

# TESIS

## KADAR SENG SERUM SEBAGAI INDIKATOR PROGNOSIS PADA KELUARAN SEPSIS NEONATORUM

*Serum Zinc Level As A Prognostic Indicator For The Outcome*

*In Neonatal Sepsis*

disusun oleh:

**Ariadne Tiara Hapsari**

**G3C002034/G4A.002002**

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 23 Juni 2009

**Menyetujui,  
Pembimbing**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)**  
NIP. 130354868

**Dr. JC. Susanto SpA(K)**  
NIP. 140091675

**Mengetahui,  
Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Biomedik Program Pascasarjana  
Universitas Diponegoro**

**Mengetahui,  
Ketua Program Studi PPDS IKA  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro**

**DR. Dr. Winarto, Sp.MK, SpM(K)**  
NIP. 130675157

**Dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)**  
NIP. 140214483

**TESIS**  
**KADAR SENG SERUM SEBAGAI INDIKATOR PROGNOSIS**  
**PADA KELUARAN SEPSIS NEONATORUM**

*Serum Zinc Level As A Prognostic Indicator For The Outcome*

*In Neonatal Sepsis*

**disusun oleh:**

**Ariadne Tiara Hapsari**

**G3C002034/G4A.002003**

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 23 Juni 2009  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk sssditerima

**Menyetujui,  
Pembimbing**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)**  
**NIP. 130354868**  
**Mengetahui,**  
**Ketua Program Studi Magister**  
**Ilmu Biomedik Program Pascasarjana**  
**Universitas Diponegoro**

**Dr. JC. Susanto SpA(K)**  
**NIP. 140091675**  
**Mengetahui,**  
**Ketua Program Studi PPDS 1**  
**Ilmu Kesehatan Anak**  
**Universitas Diponegoro**

**DR.Dr. Winarto, SpMK,SpM(K)**  
**NIP. 130675157**

**Dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)**  
**NIP. 140214483**

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Hasil penelitian ini menjadi milik bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr Kariadi Semarang, dan setiap upaya publikasi hasil penelitian ini harus menapat ijin dari Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr Kariadi Semarang.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, Juni 2009

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat serta ridlo-Nya, Laporan Penelitian dengan judul **“Kadar Seng Plasma Sebagai Indikator Prognosis Keluaran Sepsis Neonatorum”** dapat terselesaikan, guna memenuhi sebagian syarat dalam mencapai derajat Strata 2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan kami. Namun karena dorongan keluarga, bimbingan para guru serta bantuan dan kerjasama yang baik dari rekan-rekan maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak pihak yang telah membantu dalam penyelesaian laporan ini, jadi tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini kami menghaturkan terima kasih serta penghormatan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. DR. Dr. Susilo Wibowo, MS. Med, SpAnd, Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya, dan mantan Rektor Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh PPDS-1 IKA FK UNDIP Semarang.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro, Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD yang telah memberikan ijin untuk menempuh Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNDIP DR.Dr.Winarto SpMK,SpM(K), serta mantan Ketua Program Studi Magister

Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNDIP Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K), Prof. Dr. Edi Dharmana, PhD, SpPar(K) dan Dr. Kusmiyati DK, MKes atas bimbingan dan sarannya serta sebagai tim penguji Proposal Penelitian dan Tesis.

4. Dr. Soejoto, PAK, SpKK(K), Dekan FK UNDIP beserta jajarannya, serta mantan Dekan Dr. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H dan Prof. Dr. Kabulrahman, SpKK(K), yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 IKA FK UNDIP.
5. Dr. Budi Riyanto, SpPD, MSc, Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta jajaran Direksi, serta mantan Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr. Gatot Suharto, MMR yang telah memberikan ijin pada penulis untuk menempuh PPDS-1 di Bagian IKA/SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Dr. Dwi Wastoro Dadiyanto SpA(K), Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dr. Budi Santosa, SpA(K), mantan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi kesempatan serta bimbingan kepada penulis dalam mengikuti PPDS-1.
7. Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K), mantan Ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang juga selaku pembimbing yang telah memberikan kesempatan, bimbingan serta arahan dengan sabar dan tulus dalam menyelesaikan tesis serta tugas ilmiah lainnya selama mengikuti PPDS-1.

8. Dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K), Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP, serta Dr. Hendriani Selina, MARS, SpA(K) selaku mantan Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP dan Direktur Keuangan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya atas kebijaksanaan, dorongan serta motivasi kepada penulis.
9. Dr. JC. Susanto, SpA(K) sebagai pembimbing kedua, atas segala bimbingan serta arahan dengan bijaksana, sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
10. Dr. Fitri Hartanto SpA, sebagai dosen wali serta Prof. DR. Dr. I. Sudigbia, SpA(K), mantan dosen wali yang telah dengan sabar dan penuh perhatian memberikan motivasi kepada penulis.
11. Dr. MI. Tjahjati DM SpPK, selaku Kepala Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas yang telah memberikan ijin penulis melakukan pemeriksaan seng untuk penelitian ini, serta Mba Farida selaku petugas pemeriksa.
12. Terima kasih atas bimbingan serta arahan penulis ucapkan kepada Dr. M. Sakundarno Adi, MSc dan Dr. Hardian sebagai pembimbing metodologi dan statistik.
13. Prof. Dr. M. Sidhartani Z, MSc, SpA(K), Prof. DR. Dr. Tjahyono, SpPA(K), FIAC, Dr. Moedrik Tamam, SpA(K), dan Dr. Pujadi SU, sebagai tim penguji. Terima kasih atas bimbingannya serta kebijaksanaan dalam perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.
14. Kepada para guru besar serta staf pengajar Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S.

Trastotenojo, SpA(K), Prof. DR. Dr. Hariyono, SpA(K), Prof. DR. Dr. Ag. Soemantri, SpA(K), SSi(Stat), Prof. DR. Dr. I. Sudigbia, SpA(K), Prof. DR. Dr. Lydia Kristanti K, SpA(K), Prof. DR. Dr. Harsoyo N, SpA(K), DTM&H, DR. Dr. Tatty Ermin S, SpA(K), PhD, Dr. R. Rochmanadji W, SpA(K), MARS, DR. Dr. Tjipta Bachtera, SpA(K), Dr. H. M. Sholeh Kosim, SpA(K), Dr. Rudy Susanto, SpA(K), Dr. I. Hartantyo, SpA(K), Dr. Herawati Juslam, SpA(K), Dr. Agus Priyatno, SpA(K), Dr. Asri Purwanti, SpA(K), MPd, Dr. Bambang Sudarmanto, SpA(K), Dr. MM DEAH Hapsari, SpA(K), Dr. Mexitalia Setiawati, SpA(K), Dr. H. M. Herumuryawan, SpA, Dr. H. Gatot Irawan S, SpA, Dr. Anindita S, SpA, Dr. Wistiani, SpA, Dr. Omega Mellyana, SpA, Dr. M. Supriatna, SpA, Dr. Yetty Movieta N, SpA, Dr. Ninung Rose D, SpA.Msi.Med., Dr Nahwa Arkhaesi, SpA.Msi.Med yang telah berperan besar dalam proses pendidikan penulis.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-1 IKA serta khususnya teman-teman angkatan Januari 2002 yaitu Dr. Wisnu B, SpA Msi.Med, Dr. Mustarim, SpA Msi.Med, Dr. Sulistyo SpA.Msi.Med Dr. Susi, SpA Msi.Med, Dr. Marini, serta Dr. Winda, terimakasih atas dukungan moril, bantuan serta kerjasamanya selama ini. Kepada para karyawan/karyawati Laboratorium GAKI, Patologi Klinik, Mikrobiologi ucapan terima kasih penulis sampaikan atas bantuannya. Kepada para perawat PBRT, Ruang X, PICU-NICU, bangsal Anak lantai I dan II, Unit Perawatan Jantung, serta Tata Usaha dan segenap karyawan/karyawati Bagian IKA RS Dr Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama dan bantuannya.

Kepada suami tercinta Soelarso, SE.MM serta putriku sayang Ariella Raissa Rahmanina, ayahanda Dr. Oemar Wirjohatmodjo, SpA serta ibunda Dra. Oemiarti Oesman, Apt.MM serta kakak-kakak dan adik: Ir.Aryana Satrya, MM. PhD, Sri Tiatri Spsi.MSc.PhD, Aurora Lestari Rahayu SH, Kapten. Efran Gunawan, Arya Iqrar P SSos, keponakan-keponakan Disa, Dela, Fira, dan Kia, Keluarga besar Oesman M, Keluarga besar Wirjohatmodjo, penulis ucapkan terima kasih tiada terhingga atas bantuan moril, materil, perhatian, dukungan, nasