat perubahan jumlah leukosit dan perbandingan sel imatur dan total (rasio i/t) dari neutrofil yaitu bila lebih dari 0,2 ^(10,11). Philip dan Hewitz yang melakukan penelitian pada 376 pasien neonatus mendapatkan bahwa perbandingan

batang dan total neutrofil $\geq 0,2$ mempunyai sensitifitas sebesar 90% dan spesifitas 78%. Sedang jumlah leukosit $< 5000/\text{mm}^3$ mempunyai sensitifitas sebesar 50% dengan spesifitas 94%^(10,11). Sedang Monroe dkk yang menggunakan kriteria $i/t > 0,15$ mendapatkan sensitifitas sebesar 89% dan spesifitas sebesar 92%^(10,12). Bila pemeriksaan sediaan apus darah tepi ini (jumlah leukosit $> 15.000/\text{mm}^3$ atau $< 5000/\text{mm}^3$ dan $i/t > 0,2$) dikombinasikan dengan pemeriksaan lain seperti CRP (+), LED > 15 dalam 1 jam, dan latex haptoglobin (+) dapat dipakai sebagai skrining sepsis. Bila didapatkan 2 atau lebih dari 5 kriteria ini maka sepsis dikatakan positif^(11,13). Philips dan Hewitz mendapatkan skrining sepsis positif lebih dari 2 positif dari leukosit $< 5000/\text{mm}^3$ atau $> 15.000/\text{mm}^3$, Led > 15 dalam 1 jam, CRP (+), dan Haptoglobin (+) mendapatkan sensitifitas sebesar 97% dan spesifitas 88% (14). Dengan pembacaan sediaan apus darah tepi ini diharapkan sepsis dapat diketahui lebih dini sehingga penanganan akurat dapat dilakukan lebih dini sehingga mortalitas dapat diturunkan. Beberapa peneliti tersebut di atas menggunakan rasio I/t untuk melakukan deteksi dini pada neonatus. Di RSUP Dr. Kariadi Semarang diagnosis sepsis didasarkan pada Sindrom Respon Peradangan Sistemik (SRPS) dengan bukti infeksi yang memerlukan kultur dari beberapa spesimen seperti darah, urin, dll yang memerlukan waktu yang cukup lama. Dengan penghitungan perbandingan sel muda dan neutrofil total ini, dapat dipakai sebagai petanda sepsis secara dini, dengan biaya yang murah, dan cepat, dibandingkan bila harus menunggu hasil kultur darah yang memerlukan waktu yang lama dan biaya yang tidak murah. Namun bagaimana validitas cara

pemeriksaan ini dalam deteksi dini sepsis pada anak usia 1 bulan sampai 14 th perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

1.2 .Perumusan Masalah

- **Diagnosis** Sepsis menggunakan kriteria SPRS (suhu $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, takipneu, takikardi, leukositosis atau leukopeni dan batang $> 10\%$ serta $\text{PCO}_2 < 30$ torr). dan tanda infeksi sulit dilakukan karena tanda dan gejala yang tidak khas.
- Pemeriksaan kultur darah dan kultur atau spesimen lain untuk membuktikan adanya infeksi memerlukan waktu yang cukup lama serta biaya yang mahal yang tidak selalu terjangkau.
- Diperlukan diagnosis dan deteksi dini sepsis agar dapat dikelola dengan cepat dan tepat untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas.
- Diperlukan cara yang cepat dan murah dengan sensitifitas yang tinggi dan spesifisitas yang cukup tinggi yang dimungkinkan untuk dapat dipakai sebagai petanda sepsis secara dini yaitu dengan menghitung perbandingan sel muda dan total neutrofil pada sediaan apus darah tepi.

1.3. Masalah Penelitian

Apakah perbandingan sel muda neutrofil dan total neutrofil (rasio 1/t) pada sediaan apus darah tepi dapat merupakan petanda dini sepsis pada anak?

I.4. Tujuan Penelitian

Mengembangkan diagnosis dini sepsis berdasarkan pemeriksaan rasio i/t pada sediaan apus darah tepi, dan melihat adanya tanda infeksi bakteri yaitu adanya hemolisis, hipergranulasi dan vakuolisasi, serta mengetahui validitas rasio i/t dalam mendeteksi sepsis.

I.6. Manfaat Hasil penelitian

- Pendidikan (Ilmu Pengetahuan) : memberi sumbangan tentang deteksi dini sepsis
- Penelitian : sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut
- Pelayanan kesehatan :
 - Diagnosis sepsis yang akurat secara tepat, cepat dan ekonomis
 - Penderita sepsis dapat segera dikelola dengan tepat

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Batasan

Sepsis adalah respons sistem inflamasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi baik dalam darah maupun jaringan^(5,16). Respons ini dimanifestasikan dengan dua atau lebih dari gejala dan tanda berikut : suhu $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, takikardi, takipneu, $\text{PaCO}_2 < 30$ Torr, leukosit $> 12.000/\text{mm}^3$ atau $< 4000/\text{mm}^3$ atau jumlah sel muda neutrofil lebih dari 10%.^(1,2,4,5,14)

B. Etiologi

Sepsis pada anak umumnya disebabkan oleh adanya infeksi bakteri yang terdiri dari 19% infeksi nosokomial, dan bakteremi pada 49% penderita yaitu gram negatif sebanyak 52% dan gram positif 48%^(1,2). Infeksi nosokomial yang tersering adalah karena koagulase – negative stafilokokkus, stafilokokkus aureus dan enterokokkus, Infeksi jamur meningkat menjadi 20%^(1,2). Studi epidemiologi menunjukkan penurunan insidens hemofilus influenza dan peningkatan stafilokokkus koagulase negatif dan enterobakter.

C. Angka Kejadian

Sepsis pada anak merupakan penyebab ke sembilan kematian penyebab morbiditas dan mortalitas anak di Perancis⁽²⁾. Insidens yang pasti penderita sepsis belum diketahui secara pasti. Namun demikian data statistik didapatkan bahwa insidens sepsis pada usia 1-4 th makin lama makin

meningkat mencapai 139% dari th 1979 sampai th 1987. ⁽²⁾. Diperkirakan setiap tahun di Amerika didapatkan \pm 400.000 penderita sepsis, dengan angka kematian berkisar antara 30-60% ^(2,4,5). Insidens sepsis di unit perawatan PICU NICU didapatkan sekitar 24% sedangkan penelitian di Perancis yang dilakukan di unit-unit PICU NICU di sebanyak 36 tempat didapatkan insidens sepsis sebesar \pm 3%. Insidens ini tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin dan umur ⁽²⁾. Penelitian oleh Rangels dan Fransto pada 110 penderita yang dikutip oleh Tatty E.S 61,8% adalah Sindrom Respons Peradangan Sistemik (SRPS), didapatkan 7,3% sepsis, 3,4% sepsis berat dan 4,9% syok septik. Perjalanan penyakit yang menjadi lebih berat terjadi pada 30% . Pada 62% penderita dengan SRPS yang memenuhi gejala klinis sepsis diberikan antibiotika, 42% didapatkan hasil kultur positif dan 58% kultur negatif ⁽¹⁾. Sedang Fisher dan Fanconi (1996) yang dikutip Tatty E.S meneliti gejala dini sepsis pada 18 kasus NICU dan PICU di Rumah Sakit Pendidikan pada 127 kasus sepsis yang dicurigai secara klinis dan pengobatan antimikroba diberikan 38% didapati kuman, dan 62% tidak didapatkan, SRPS yang bukan karena infeksi terdapat pada 20%, fokus infeksi lokal 20%, sangat mungkin infeksi bakteri sistemik tetapi tidak didapatkan kuman (sepsis kultur negatif) 22% ⁽¹⁾. Angka kematian akibat syok septik adalah 60-90% ⁽¹⁵⁾.

Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan insidens sepsis pada anak adalah : ⁽¹⁾

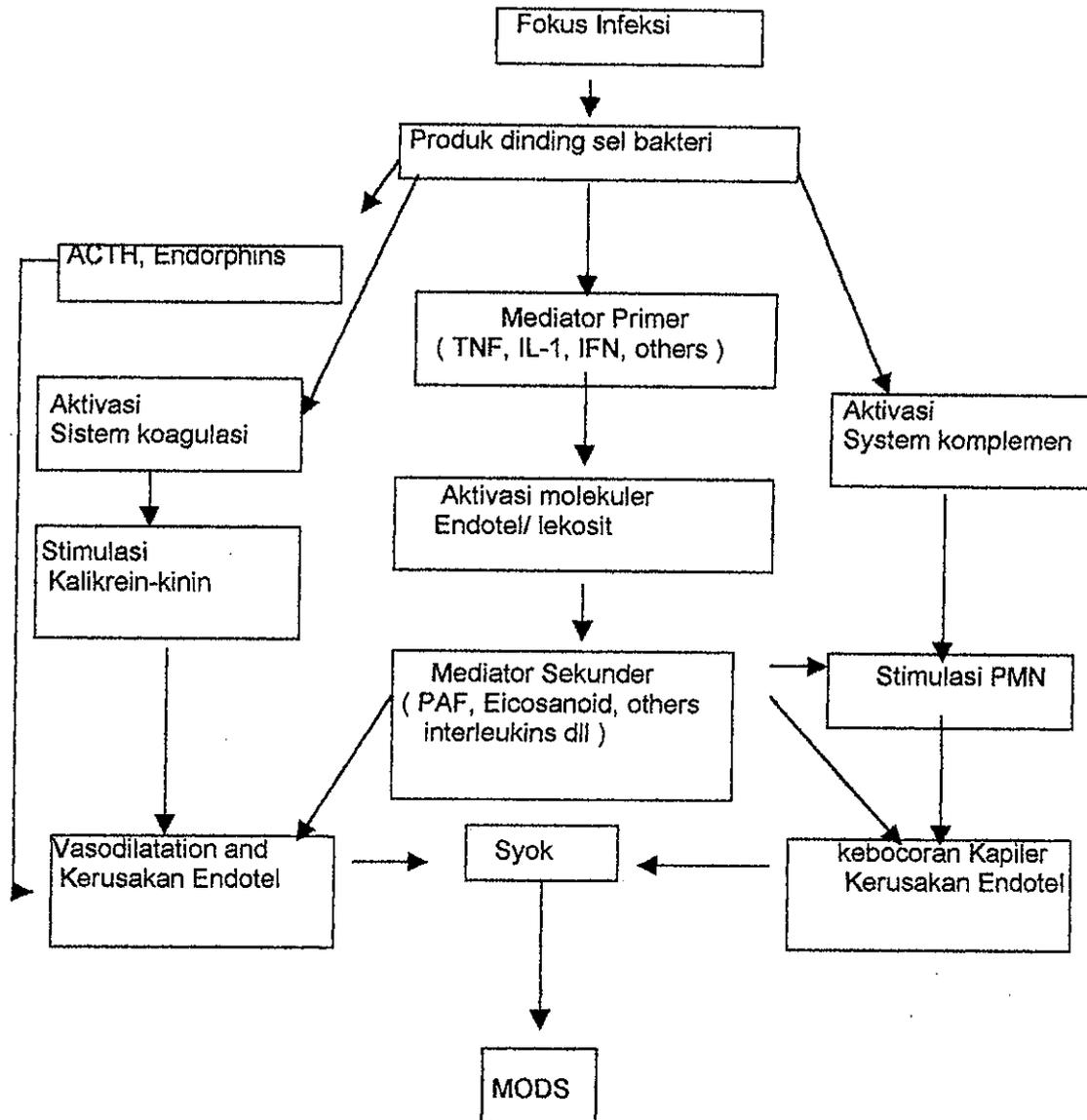
- Faktor host yang terdiri dari : malnutrisi, imunodefisiensi, problem penyakit kronik, trauma/ luka bakar, penyakit berat dan ktitis

- Faktor pengobatan : tindakan operasi, prosedur invasif, alat pantau invasif, antibiotika, terapi immunosupresif, lama perawatan dan lingkungan rumah sakit.

D. Patogenesis dan Patofisiologi

Sepsis merupakan respons inflamasi sistemik yang berat terhadap infeksi yang mengakibatkan suatu spektrum klinik dan penemuan patologis tertentu. Patofisiologinya sangat kompleks. Infeksi organisme akan melepaskan toksin mikrobial yang dapat merangsang suatu *kompleks cascade* untuk menimbulkan respons inflamasi sistemik. Untuk bakteri gram negatif endotoksin dari sel bakteri merupakan suatu stimulus, sedangkan berbagai inisiator lain seperti bakteri gram positif, jamur akan mengeluarkan eksotoksin. Toksin dan inisiator ini akan berakibat langsung maupun tak langsung untuk mengaktivasi sistem kekebalan humoral dan seluler dan mengeluarkan beberapa mediator seperti *Tumor necrosis faktor* (TNF), interleukin (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8), *leukotrienes*, *Tromboxane*, Prostaglandin, interferon gamma, *Complement* (C3a , C5a), kinin, Faktor hagemen (faktor XII), *beta endorphin*, *platelet activating factor* (PAF), *Myocardial depressant faktor* ⁽¹⁸⁾. Monosit dan stimulasi makrofag berakibat pada produksi sitokin seperti TNF dan interleukin. Neutrofil sel endotel vaskuler juga teraktivasi oleh berbagai mediator tersebut , terjadi hal yang disebut *Capiler Leakage Syndrome* ^(1,3 5). Hubungan antar berbagai mediator berperan dalam patogenesis sepsis. Efek yang terjadi yaitu respons inflamasi sistemik yang

memerlukan penanganan intensif. Bila tidak dapat diatasi akan terjadi hipotensi, gagal multi organ bahkan kematian (3,5).



Gb 1. Patogenesis Sepsis (3)

E. Perubahan – Perubahan Pada Sistem Hemopoitik akibat Sepsis

Sepsis dapat menyebabkan perubahan-perubahan pada sistem hematologi yaitu terdapatnya perubahan-perubahan baik morfologi maupun jumlah dari eritrosit, leukosit maupun trombosit. Pada keadaan infeksi dapat terjadi perubahan jumlah seperti peningkatan jumlah atau justru penurunan jumlah leukosit^(8,18,19). Penurunan jumlah leukosit khususnya PMN (neutropeni) ini disebabkan oleh karena peningkatan destruksi sel PMN setelah fagositosis bakteri dan adanya agregasi PMN akibat pengaruh komplemen yang menyebabkan peredaran neutrofil dalam sirkulasi berkurang (18,19) . Bila kelihatan tak cukup akan terjadi neutropeni. Pada keadaan infeksi juga terjadi pelepasan sel neutrofil yang muda (bentuk batang dll) ke sirkulasi sehingga terjadi peningkatan jumlah neutrofil muda dalam sirkulasi yang menyebabkan ratio sel muda dan total neutrofil meningkat, bahkan dapat terjadi peningkatan sel muda neutrofil secara absolut^(8). Peningkatan jumlah sel muda ini adalah juga akibat adanya penghentian sementara pematangan sel neutrofil oleh mediator TNF, sehingga sel muda neutrofil menjadi banyak⁽¹⁾.

Pada keadaan infeksi yang berat (sepsis) jumlah leukosit juga dapat meningkat sampai puluhan ribu dan menyebabkan terjadinya reaksi leukemoid yaitu bila leukosit lebih dari 50.000 /mm³^(20). Peningkatan cepat ini dipacu oleh adanya infeksi yang menyebabkan pelepasan leukosit khususnya neutrofil dari sumsum tulang dan juga oleh karena kontrol *Granulosit Coloni Stimulating Factor* GCSF yang dikeluarkan oleh limfosit dan monosit pada saat terjadi infeksi^(21,22).

Neutropeni dapat dibagi menjadi 3 golongan yaitu neutropeni berat bila neutrofil < 500/mm³, neutropeni sedang bila neutrofil antara 500-1000 dan neutropeni ringan bila neutrofil 1000-1500 /mm³. Adanya neutropeni ini digunakan untuk memprediksi adanya infeksi piogenik terutama pada pasien dengan neutropeni yang berat dan sudah harus diberikan terapi untuk infeksi⁽¹⁸⁾. Adapun tipe infeksi piogenik yang paling sering berhubungan secara bermakna dengan neutropeni adalah selulitis, abses superfisial, pneumonia dan sepsis⁽¹⁸⁾.

Di samping perubahan dalam jumlah, terjadi pula perubahan bentuk dari sel neutrofil yaitu adanya peningkatan granuler toksik atau hipergranulasi, adanya *dohi bodies* dan vakuolisasi^(7,8). Vakuolisasi pada sitoplasma neutrofil merupakan bentuk yang abnormal dan berhubungan secara signifikan dengan bakteremi. Penelitian terhadap neutrofil pada penderita bakteremi yang dilakukan Zipusky dkk mendapatkan bahwa hipergranulasi, *dohi bodies* dan vakuolisasi masing masing didapatkan pada 75% , 29% dan 24% pada pasien dengan bakteremi⁽⁸⁾. Dapat disimpulkan bahwa tanda-tanda perubahan neutrofil yang dapat membantu menegakkan diagnosis sepsis adalah peningkatan jumlah batang atau rasio batang dengan total neutrofil (i/t), adanya toksik granuler, *Dohi bodies*, dan vakuolisasi⁽⁷⁾. Oleh sebab itu secara empiris pemberian antibiotika adekuat sudah dimulai sebelum hasil kultur diketahui⁽⁸⁾.

Infeksi juga menyebabkan terjadinya hemolisis eritrosit yang pada akhirnya dapat menyebabkan penurunan kadar hemoglobin⁽⁸⁾. Selama infeksi

akut konsentrasi Hb dapat turun sampai 13 %, terutama akibat infeksi virus atau bakteri⁽⁷⁾.

Infeksi juga dapat menyebabkan terjadinya trombositopeni akibat proses destruksi yang berlebihan dan akibat pemakaian trombosit berlebihan akibat proses DIC serta penekanan pada sumsum tulang^(5,7). Dari berbagai infeksi, infeksi gram negatif (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiela*) merupakan penyebab penting terjadinya trombositopeni.⁽⁷⁾ Namun demikian infeksi gram positifpun (*Diplococcus pneumoniae*, *Stafylokokkus aureus*, *streptokokkus*, dan *clostridium*) dapat mengakibatkan gambaran yang sama⁽⁷⁾. Trombositopeni ini sering merupakan petanda awal dari sepsis⁽⁵⁾. Jumlah trombosit yang rendah berhubungan secara bermakna dengan progresivitas klinis dan syok septik⁽⁵⁾

F. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis sepsis adalah hasil proses fisiologis sebagai respons terhadap endotoksin yang menyebabkan hipotensi dan gagal multi organ. Dilepaskannya substansi vasoaktif mengakibatkan menurunnya resistensi pembuluh darah sistemik. Sebagai respons, maka denyut jantung dan curah jantung akan meningkat. Penderita terlihat panas, kering, perfusi baik dan denyut nadi kuat. Keadaan ini disebut *Warm shock*, jumlah absolut neutrofil menurun, jumlah absolut neutrofil muda meningkat, perbandingan antar neutrofil batang dan total > 0,2 dan terjadi pada stadium dini. Tekanan arteri rata-rata meningkat normal, tetapi tekanan nadi melebar oleh karena vasodilatasi menyebabkan

tekanan diastolik menurun dan meningkatnya curah jantung akan meningkatkan tekanan sistolik. Penderita menjadi takipneue, hipokarbi, dengan usaha napas yang dalam. Pada permulaan penderita masih dapat meningkatkan frekuensi napas dan mempertahankan PH dalam batas normal, tetapi tekanan oksigen arteri (PaO₂) menurun disebabkan adanya gangguan ventilasi/ perfusi ke dalam paru-paru (16,23). *Warm Shock* ditandai dengan peningkatan SVR (*systemic Vascular Resistance*) dan peningkatan cardiac output (vasodilatasi arteriole dan venule, agregasi leukosit, mikroemboli, dan kerusakan sel endotel) Keadaan *warm shock* dapat berlanjut menjadi *cold shock* apabila volume intravaskuler menurun. Pada *cold shock* terlihat penurunan cardiac output , depresi refleks miokardial dan berbagai respons sistemik seperti insufisiensi mikrovaskuler, aliran darah yang inadkuat ke berbagai jaringan, peningkatan produksi asam laktat disfungsi organ yang berat bahkan terjadinya kematian (24). Perubahan status mental atau penurunan kesadaran terjadi pada syok sepsis stadium dini. Penderita menjadi iritabel, dan gelisah. Kerusakan jaringan berlanjut terus, metabolisme terganggu dan perfusi jaringan memburuk. Pada Pemeriksaan laboratorium dapat terjadi :

1. Pada stadium dini : hipoksemia, alkalosis respiratorik, asidosis metabolik (tidak selalu), hiperglikemia, gangguan koagulasi ringan, laktat darah dapat normal atau meningkat.
2. Pada stadium lanjut: Hipoksemia, asidosis respiratorik, hipoglikemia, koagulapati berat, laktat darah yang meningkat

Manifestasi kardiovaskuler pada sepsis berbeda pada stadium awal maupun akhir. Pada sepsis stadium awal biasanya terjadi penurunan PVR (*peripheral vascular resistance*) dan peningkatan cardiac output, mengakibatkan suatu hipotensi. Sedang pada sepsis lanjut terjadi penurunan cardiac output sementara tahanan perifer mungkin menurun, atau alternatif lain berupa vasokonstriksi yang dapat meningkatkan tahanan perifer. Bagaimanapun hipotensi juga terjadi pada stadium lanjut⁽²⁶⁾.

Pada stadium *cold shock* terjadi denyut nadi meningkat dan kecil, frekuensi napas meningkat, hipotensi, tekanan nadi menyempit, ekstremitas dingin dan berkeringat, ujung jari kuku sianosis, akhirnya napas dangkal dan terjadi kelelahan otot pernapasan. Menurunnya volume intra vaskuler, perfusi jaringan yang memburuk, terganggunya pemakaian oksigen, kekurangan pemasukan energi metabolik, dan disfungsi miokard mengakibatkan asidosis yang berlanjut menjadi lebih berat. Apabila siklus ini tidak ditanggulangi dengan baik, maka penderita dapat mengalami syok yang irreversibel dan gagal multi organ yang diikuti dengan kematian⁽²³⁾.

G. Konfirmasi Penderita Sepsis dengan Sediaan Apus Darah Tepi

Pada setiap infeksi yang berat baik primer maupun sekunder akibat nosokomial tubuh akan mengadakan reaksi imunologi fase akut yang membuat dan melepaskan berbagai mediator yang dapat menyebabkan perubahan – perubahan dalam darah. GCSF (*Granulosit Colony Stimulating Factor*) terutama

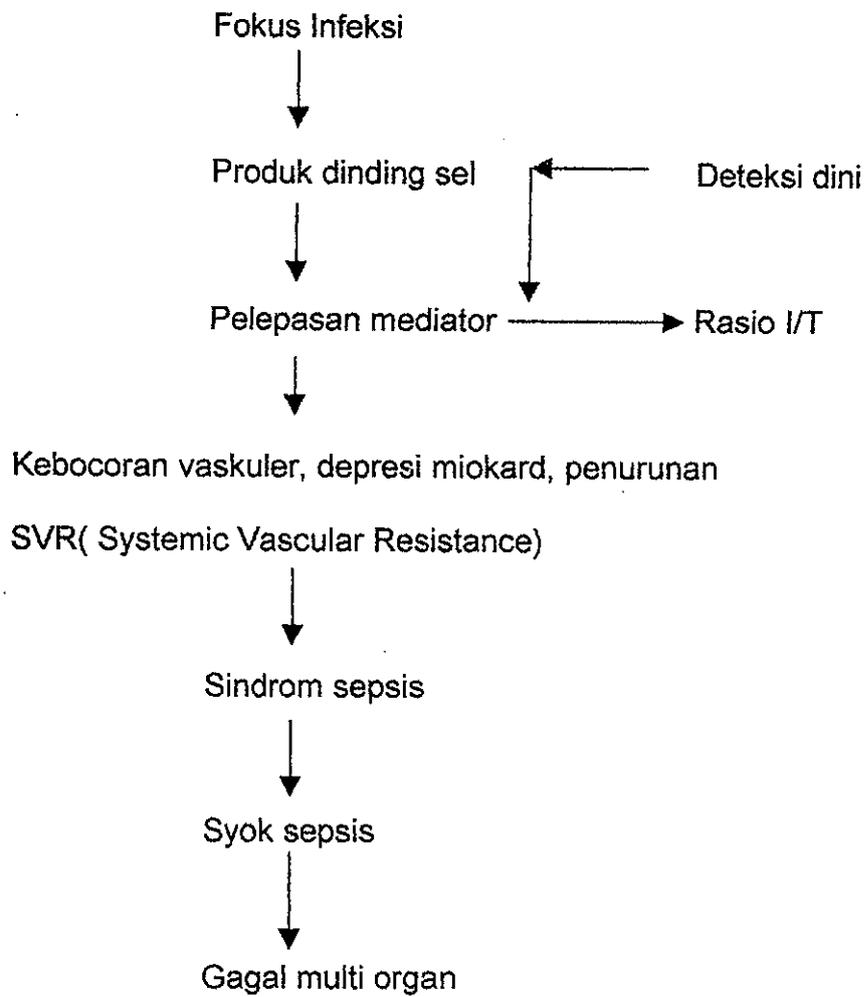
berperan dalam peningkatan produksi granulosit terutama neutrofil, peningkatan dan pelepasan leukosit terutama neutrofil dalam sumsum tulang ⁽¹⁾. Di samping itu komplemen yang teraktivasi baik secara klasik maupun alternatif dapat meningkatkan proses fagositosis yang terlihat dalam sedimen apus darah sebagai vakuolisasi ⁽²⁵⁾, Mediator TNF yang dihasilkan oleh limfosit dan monosit yang teraktivasi akibat infeksi akan menghambat proses pematangan neutrofil sehingga akan lebih banyak sel muda neutrofil bentuk batang dalam sirkulasi ^(1, 20). Aktivasi faktor hageman akibat endotoksin maupun akibat kerusakan endotel pembuluh darah pada akhirnya dapat menyebabkan terjadinya DIC dan trombositopeni. Pada infeksi juga dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah yang pada akhirnya dapat menyebabkan anemi ⁽⁷⁾. Mediator lain seperti IL6 dapat mengakibatkan hepatosit untuk mensekresi reaktan fase akut yaitu CRP ^(1,15).

Dengan melihat perubahan dalam darah yaitu perubahan bentuk leukosit terutama neutrofil (Vakuolisasi, hipergranulasi), leukositosis atau leukopeni, peningkatan rasio i/t > 0,2 , adanya proses hemolisis sel darah merah, trombositopeni dapat dideteksi adanya kecurigaan terhadap sepsis ^(10,11,12,13). Dengan kombinasi hasil pemeriksaan lain yang cepat seperti CRP dan LED maka akurasi pemeriksaan darah hapus ini juga akan lebih meningkat , dan tidak perlu menunggu hasil kultur yang cukup lama untuk mendiagnosis adanya sepsis.

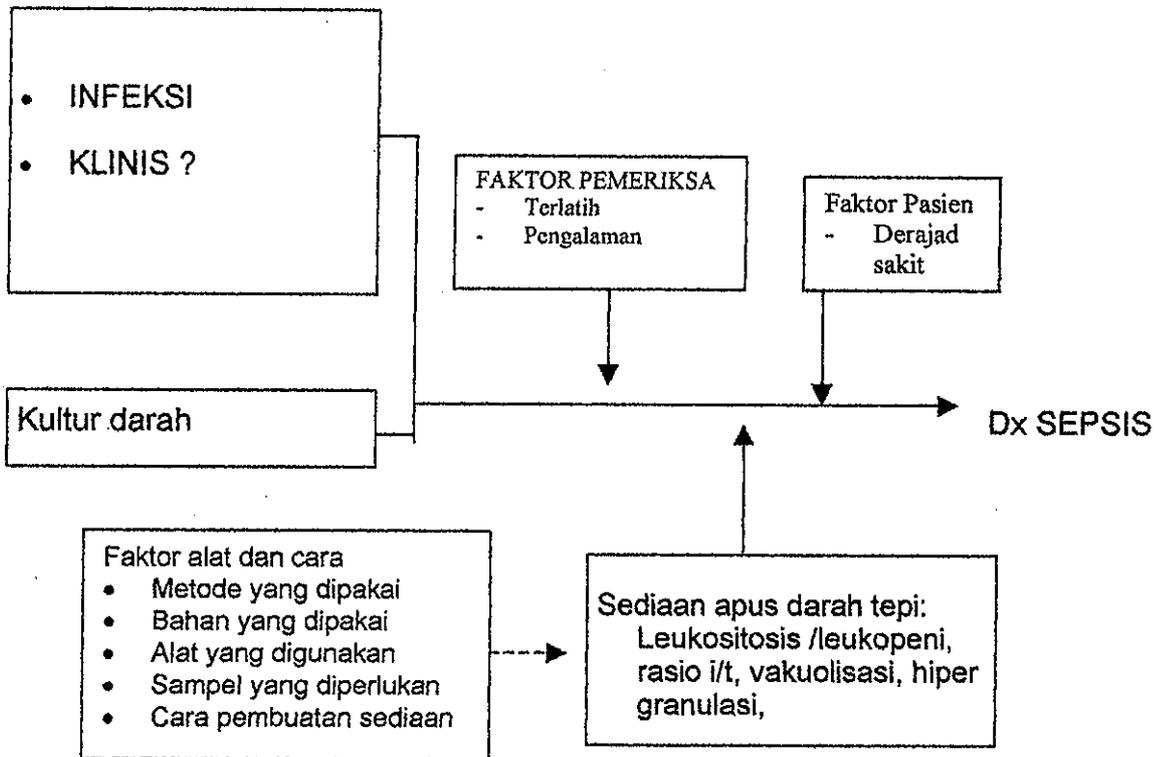
H. Prinsip Pengelolaan Sepsis ^(1,2)

1. Antibiotika sesuai pola kuman , pola sensitifitas , penyakit yang mendasari.
2. Terapi penunjang untuk kardiovaskuler , respirasi, hematologi, ginjal, traktus gastrointestinal, otak dan keseimbangan air dan elektrolit
3. Bila terjadi syok maka tindakan yang paling penting adalah tunjangan sirkulasi. tujuannya adalah memperbaiki volume darah dalam sirkulasi agar kembali normal .

I. Kerangka Teori



J. Kerangka Konsep



K. Hipotesis

- Mayor :
 - Rasio i/t pada Sediaan apus darah tepi merupakan petanda sepsis
- Minor
 1. Terdapat hubungan antara rasio pemeriksaan darah hapus (rasio i/t, vakuolisasi , hipergranulasi dan hemolisis) dengan sepsis dan mempunyai sensitifitas yang tinggi untuk petanda sepsis
 2. Rasio i/t pada sediaan apus darah tepi mempunyai spesifisitas yang cukup tinggi untuk petanda sepsis pada anak
 3. Rasio i/t pada sediaan apus mempunyai nilai ramal positif yang tinggi
 4. Rasio i/t pada sediaan apus darah tepi mempunyai akurasi yang tinggi

Bab III

Metode Penelitian

A. Jenis Penelitian

Uji diagnostik

B. Populasi Penelitian

Penderita usia 1 bulan sampai 14 th yang dicurigai mengalami sepsis yang dirawat di bagian IKA RSUP Dr Kariadi

C. Kriteria Inklusi:

- Penderita Usia 1 bulan sampai 14 th
- Diagnosis dugaan sepsis yaitu takikardi, takipneu, leukositosis atau leukopeni dan batang > 10%
- Belum mendapat antibiotika atau mendapat antibiotika sesuai pedoman kurang dari 3 hari

E. Kriteria Eksklusi

- Usia di atas 14 th atau di bawah 1th
- Penyakit hematologi
- Penyakit keganasan
- Gizi buruk (BB/U < 60%).
- Hal-hal yang dapat menurunkan daya tahan tubuh misalnya terapi kortikosteroid dan sitostatika dan lain lain

E. Besarnya Sampel

Besar sampel ditetapkan berdasarkan prevalensi dan derajat sensitifitas yang diinginkan. Untuk menetapkan dengan akurat prevalensi yang sebenarnya cukup sulit, mengingat belum banyak penelitian mengenai insidens dan prevalensi sepsis di Indonesia. Namun mengacu pada penelitian yang dilakukan Philip dan Hewitz dengan sensitifitas yang diharapkan sebesar 88% dengan toleransi 10% maka sampel yang dibutuhkan adalah seperti perhitungan rumus sebagai berikut ⁽²⁶⁾

$$n_1 = \frac{2Z^2_{\alpha} PQ}{E^2}$$

Keterangan :

$$P = \text{Sensitifitas} = 0,88$$

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

$$Z_{\alpha} = 1,96 \text{ (dengan interval kepercayaan 95 \%)}$$

$$E = 0,88 \text{ (10\% dari 88\%)}$$

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

$$= 105 \text{ kasus}$$

dengan asumsi drop out 10% maka jumlah sampel menjadi $(0.1 \times 105) + 105 = 115$ sampel

F. Pengumpulan Data

Penderita yang dirawat dibangsal infeksi , HND, maupun PICU yang memenuhi kriteria inklusi, diambil darah perifer untuk dibuat sediaan apus darah tepi serta darah vena untuk pemeriksaan kultur darah. Sampel darah diambil secara aseptis, kemudian dimasukkan ke dalam media transport untuk di kultur. Dalam waktu kurang dari 1 jam sampel yang sudah dimasukkan dalam medium transport ini harus sudah dilakukan kultur dengan metode konvensional di bagian mikrobiologi RUP Dr. Kariadi Semarang. Sediaan apus darah tepi yang sudah dicat kemudian dibaca di bawah mikroskop binokuler dengan pembesaran 1000 kali dan ditampilkan ke dalam layar monitor komputer sehingga gambaran akan nampak lebih jelas dan akurat, dan dihitung rasio i/t pada 5 lapangan pandang kemudian hitung jumlah rata-rata, juga dicari adanya hipergranulasi, vakuolisasi dan hemolisis serta jumlah leukosit . Pembacaan dilakukan oleh peneliti dan ahli hematologi.

G. Analisis Data

- **Data** klinis umur dan seks dievaluasi secara diskriptif
- Perbedaan kemampuan diagnostik sediaan apus darah tepi dibandingkan dengan kultur darah dianalisis dengan tabel 2 x 2 dengan menghitung sensitifitas , spesifitas dan nilai ramal positif dengan interval kepercayaan 95%. Untuk menentukan titik potong terbaik hasil uji diagnosis dibuat kurve ROC.
- Hubungan dua variabel dianalisa dengan kai kuadrat untuk variabel nominal , sedangkan untuk variabel numerik dianalisis dengan tes t.

H. Etika Penelitian

- Orang tua penderita menyetujui dan mengisi *inform consent*
- Biaya yang diperlukan untuk kultur darah tidak dibebankan pada orang tua penderita
- Penelitian akan mulai dikerjakan setelah disetujui oleh komite etika dan *review* penelitian FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi

I. Tindak Lanjut

- Bila didapatkan tanda-tanda sepsis maka segera dilaporkan ke dokter pengelola untuk ditindaklanjuti sesuai dengan pedoman atau kebijakan masing-masing sub bagian.

J. Definisi Operasional

1. Kecurigaan sepsis pada Anak

Kecurigaan sepsis pada anak : bila ditemukan anak dengan tanda infeksi dengan gejala sebagai berikut:

- Suhu $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$
- Takikardi : yang melebihi rentang frekuensi denyut jantung normal sesuai dengan umur yaitu
 - 1 bl – 12 bl : $> 80-140$ x/mnt
 - 1th – 5 th : $> 80-110$ x.mnt
 - 6 th – 10 th : $> 70-100$ x/mnt
 - 11 th- 15 th : $> 55-90$ x/mnt

- 11 th- 15 th : > 55-90 x/mnt
- **Takipnu:**
 - < 2 bulan : > 60 X/mnt
 - 2 bl – 1 th : > 50 X/mnt
 - 1 th – 5 th : > 40 x/ mnt
 - > 5 Th : > 30 X /mnt
- **Leukositosis:** Jumlah leukosit >12.000/mm³
- **Leukopeni** : Jumlah leukosit < 4000/mm³
- **Jumlah Batang neutrofil > 10 %**

2. Laboratorium darah

- **Trombositopeni** : Jumlah < 150.000/mm³
- **Anemia** : jumlah Hb < normal sesuai umur
 - 6 bl – 6 th : < 11 gr%
 - 6 th – 14 th : < 12 gr%
- **Preparat Hapus petanda sepsis**
 - I/t > 0,2
 - Hemolisis : pecahnya sel eritrosit yang ditandai dengan adanya sel krenasi dan sel bur dengan jumlah yang cukup banyak
 - Hipergranulasi : peningkatan besar dan kekasaran granula pada sel leukosit

- **Kultur Darah**

Kultur yang dipakai adalah kultur darah sebagai baku emas yang dikerjakan dengan metode konvensional di laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi. Positif bila didapatkan koloni kuman dalam kultur tersebut dan tes sensitifitas.

- **Diagnosis Sepsis .**

Diagnosis sepsis ditegakkan dengan adanya kriteria SRPS dan kultur darah positif.

K. Rancangan Penelitian

N



Ne



n



Kultur darah

Sediaan apus darah
tepi

	+	-	
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Sensitifitas : $\frac{a}{a+c}$ Spesifisitas : $\frac{d}{b+d}$ Nilai Ramal Positif : $\frac{a}{a+b}$

Akurasi : $\frac{a+d}{a+b+c+d}$

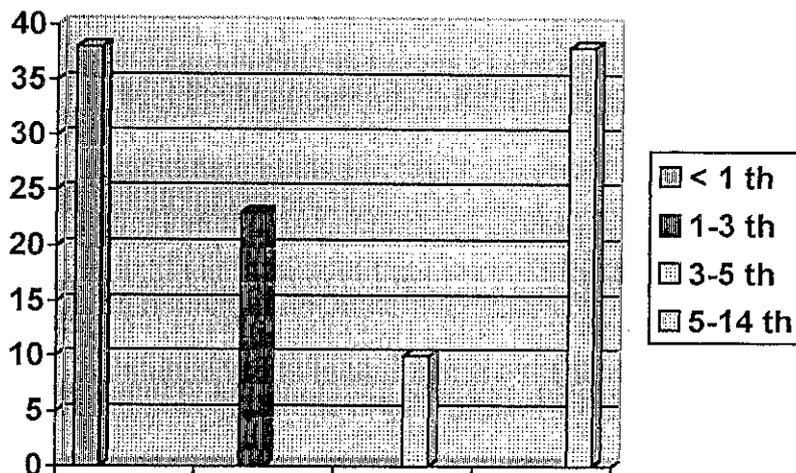
BAB IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 109 anak usia 1 bulan sampai 14 th yang diduga menderita sepsis. Sampel diambil dari penderita yang dirawat di bangsal anak RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan hasil sebagai berikut :

1. Sebaran Umur dan Jenis Kelamin

Berdasarkan kelompok umur dari 109 anak didapatkan kelompok umur kurang dari 1 th (1bln – 12 bulan) sebanyak 38 anak (38,80%), Usia 1th – 3 th sebanyak 23 anak (21,10%), usia 3-5 th sebanyak 10 anak (9,01%) dan usia 5-14 th sebanyak 38 anak (34,86%) .



Gambar 2 : Sebaran penderita menurut Umur

Sedangkan perbandingan rerata umur penderita sepsis dan non sepsis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Nilai Rerata Umur Penderita Sepsis dan Non Sepsis .

Diagnosis	N	Mean	St deviasi
Sepsis	60	49,13	47,79
Non sepsis	49	53,4	47,57

Dari Tabel 1. dapat dilihat bahwa umur rata-rata anak dalam penelitian ini adalah $49,13 \pm 47,76$ bulan untuk kelompok penderita sepsis dan $53,4 \pm 47,57$ bulan dengan rentang minimal 2 bulan dan maksimal 168 bulan untuk kelompok non sepsis dan rentang minimal 3 bulan serta maksimal 156 bulan untuk kelompok sepsis. Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa nampaknya tidak ada perbedaan bermakna mengenai umur diantara kedua kelompok tersebut.

Sedang sebaran mengenai jenis kelamin dari ke dua kelompok dapat dilihat pada Tabel 2 .

Tabel 2. Sebaran penderita berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	sepsis	Non sepsis	jumlah
Laki-laki	31	26	57
Perempuan	29	23	52
Jumlah	60	49	109

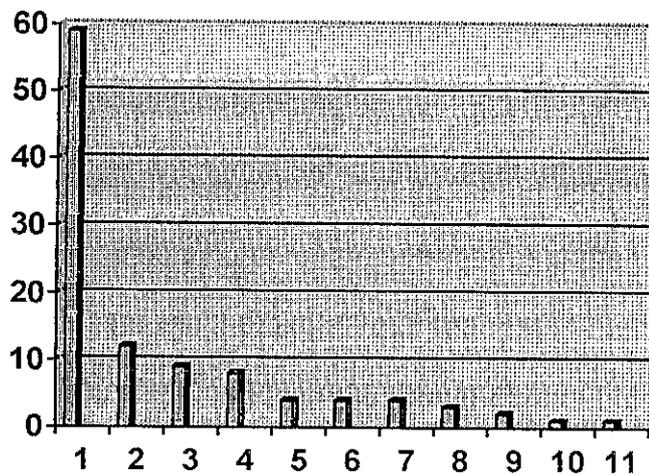
Keterangan : $X^2 : 0,21$ $p : 0,885$

Pada penelitian ini didapatkan jumlah laki-laki sebanyak 57 penderita (52,99%), dan perempuan sebanyak 47,71% , namun secara statistik tidak

didapatkan adanya perbedaan yang bermakna di antara ke dua kelompok diagnosis.

2. Sebaran penderita berdasarkan diagnosis kerja .

Dari 109 penderita yang ikut dalam penelitian masuk ke RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan diagnosis sebagai berikut : observasi febris sebanyak 59 Anak (54,12%), observasi sepsis sebanyak 12 anak (11,02%), bronkhopneumonia sebanyak 9 anak (8,2%), ensefalitis 8 anak (7,3%), Observasi syok, meningoensefalitis, dan kejang demam masing-masing 4 anak (3,65%). Pasca kraniotomi 3 anak (2,7%), meningitis 2 anak (1,8%) dan pascal ileostomi serta laparatomi masing –masing 1 anak (0,9%).



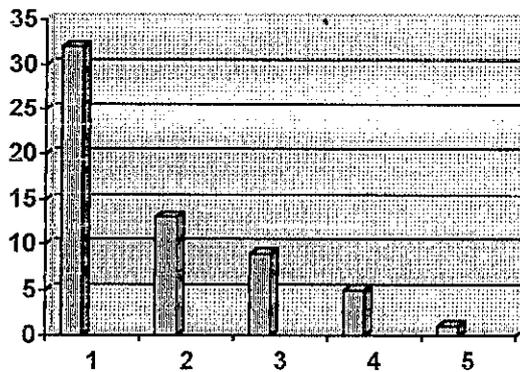
Gambar : 3 Sebaran penderita berdasarkan diagnosis kerja

Keterangan :

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. Observasi febris (54,12 %) | 7. Kejang demam |
| 2. Observasi sepsis | 8. Pasca kraniotomi |
| 3. Bronkhopneumonia | 9. Meningitis |
| 4. Ensefalitis | 10. Pasca laparatomi |
| 5. Meningoensefalitis | 11. Pasca illeostomi |
| 6. Observasi syok | |

3. Sebaran penderita berdasarkan hasil biakan darah

Dari 109 sampel darah yang didapat dilakukan biakan darah dengan hasil sebagai berikut : 49 sampel dengan hasil steril (44,95%), dan 60 sampel (55,05%) positif . sedangkan dari hasil biakan darah positif ini didapatkan pola kuman antara lain : enterobakter sebanyak 32 sampel (53,33%), E.Coli sebanyak 13 sampel (21,66%), stafilokokus epidermidis : 9 sampel (15%), pseudomonas 5 sampel (8,33%), dan proteus 1 anak (1,6%).



Gambar 4: sebaran pola kuman penyebab sepsis

Keterangan :

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| 1. Enterobakter | 4. Pseudomonas |
| 2. E. Coli | 5. Proteus |
| 3. Stafilokokus epidermidis | |

4. Sebaran penderita berdasarkan tingginya suhu

Tabel : 3. Perbedaan nilai rerata suhu penderita dengan diagnosis sepsis dan non sepsis

Diagnosis klinis	N	Mean	standart deviasi
Sepsis	60	39,227	0,609
Non Sepsis	49	39,061	0,658

Keterangan : $t : -1.361$, $df : 107$, $p : 0,176$

Pada penelitian ini didapatkan rerata suhu penderita dengan diagnosis klinis non sepsis sebesar $39,061 \pm 0,658$ °C dan sepsis sebesar $39,227 \pm 0,609$ °C. Nampaknya suhu penderita sepsis nilai reratanya lebih tinggi dibanding non sepsis namun secara statistik tidak berbeda secara bermakna ($p = 0,176$).

5. Lamanya Panas

Tabel 4. Perbandingan nilai rerata lama panas penderita sepsis dan non sepsis

Diagnosis klinis	N	Mean	Standart deviasi
Sepsis	60	11,45	9,92
Non sepsis	49	10,59	10,10

Keterangan : $t = -0,446$ $df = 107$ $p = 0,657$

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata lamanya panas penderita sepsis selama $11,45 \pm 9,92$ hari , sedang non sepsis selama $10,59 \pm 10,10$ hari.

Berdasarkan hasil uji t test lamanya panas tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (p = 0,657)

6. Jumlah hitung leukosit

Tabel 5. Perbandingan nilai rerata hitung leukosit pada penderita sepsis dan non sepsis

Diagnosis klinis	N	mean	standart deviasi
Sepsis	60	21.043	14.709
Non Sepsis	49	13.679	13.372

Keterangan : t = -2,709 df : 107 p = 0,008

Pada penelitian ini didapatkan rerata hitung leukosit penderita sepsis sebesar $21.043 \pm 14.709 / \text{mm}^3$, dan non sepsis sebesar $13.679 \pm 13.372 / \text{mm}^3$. Hitung jumlah leukosit ini berbeda secara bermakna diantara kedua keadaan sepsis dan non sepsis (p = 0,008).

Pada uji validitas hitung leukosit tiga kelompok yaitu leukosit < 5000/ mm³ , $\geq 15.000/\text{mm}^3$ dan ≥ 20.000 terhadap kultur darah sebagai baku emas sepsis didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 6. Analisis validitas hitung leukosit terhadap kultur darah

Leukosit	PB	PP	NP	NB	Se	Sp	NDP	NDN	Akur
≥ 15.000	44	19	16	30	73,3	61,2	74,5	65	67,9
≥ 20.000	22	10	38	39	36,6	79	68,7	50,6	55,9
< 5000	3	14	57	35	5	71,4	17,6	38,04	34,86

7. Sediaan Apus Darah Tepi

7.1. Hemolisis sistem eritrosit

Tabel 7 . Sebaran gambaran hemolisis eritrosit pada Sediaan Apus Darah Tepi penderita sepsis dan non sepsis.

	Sepsis	non sepsis	total
Hemolisis +	22	7	29
Hemolisis -	38	42	80
jumlah	60	49	109

keterangan X^2 : 6,919 p : 0,009

Pada pemeriksaan keadaan hemolisis pada sediaan apus darah tepi penderita sepsis dan non sepsis didapatkan perbedaan bermakna pada penderita sepsis dan non sepsis (p = 0,009). Ini berarti bahwa pada keadaan sepsis lebih banyak terjadi hemolisis dibandingkan bila tidak sepsis.

7.2. Hipergranulasi

Tabel 8. Sebaran Gambaran Hipergranulasi Pada Pembacaan Sediaan Apus Darah Tepi Penderita Sepsis dan Non sepsis

	Sepsis	non sepsis	Total
Hipergranulasi +	50	30	80
Hipergranulasi -	10	19	29
Jumlah	60	49	109

Keterangan : X^2 = 6,752 p = 0,009

Pada penelitian ini, didapatkan hubungan bermakna antara hipergranulasi pada sediaan apus darah tepi dengan bakteriemi sebagai baku emas sepsis ($p=0,009$). Ini berarti bahwa pada sepsis lebih banyak terjadi hipergranulasi bila dibandingkan dengan yang tidak sepsis.

7.3. Vakuolisasi

Tabel 9. Menunjukkan Gambaran Vakuolisasi Leukosit Pada penderita Sepsis Dan Non sepsis.

	Sepsis	non sepsis	Total
Vakuolisasi +	52	31	83
Vakuolisasi -	8	18	26
Jumlah	60	49	109

Keterangan . $X^2 = 8,132$ $p = 0,004$

Pada penelitian didapatkan hubungan yang bermakna antara vakuolisasi pada sediaan apus darah tepi dengan penderita sepsis dan non sepsis ($p = 0,004$). Ini berarti bahwa vakuolisasi lebih sering terjadi pada penderita yang mengalami sepsis dari pada yang tidak sepsis.

Dilakukan uji validasi sediaan apus darah tepi (hemolisi, hipergranulasi dan vakuolisasi) dengan hasil sebagai berikut seperti tampak pada Tabel 10.

Tabel 10. Uji validasi hipergranulasi, vakuolisasi dan hemolisis terhadap bakteriemi sebagai baku emas sepsis

	PB	PP	NP	NB	Se	Sp	NDP	NDN	Akurasi	P
Hipergranulasi	50	30	10	19	83	38	62,5	63,5	63,3	0,009
Vakuolisasi	52	31	8	18	86	36	62	30	64,22	0,004
Hemolisis	22	7	38	42	38	75	52,5	58,7	58,7	0,009

8. Rasio I/t

Tabel 11. Perbandingan Nilai Rerata Rasio i/t Pada Penderita sepsis dan Non Sepsis

Diagnosis	N	mean	Standart deviasi
Sepsis	60	0,1907	0,060
Non sepsis	49	0,1279	0.066

Keterangan : nilai $t = -5,168$ $df : 107$ $p = 0,0001$

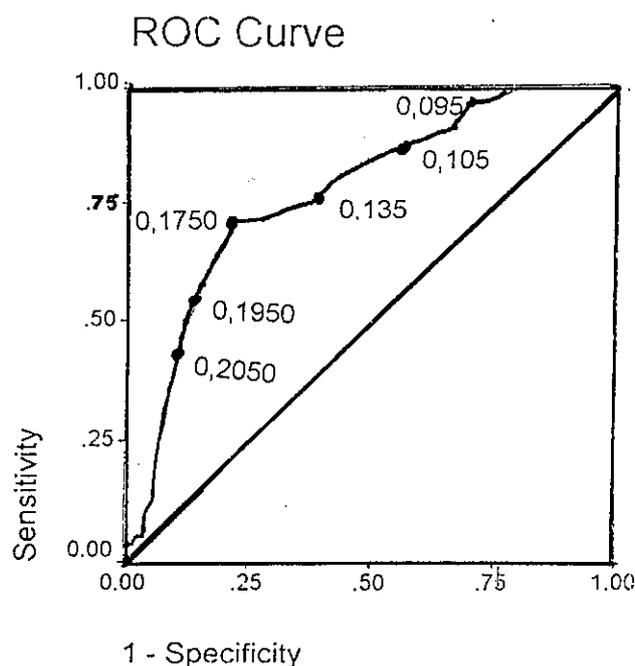
Pada penelitian yang dilakukan untuk penghitungan rasio i/t pada pembacaan sediaan apus darah tepi, didapatkan perbedaan yang sangat bermakna ($p = 0,0001$), dengan rerata untuk penderita sepsis sebesar $0.1907 \pm 0,060$ dengan rentang minimum sebesar 0,07 dan maksimum 0,36 dan penderita non sepsis dengan nilai rerata i/t sebesar $0,1279 \pm 0,066$ dengan rentang minimum sebesar 0,03 dan maksimum 0,032.

Dilakukan uji validasi hitung rasio i/t terhadap sepsis kultur darah

Tabel 12. Uji validasi rasio i/t terhadap sepsis.

1/t	PB	PP	NP	NB	Se	Sp	1-Sp	NDP	NDN	Akura si
0,035	60	47	0	2	100	4,1	95,9	56,07	100	56,88
0,045	60	45	0	4	100	8,2	91,8	57,14	100	58,71
0,055	60	44	0	5	100	12,2	87,8	57,69	100	59,63
0,075	59	36	1	13	96,7	24,5	75,5	62,10	92,85	66,05
0,085	59	32	1	17	96,7	30,6	69,4	64,83	94,4	69,72
0,095	56	33	4	16	93,3	32,7	67,3	62,92	80,00	66,05
0,105	54	31	6	18	90,0	36,7	63,3	63,53	75,00	66,05
0,115	51	24	9	25	85,00	51	49,0	68,0	73,53	69,72
0,125	49	21	11	28	81,7	57,1	42,9	69,1	71,80	70,64
0,135	46	19	14	30	76,7	61,2	38,8	70,1	68,18	59,72
0,1425	45	19	15	30	75,0	61,2	38,8	70,1	66,66	68,80
0,1550	44	16	16	33	73,3	67,3	32,7	73,33	67,35	70,64
0,1650	43	14	17	35	71,7	71,4	28,6	75,44	67,31	71,56
0,1750	43	10	17	39	71,7	79,6	20,4	81,13	69,65	75,23
0,1850	40	10	20	39	66,7	79,6	20,4	80,0	66,10	72,24
0,1950	36	8	24	41	60,0	83,1	16,8	81,82	63,18	70,64
0,2050	26	5	34	44	48,3	89,8	10,2	83,88	56,41	64,22
0,2150	18	4	42	45	30,0	91,8	08,2	81,89	48,28	57,80
0,2250	12	3	48	46	20,0	93,9	6,1	80,00	48,93	53,21
0,2350	8	3	52	46	13,3	93,9	6,1	72,72	46,94	49,54
0,2450	6	2	54	47	10,0	95,99	4,1	75,0	46,54	48,62
0,2550	5	2	55	47	8,3	95,9	4,1	71,42	46,07	47,71
0,2750	4	2	56	47	6,7	95,9	4,1	66,66	45,63	46,79
0,2950	3	2	56	47	6,7	95,9	4,1	60,00	45,20	45,87
0,3050	3	1	57	48	5,0	98,0	2,0	75,60	45,58	46,79
0,3150	2	1	58	48	3,3	98,0	2,0	66,66	45,29	45,87
0,3350	2	0	58	48	3,3	100	00	100	46,80	46,79
0,3500	1	0	59	49	1,7	100	00	100	45,37	45,87
1,000	0	0	60	49	00	100	00	100	44,96	44,95

Uji validasi pemeriksaan rasio i/t terhadap kultur darah sebagai baku emas sepsis dibuat .ROC (*Receiver Operating Characteristic*) curve untuk mendapatkan titik potong (*cut of point*).



Gambar 5 : Kurve *Receiver Operating curve* Bakteriemi

Kelemahan Penelitian :

1. Karena sulitnya mendapatkan insiden dan prevalensi sepsis di Indonesia, maka jumlah sampel dihitung berdasarkan berdasarkan sensitivitas yang diharapkan sehingga hasil sensitifitas tidak seperti yang diharapkan karena kurangnya jumlah sampel
2. Pembacaan sediaan apus darah dilakukan oleh peneliti, namun hanya sebagian (diambil secara random) yang dibaca oleh ahli hematologi dan tidak dihitung nilai kappanya
3. Karena keterbatasan dana dan waktu pemeriksaan kultur darah hanya dilakukan secara konvensional, sehingga sulit mendapatkan hasil kultur yang positif apabila penderita sudah mendapatkan antibiotika yang poten , walaupun secara klinis sudah menyokong sepsis
4. Pada penelitian ini tidak dihitung validitas gabungan dari variabel yang diteliti

BAB V

PEMBAHASAN

Dari 109 bayi dan anak yang diduga menderita sepsis, diambil sampel darah untuk dilakukan kultur darah dengan metode konvensional dan pada saat yang sama dilakukan pembuatan sediaan apus darah tepi. Pembuatan sediaan apus darah tepi dilakukan minimal 3 kali dan yang diambil sebagai data adalah sediaan apus darah tepi yang paling mendekati keadaan sepsis. Karena keterbatasan biaya maka kultur dilakukan dengan metode konvensional yang secara kualitas mempunyai akurasi yang kurang bila dibandingkan dengan metode Bactec. Hal ini disebabkan oleh karena pada metode konvensional tidak terdapat resin yang berfungsi untuk menghilangkan efek antibiotika yang terdapat dalam darah. Namun demikian bila metode konvensional ini dilakukan dengan standart baku, maka hasilnya pun mempunyai akurasi yang baik. Dari 109 anak yang diambil sebagai sampel penelitian didapatkan umur 1 bulan sampai 1 th sebanyak 38 anak (38,8%), usia 1-3 th sebanyak 21,10%, usia 3-5 th sebanyak 9,01% dan usia 5-14 th sebanyak 34,86% (gambar:2). Adapun berdasarkan jenis kelamin maka laki-laki didapatkan lebih banyak dari perempuan dengan jumlah 57 anak (52,39%) dan perempuan sebanyak 52 anak (47,71%). Sedangkan penderita yang dikelompokkan kedalam sepsis didapatkan distribusi yang hampir merata yaitu usia 1 bln – 1 th sebanyak 30%, 1-3 th 30%, 3-5 th 8,33% dan 5-14 th 31,60%. Dari data tersebut nampak bahwa tidak terdapat perbedaan

bermakna di antara kelompok usia terhadap insidens sepsis. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Karnadiharja di Bandung yang mendapatkan angka kejadian tertinggi pada usia 7-12 bulan namun dibandingkan dengan kelompok usia lain secara statistik tidak bermakna ($= 0,356$)⁽²⁷⁾. Penelitian yang dilakukan oleh Martinhot dkk di Bangsal PICU Perancis mendapatkan insidens tertinggi sepsis pada usia 2 th⁽²⁾. Sedangkan penelitian di Amerika Serikat justru mendapatkan insidens tertinggi sepsis pada usia 1-4 th dengan angka kejadian 139% dalam kurun waktu 8 tahun (1879-1987)⁽²⁾. Namun bila dilihat dari rerata umur penderita sepsis didapatkan nilai 49,13 bln dengan standart deviasi 47,57 bulan. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Xavier dkk yang mendapatkan insidens sepsis pada rerata usia 30 bulan dengan standart deviasi 44 bulan⁽¹⁴⁾. Namun demikian bila dibandingkan dengan kelompok usia penderita non sepsis, yang mendapatkan nilai rerata umur sebesar 53,4 bln dengan standart deviasi 47,69 bulan, maka berdasarkan rerata usia penderita sepsis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna bila dibandingkan dengan non sepsis. Ini berarti bahwa usia tidak mempengaruhi kejadian atau insidens sepsis dan bakteriemia. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh MC Gowen (1973) yang menemukan hubungan yang bermakna terhadap kejadian bakteriemia (sepsis) pada kelompok usia 7-12 bulan dibandingkan dengan kelompok usia lainnya.⁽²⁸⁾

Bila dilihat jenis kelamin nampak bahwa pada kelompok sepsis laki-laki lebih banyak dibanding perempuan (31:29) demikian juga dengan kelompok non sepsis (26:23). Namun secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap kejadian sepsis ($p = 0,885$). Penelitian ini sesuai dengan yang ditemukan oleh Martinhott dkk (1996) yang mengatakan bahwa jenis kelamin dan umur tidak mempengaruhi kejadian sepsis ⁽²⁾. Sedang penelitian Xavier dkk justru mendapatkan laki-laki lebih sering menderita sepsis dibanding perempuan dengan perbandingan 2:1. ⁽¹⁴⁾.

Berdasarkan diagnosis penderita saat masuk (diagnosis kerja) didapatkan paling banyak adalah observasi febris yaitu sebanyak 54,12%, disusul berturut-turut oleh observasi sepsis (11,01%), bronkhopneumonia (8,2%), ensefalitis (7,3%), meningoensefalitis, observasi syok, kejang demam masing-masing 3,65%, kemudian pasca kraniotomi 2,7%, meningitis 1,8% dan pasca ileostomi dan pasca laparatomi masing-masing 0,9%. Collin dan Smith mendapatkan sepsis paling banyak berasal dari infeksi di saluran kemih disusul dengan infeksi di sistem traktus respiratorius , traktus gastrointestinal dan kemudian dari darah akibat pemasangan cateter monitor ⁽²⁸⁾. Sedangkan Xavier (1995) penyebab terbanyak sepsis berturut-turut berasal dari bronkhopneumonia atau pneumonia sebanyak 38%, diare 18%, infeksi pasca operasi 9%, meningitis 6%, infeksi saluran kencing 5% dan tidak teridentifikasi (febris tak diketahui sebabnya) sebanyak 24% ^(14).

Perbedaan pola penyebab sepsis ini mungkin disebabkan perbedaan geografis dan iklim yang memungkinkan perbedaan pola penyakit yang di negara tropis dan sedang berkembang seperti Indonesia infeksi masih menjadi penyakit utama dibandingkan dengan negara Eropa maupun Amerika.

Bila dilihat hasil kultur darah, didapatkan bahwa dari 109 sampel penderita yang dicurigai sepsis berdasarkan kriteria inklusi didapatkan 60 anak (55,65%) dengan kultur darah positif, sedangkan sisanya sebanyak 44,35% steril. Hasil ini ternyata lebih tinggi sedikit dari penelitian lain yang mendapatkan biakan darah (bakteriemia) pada penderita sepsis sebanyak 49% ⁽²⁾. Kemungkinan disebabkan oleh adanya kontaminasi dalam pengambilan sampel yang terbukti dengan ditemukannya kuman stafilokokkus epidermidis yang merupakan kuman yang berasal dari kulit manusia. Sedangkan menurut Fanconi dan Fisher yang dikutip oleh Tatty ES yang meneliti pada 127 penderita sepsis dini mendapatkan hasil kultur darah (bakteriemia positif) pada 38%, sedangkan yang 62% steril.^(1). Sedang penelitian yang dilakukan Karnadiharja (1998) di bangsal anak terhadap 81 anak dengan usia 1 – 24 bulan yang menderita demam mendapatkan bakteriemia sebanyak 24,7% ⁽²⁷⁾.

Bila dilihat pola kuman , maka nampak bahwa kuman gram negatif masih mendominasi bakteriemia sekaligus penyebab sepsis yaitu 85% dibanding kuman gram positif yang hanya 15%. Hal ini sesuai dengan penelitian Martinhot dan Faurier (1993) yang melakukan penelitian di

PICU - NICU di Perancis yang mendapatkan kuman gram negatif sebanyak 58% sedangkan kuman gram positif dengan 42%.^(1,2) Sedangkan bila dilihat pola kuman, maka enterobakter merupakan kuman penyebab terbanyak (53,33%), E coli (21,11%), stafilococcus epidermidis (15%), pseudomonas 8,3% dan proteus 1,6%. Hasil pola kuman ini juga tidak jauh berbeda dengan penelitian Martinhot dan Faurier (1993) yang mendapatkan pola kuman terbanyak yaitu enterobakter, E.colli, stafilococcus, klebsiella dan Hemofilus influenza. Sedangkan pseudomonas merupakan kuman penyebab tersering pada pasien neonatus dengan sepsis tipe *late onset*⁽²⁾. Sedangkan Xavier mendapatkan bakteriemi pada penderita sepsis sebanyak 65% dengan pola kuman terbanyak yaitu Stafilococcus koagulase negatif dan Meningokokkus sebanyak 26%, dan Pseudomonas sebanyak 39%, sedangkan sisanya berupa E.colli, dan Hemofilus influenza⁽¹⁴⁾. Sedangkan penelitian Karnadiharja di RSUP Hasan Sadikin Bandung mendapatkan kuman terbanyak yaitu Stafilococcus epidermidis dan stafilococcus aureus⁽²⁷⁾

Secara umum dikatakan bahwa tingginya suhu mempunyai hubungan yang kuat dengan kejadian sepsis dan bakteriemi⁽³⁰⁾. Mc Gowan dkk (1973) mengatakan bahwa didapat hubungan yang bermakna ($p=0,01$) dengan kejadian bakteriemi bila suhu lebih dari $39,4^{\circ}\text{C}$ ⁽²⁷⁾. Sedangkan Glasser (1984) mengatakan bahwa bakteriemi tersering ditemukan pada suhu lebih dari $41,4^{\circ}\text{C}$ ⁽³¹⁾. Hal serupa juga

didapatkan oleh Karnadiharja yang mendapatkan bakteriemi tertinggi pada suhu $> 40^{\circ}\text{C}$ namun secara statistik tidak bermakna dibandingkan dengan kelompok suhu yang lain ⁽²⁷⁾. Demikian pula setelah dilakukan uji logistik ganda mengenai hubungan terjadinya bakteriemi dengan variabel suhu, dan jumlah leukosit juga tidak menemukan hubungan yang bermakna ⁽²⁷⁾. Pada penelitian ini didapatkan rerata suhu pada kelompok sepsis sebesar $39,227^{\circ}\text{C}$ dengan standart deviasi sebesar 0,609. Hal ini tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok non sepsis atau dengan bakteriemi negatif yang mendapatkan nilai rerata suhu tubuh sebesar $39,061^{\circ}\text{C}$ dengan standart deviasi $0,658^{\circ}\text{C}$ ($p=0,1760$). Hal ini menunjukkan bahwa tingginya suhu bukan merupakan petanda yang baik dan tidak berhubungan dengan kejadian sepsis atau bakteriemi. Dengan demikian nampak bahwa hasil penelitian ini berbeda dengan apa yang ditemukan oleh Glasser dan Mc Gowan maupun Lorin. Demikian pula dengan lamanya penderita panas. Sebagaimana terlihat pada tabel 4 yang mendapatkan nilai rerata lama besar 11,45 hari dengan standart deviasi 9,92 hari, dibandingkan dengan nilai rerata lama panas penderita non sepsis yang sebesar 10,59 dengan standart deviasi 10,10 hr. Melalui uji statistik dengan tes t, nampak tidak ada perbedaan bermakna lama panas diantara kelompok sepsis dan non sepsis ($p=0,657$)

Bebagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui apakah hitung jumlah leukosit bermanfaat atau tidak sebagai alat prediksi kejadian sepsis dan bakteriemi pada anak dengan demam. Mc Carthy (1977)

berkesimpulan bahwa jumlah leukosit $\geq 15.000 /\text{mm}^3$ dapat dipakai sebagai prediksi kejadian sepsis dan bakteriemia⁽³²⁾. Sedang Mc Gowan dkk (1973) mengatakan hal yang sama namun dengan jumlah leukosit $\geq 20.000 /\text{mm}^3$ ⁽²⁹⁾. Pada penelitian ini didapatkan hasil nilai rerata hitung leukosit pada penderita non sepsis sebesar $13.679/\text{mm}^3$ dengan standar deviasi $13.372 /\text{mm}^3$. Sedang pada penderita sepsis didapatkan nilai rerata hitung jumlah leukosit sebesar $21.043/\text{mm}^3$ dengan standart deviasi $14.709/\text{mm}^3$. Dari hasil uji t didapatkan adanya perbedaan yang bermakna ($p= 0,001$) mengenai jumlah leukosit pada penderita sepsis dan non sepsis. Hal ini berbeda dengan penelitian Karnadiharja yang tidak mendapatkan perbedaan bermakna mengenai hubungan antara jumlah leukosit dengan kejadian bakteriemia. ($p = 0,330$)⁽²⁹⁾. Sedang Mark dkk mengatakan bahwa jumlah leukosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$ berhubungan dengan insidens sepsis atau bakteriemia sebanyak 16 %, jumlah $\geq 20.000/\text{mm}^3$ insidens meningkat menjadi ≥ 25 %, sedangkan bila $\geq 30.000/\text{mm}^3$ maka insidens sepsis meningkat ≥ 40 %.⁽³³⁾ Pada penelitian ini didapatkan jumlah leukosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$ sebanyak 63 penderita , 44 penderita diantaranya (69,84 %) dengan sepsis atau bakteriemia, sedangkan jumlah leukosit $\geq 20.000/\text{mm}^3$ didapatkan pada 31 pasien , 22 diantaranya (68,75%) menjadi sepsis atau bakteriemia. Sedangkan jumlah leukosit $< 5000/\text{mm}^3$ didapatkan pada 17 penderita , 3 diantaranya (21,42%) dengan bakteriemia. Bila dilihat sensitifitas dan spesifisitas maka jumlah leukosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$ mempunyai sensitifitas sebesar 73,33 %

dan spesifisitas 61,2% dengan tingkat akurasi 67,88 %. Namun bila hitung jumlah leukosit $\geq 20.000/\text{mm}^3$ mempunyai sensitifitas 36,6% dan spesifisitas meningkat menjadi 79,4% dengan tingkat akurasi 55,9%. Lain halnya dengan jumlah leukosit $< 5000/\text{mm}^3$. Pada penelitian ini jumlah leukosit $< 5000 / \text{mm}^3$ mendapatkan sensitifitas 5% dan spesifisitas 71,4% dengan akurasi 34,86%. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Philips dkk (1988) pada 320 bayi sepsis mendapatkan jumlah leukosit $< 5000/ \text{mm}^3$, dengan sensitifitas 50% dan spesifisitas 94% dengan tingkat akurasi 40 %^(11). Philip dan Hewitz yang melakukan penelitian terhadap 56 bayi pada th 1982 mendapatkan leukosit $< 5000/\text{mm}^3$ dengan sensitifitas $33 \pm 6\%$ dan spesifisitas $90 \pm 4\%$ dengan akurasi $57 \pm 7\%$, sedang bila dilihat jumlah $\geq 20.000/\text{mm}^3$ maka didapatkan sensitifitas sebesar $25 \pm 6\%$ dan spesifitas $88 \pm 4\%$ dengan tingkat akurasi sebesar $50 \pm 7\%$ ⁽¹³⁾. Sedang Chadna dkk yang dikutip oleh Orlando yang melakukan penelitian terhadap 50 bayi mendapatkan hitung leukosit $< 5000/$ dengan sensitifitas 17 % dan spesifitas 88 %^(10, 34). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa jumlah leukosit yang optimal untuk membedakan sepsis dan non sepsis adalah bila $\geq 15.000.\text{mm}^3$. Pada jumlah ini penderita akan dapat dideteksi adanya sepsis sebanyak 73,3% , dan yang lolos (tak terdeteksi) adalah 26,7% . Sebaliknya bila jumlah leukosit $< 15.000/\text{mm}^3$, maka 61,2% tidak sepsis dan 29,8% yang seharusnya tak terdiagnosis jadi lolos (terdiagnosis sepsis). Hal ini berbeda bila dipakai patokan jumlah leukosit > 20.000

maka yang lolos tak terdiagnosis akan semakin banyak yaitu sekitar 63.4%, demikian pula dengan jumlah leukosit kurang dari 5000/mm³ yang akan lolos tak terdiagnosis menjadi sangat tinggi yaitu 95%. Dan dari hasil perhitungan statistik, maka akurasi terbaik didapatkan pada jumlah leukosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$.

Vakuolisasi, hipergranulasi dan hemolisis merupakan tanda infeksi bakteri yang dapat dilihat pada sediaan apus darah tepi. Baik vakuolisasi, hipergranulasi maupun hemolisis dapat dipakai untuk memprediksi adanya bakteremi⁽³³⁾. Vakuolisasi pada sediaan apus darah merupakan bentuk abnormal dan berhubungan secara bermakna dengan bakteremi. Penelitian yang dilakukan oleh Zypuski dkk (1987) mendapatkan bahwa hipergranulasi didapatkan pada 75% penderita dengan bakteremi, vakuolisasi pada 24%, sedangkan hipergranulasi didapatkan pada 29%⁽⁸⁾. Pada penelitian ini Vakuolisasi didapatkan pada 83 penderita, 52 (62,4%) diantaranya dengan sepsis. Sedang sisanya 37,6% dengan bakteremi atau non sepsis. Sedangkan hipergranulasi didapatkan pada 80 penderita, 50 diantaranya (60%) dengan bakteremi (sepsis). Hemolisis didapatkan pada 29 penderita, 22 (75%) diantaranya dengan sepsis. Bila dilihat dari seluruh penderita sepsis, maka gambaran hemolisis didapatkan pada 36,6% penderita. Pada penelitian ini juga dilakukan uji kai kuadrat untuk mengetahui hubungan antara sediaan apus darah tepi (mengenai keadaan hemolisis, vakuolisasi dan hipergranulasi) dan diperoleh hasil sebagaimana terlihat pada Tabel 10.

Pada Tabel 10. tampak didapatkan hubungan yang bermakna hasil pemeriksaan sediaan apus darah tepi yaitu hemolisis ($p=0,009$), vakuolisasi ($p = 0,004$), dan hipergranulasi ($p=0,009$) dengan kejadian sepsis. Hal ini berarti bahwa terjadinya hemolisis, hipergranulasi dan vakuolisasi yang terlihat pada pemeriksaan sediaan apus darah tepi lebih tinggi pada penderita sepsis dari pada non sepsis. Oleh karena itu dapat dipakai untuk skrining ada tidaknya sepsis (mendiagnosis maupun menyingkirkan sepsis). Dari uji validitas nampak bahwa dari ketiga pemeriksaan tersebut, vakuolisasi nampak mempunyai hubungan paling kuat dengan insidens sepsis. Untuk mendapatkan sensitifitas dan spesifitas pemeriksaan sediaan apus darah tepi (vakuolisasi, hipergranulasi, dan vakuolisasi) terhadap kultur darah sebagai baku emas sepsis dibuat tabel 2 x 2 sebagai uji validitas dengan hasil sebagaimana tampak pada Tabel 10.

Seperti disebutkan bahwa tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan skrining dan diagnosis sepsis dengan pemeriksaan sediaan apus darah tepi secara mikroskopis. Berdasarkan tujuan dari uji diagnostik untuk skrining penyakit atau untuk diagnosis diperlukan uji diagnostik dengan sensitifitas yang tinggi untuk mencari subyek yang simptomatis. Dari ke tiga pemeriksaan sediaan apus darah tepi tersebut, maka yang mempunyai sensitifitas dan kekuatan hubungannya paling tinggi dengan bakteriemi didapatkan pada pemeriksian vakuolisasi (dengan sensitifitas 86% degan nilai $p = 0,004$ dan akurasi 64,2%),

dibandingkan dengan hipergranulasi dan hemolisis yang masing-masing mendapatkan sensitifitas 83% dengan $p = 0,009$ dan sensitifitas 38% dengan nilai $p = 0,009$. Namun bila dilihat spesifitas, maka paling baik didapatkan pada hemolisis dengan spesifitas 85% dengan akurasi 58,7%. Hal ini berarti bahwa tidak terdapatnya hemolisis pada pemeriksaan sediaan apus darah tepi berhubungan kuat dengan tidak adanya sepsis. Dari perhitungan statistik dapat disimpulkan bahwa adanya hipergranulasi dan vakuolisasi pada sediaan apus darah tepi dapat mendiagnosis sepsis sebanyak 83% dan 86% penderita sepsis, dan yang lolos hanya 17% dan 14%. Sebaliknya adanya hemolisis pada sediaan apus darah tepi hanya mampu mendiagnosis sepsis sebanyak 38% dan yang lolos cukup besar yaitu 62%. Namun demikian tidak adanya hemolisis dapat menyingkirkan sepsis sebanyak 75% dan hanya 25% yang lolos (terdiagnosis sepsis). Oleh karena itu pemeriksaan sediaan apus darah tepi dengan menilai hemolisis, hipergranulasi maupun vakuolisasi dapat menguatkan diagnosis sekaligus menyingkirkan adanya sepsis.

Pemeriksaan yang justru sangat penting pada pembacaan preparat darah hapus dalam mendeteksi dan menentukan apakah penderita masuk dalam golongan sepsis atau bukan adalah dengan menghitung rasio I/t yaitu dengan membandingkan jumlah sel muda neutrofil dengan jumlah total neutrofil. Seperti diketahui bahwa ratio i/t dapat dipakai untuk menentukan apakah penderita mengalami sepsis atau tidak^(2,13,14). Dari

penelitian ini didapatkan nilai rerata untuk rasio i/t penderita sepsis adalah sebesar $0.1907 \pm 0,060$. Sedang nilai rerata untuk rasio i/t penderita non sepsis adalah sebesar $0,1279 \pm 0,066$. Dilakukan uji tes t untuk melihat adanya hubungan antara rasio i/t dengan kejadian sepsis dengan hasil sebagaimana terlihat pada Tabel 11. Didapatkan hubungan yang bermakna pada perhitungan rasio i/t terhadap sepsis ($p=0,001$). Bahkan hubungan ini lebih kuat dibandingkan dengan vakuolisasi, hipegranulasi maupun hemolisis. Beberapa peneliti juga mendapatkan hubungan yang kuat antara rasio i/t $\geq 0,2$ terhadap sepsis (11,13,14). Untuk mendapatkan sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan rasio i/t terhadap biakan darah sebagai baku emas sepsis dibuat tabel 2 x 2 sebagai uji validitas dengan hasil sebagaimana terlihat pada tabel 11. Seperti disebutkan dalam judul penelitian ini bahwa tujuan penelitian ini adalah uji diagnosis rasio i/t untuk mendeteksi sepsis pada penderita demam. Untuk itu diperlukan sensitifitas yang tinggi untuk mencari subyek yang sakit, oleh karena dengan sensitifitas yang tinggi maka akan semakin kecil yang lolos dari diagnosis, demikian pula dengan spesifisitas yang tinggi akan didapatkan hasil bukan sepsis yang makin tinggi bila hasil pemeriksanan menunjukkan hasil negatif, dan makin sedikit yang lolos terdiagnosis sepsis walaupun pemeriksaan negatif. Namun perlu disadarai bahwa dalam penelitian tidak mungkin mendapatkan sensitifitas dan spesifisitas yang sama-sama tinggi, pasti ada yang dikorbankan. Oleh karena itu dibuat suatu uji dengan membuat kurve ROC yang merupakan alat untuk

tawar menawar hasil sehingga didapatkan titik potong yang menghasilkan spesifisitas dan sensitifitas yang optimal.. ROC merupakan suatu grafik sederhana yang merupakan gabungan titik-titik dengan pasangan nilai sensitifitas dan 1- spesifisitas yang sesuai dengan titik potong hasil uji diagnosis. Sensitifitas digambarkan pada ordinat y sedangkan 1- spesifisitas digambarkan pada aksis X. Makin dekat ROC ke arah garis diagonal makin jelek hasilnya. Oleh karena itu dicari titik terjauh dari garis diagonal, yang akan mendapatkan nilai titik potong yang optimal. Dengan nilai rerata rasio i/t $0.1907 \pm 0,060$, maka setelah dilakukan uji diagnosis didapatkan nilai sensitifitas sebesar 60% dan spesifisitas 83,1% (lihat Tabel 12) dengan akurasi 70,4%. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian terhadap 524 anak sepsis oleh Philips dan Alstair yang mendapatkan sensitifitas sebesar $58 \pm 7\%$ dengan spesifisitas $79 \pm 5\%$ dengan akurasi $41 \pm 7\%$ ⁽¹³⁾. Hal ini juga tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Philips dan Hewitz pada 376 anak dengan sepsis yang mendapatkan sensitifitas rasio i/t $\geq 0,2$ sebesar 90% dan spesifisitas 78% ⁽¹¹⁾. Sedangkan Chadna dkk yang meneliti pada 50 penderita sepsis mendapatkan sensitifitas rasio i/t $\geq 0,2$ sebanyak 67% dan spesifisitas 31% ⁽³⁴⁾. Demikian pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Monroe dkk yang melakukan penelitian hitung rasio i/t $\geq 0,15$ pada 66 neonatus dengan sepsis mendapatkan sensitifitas sebesar 89% dan spesifisitas 95% ⁽¹²⁾. Atas dasar perbedaan tersebut maka dalam suatu uji diagnosis dan perlu dicari titik optimal yang dapat dipakai

sebagai batas untuk menentukan sepsis atau bukan sepsis dengan jalan membuat ROC dan menentukan titik potong dengan mencari titik yang paling jauh dari garis diagonal atau titik yang terdapat pada sudut kiri atas, sehingga didapatkan sensitifitas dan spesifisitas yang optimal atau terbaik. Dari hasil ROC rasio i/t (gambar 5) didapatkan bahwa titik potong dengan sensitifitas dan spesifisitas maksimal adalah rasio i/t 0,1750 yang pada titik potong tersebut didapatkan sensitifitas sebesar 71,7% dan spesifisitas 79,6%. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa rasio i/t 0,1750 merupakan batas antara sepsis dan non sepsis atau dapat dikatakan bahwa dengan rasio $\geq 0,1750$, maka 71,7% sepsis dapat ditegakkan , sedangkan bila rasio i/t < dari 0,1750 maka 79,6% sepsis dapat disingkirkan. Rasio ini lebih rendah dari yang ditemukan oleh Philips dan Hewitz serta peneliti lain yang menemukan rasio pada angka $\geq 0,20.$, namun masih lebih tinggi dari yang ditemukan oleh Monroe dkk yang mendapatkan rasio i/t $\geq 0,15$. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena sampel yang dipakai pada penelitian ini lebih sedikit dibandingkan penelitian Philips dan Hewitz , namun masih lebih banyak bila dibandingkan dengan sampel yang dipakai oleh Monroe dkk, oleh karena keterbatasan peneliti dalam hal dana dan waktu. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa untuk mendapatkan sensitivitas lebih dari 88% sebagaimana yang diharapkan pada penelitian ini harus memakai I/t > 0,105 . Pada angka ini sensitifitas yang didapat adalah 90% yang berarti bahwa dengan i/t > 0,105 dapat mendiagnosis sepsis hanya 90% dan,

sedang yang lolos menjadi besar yaitu 10%. Namun pada nilai ini pula didapatkan spesifisitas sebanyak 36,7% yang berarti yang benar-benar tak sepsis dengan hanya pada 36,7%, sedang sisanya sebanyak 63,3% yang seharusnya tidak sepsis menjadi sepsis.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan hasil penelitian pemeriksaan sediaan apus darah tepi adalah sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan bermakna antara rasio i/t dengan sepsis, dengan $p = 0,0001$. Titik potong rasio i/t : 0,1750 dengan sensitifitas 71,7%, spesifisitas 79,6% dan akurasi 75,23%
2. Terdapat hubungan bermakna antara proses hemolisis, dengan sepsis dengan $p = 0,009$, sensitifitas 38%, dan spesifitas 75%, akurasi 58,7%
3. Terdapat hubungan bermakna antara proses hipergranulasi dengan sepsis , $p = 0,009$, sensitifitas 83%, spesifisitas 38% dan akurasi 63,3%
4. Terdapat hubungan bermakna antara vakuolisasi dengan sepsis $p = 0,004$ dengan sensitifitas 86%,spesifisitas 36% dengan akurasi 64,22%
5. Terdapat hubungan bermakna antara tingginya jumlah leukosit dengan sepsis ($p = 0,008$) dengan sensitifitas terbaik pada jumlah $\geq 15.000 /\text{mm}^3$ yaitu : 73,3 % ,spesifisitas 61,2% dan dengan akurasi 67,9%.

6. Tidak terdapat hubungan bermakna antara tingginya dan lamanya panas terhadap sepsis) .

Dengan demikian pemeriksaan sediaan apus darah tepi dengan melihat hemolisis, hipergranulasi, dan vakuolisasi serta perkiraan jumlah leukosit merupakan alat diagnostik yang baik murah, cepat dan akurat dalam mendeteksi sepsis .

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menambah jumlah sampel serta dihitung nilai kappa nya agar validitas lebih baik
2. Perlu dilakukan penghitungan tes diagnostik gabungan dari beberapa variabel penelitian agar hasil penelitian lebih baik.
3. Akhirnya untuk sementara pemeriksaan sediaan apus darah tepi untuk deteksi dini sepsis dapat diaplikasikan pada penderita yang dicurigai mengalami infeksi maupun sepsis baik di pusat-pusat pelayanan kesehatan dengan peralatan yang memadai maupun pusat pelayanan kesehatan dengan peralatan yang sederhana. Pemeriksaan sediaan apus darah tepi juga dapat dipakai untuk pemantauan perjalanan penyakit penderita sepsis.

B. Ucapan terima kasih

Pada kesempatan ini peneliti sampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada para orang tua pasien khususnya para penderita yang telah memberikan pengorbanannya untuk dengan sukarela dijadikan subyek penelitian.

Dafftar Pustaka

1. Tatty ES. Sindroma respon peradangan sistemik , sepsis dan syok sepsis pada anak diagnosis dan pengelolaan dalam . Penyunting . Riwanto I. Ryanto B. Perkembangan mutakhir sepsis dan syok sepsis. Semarang. Badan Penerbit UNDIP. 1997: 51-73
2. Martinhot A, Feclere F, Fourur C. Definition, Risk Factor and out come of sepsis in children. In : Tiboel D. (eds). Intensive care in childhood a challenge of the future. Berlin .Springer Verlag. 1996: 230-53
3. Jafari HS, Mc Cracken GM. Sepsis and septic shock ; a review for clinicians. *Pediatric infect Dis J.* 1992 ; 11: 739-47
4. Gleen MV. Grand Rapids., Theodore JS. Anticytokin Strategies in the treatmen of sepsis syndrome. *Inf Med J.* 1995; 10 : 543-49
5. Sundareson R, Sheargean JN. Current Undestanding and treament of sepsis. *Inf Med J.* 1996; 6: 261-68
6. Shurin S. hematology In. Kohl S. Jery P (eds). *Nelson Essential Texbook of pediatrics.* Tokyo. WB Saunders. 1989: 492-522
7. Mauren A. General hematology sign of infection In. Nathand GD, Oski FA (eds). *Hematology infance and childhood. Vol I 4 th ed.* Philadelphia. WB Saunders. 1993 : 151-57
8. Blauchette V, Zipusky A. Neonatal Hematology Problem in Avery G D. (Eds). *Neonatology, Patophysiology and Management of new born. 3 Th ed.* Philadelphia JB Lippincott Company. 1987: 638-81

9. Pradono AP. Pemeriksaan Preparat Hapus dalam Penyunting : Pradono AP. Sutrisno B. Work Shop Diagnosa Hematology. Semarang. Lab PK FK Undip. 1992 : 50-79
10. Orlando DS, Arne Ohlsoon, Ilenyon C. Accuracy of leukosit indeces and C Reaktive Protein for diagnosa of Neonatal Sepsis a clinical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 362-6
11. Phillip AG, Hewits JR. early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatric .* 1980; 65 :1063-71
12. Monroe BL, Rosefeld Cd, Weinberg BG. Et al. The differential leucocyte count in the assesment and out come of early onset neonatal group B streptococcus *J. of Pediatr Dis ,*1997; 91: 632-36
13. Philip MB, blester GS. Detection of neonatal sepsis of late onset. *JAMA.,*1982. 247.(4). 1989-92
14. Xavier XL, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Apilcation of new sepsis definition for evaluate out come of pediatric patient with severe systemic infection. *Pediatr Infecti. Dis J,* 1995; 14 (7): 557-60
15. Fancony FS systemic inflamation respon syndrome (SIRS) in pediatric patient. In: Tiboel O (eds). *Intensive care in childhood a challenge the future.* Berlin. Springer verlag, 1996.: 230-53
16. Weisner WH, Cassey LC, Zbibut JP. Treatment of sepsis and septic shock a review. In: *Heart and Lung,* 1995; 24: 380-89
17. Rachow EC, Aztizme. Patophysiology and treatment of septic shock. *JAMA SEA,* 1991; 266: 548-54

18. Curnutte JT. Disorder of granulocyte function and granulopoiesis . In: Nathand GD, Oski FA (eds). Hematology in infancy and childhood. Vol I. 4 th.Ed. Philadelphia . WB Saunders. 1993: 941-59
19. Warratt JS, Ward PP, Johnson KJ. The inflammatory response . In: Williams J, Bouter E, Ersted JA, Leetmaund MA. (eds). Hematology. 4 th. Ed. Tokyo. Mc Graw Hill Publishing company. 1991: 63-70
20. Sallan SE, Niemen CN. Leukemoid Reaction and septic induced neutropenia. In: Nathand GD and oski FA. Hematology in infancy and childhood. Vol I. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders. 1993: 1262-1264
21. Mauren A. The hemostatic system in infant. In > Nathand GD, Oski FA (eds). Hematology in infancy and childhood. Vol I. 4 th. Ed. Philadelphia. WB Saunders. . 1993: 115-21
22. Walter mc, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. In: Pediatric clinic of north america. 1996; 43 (3): 599-621.
23. Tatty ES. Pengelolaan Mutakhir suok sepsis. Dalam : Kumpulan Naskah KONIKA. IX. Semarang 1991: 1146-51.
24. Thijs IG, Schmeider M, Groeneveld ABJ. The haemodynamic of septic shock . Intensive care medicine. 1990; 16 (suppl). S 182-s186
25. Matondang CS, Notoatmojo H. Mekanisme imun pada penyakit Infeksi. Dalam : Buku ajar alergi imunologi. IDAI. Jakarta 1996 : 95-99
26. Mardiyono B, Moeslichan MZ, Sastroasmoro S, Budiman I. Perkiraan besar sampel. Dalam : penyunting. Ismail S, Sastroasmoro S . dasar-

dasar metodologi penelitian klinis . Jakarta. Bagian Ilmu Kesehatan Anak
FKUI. 1995 :187-212

27. Karna diharja PP. Usia, tingginya suhu dan jumlah leukosit sebagai prediksi Bakteriemi pada anak usia 1- 24 bulan . Tesis. Bandung. FK UNPAD 1998
28. Mc. Gowan JE, Brafhal ., Klein Jo, Finland M, Bacteriemia . In : febrile childrent seen in a walk in pediatric clinic. N eng J Med . 1973. 288. 1309-12
29. Collins, smith A. septic Shock in : Potter P, perry AN (eds). Shock Copmprehensive Nursing Management. Toronto. Mosby Co,pany. 172-92
30. Lorin MI, Feigin RD. fevert with autolocalising sign and fever of unknown origin; Dalam Texbook of oediatric infection disesases . ediisi 3. Vol I. London. WB Saunders company. 1992 : 1012-20
31. Glsser . fever . Meningitis and bakteriemii dalam : primary care pediatrics asymptomatic .Net wark approved . Apleton 1984:110-90
32. Mc Carthy. Pever, Dalam Ambulatory pediatrics . edisi 4. Toronto. WB Saunders comp. 1990.162-8
33. Mark C. Walter MD. Herber. Abelson MD. Interpretation of complete blood 0count. Pediatric clinic of nort amarica. (43). 1996: 590 –620
34. Chadna A. Rao MN. Jrinivan M. Rapid diagnosis test in neonatal septicemia. Indian J Pediatric. 1988. 55. 947-59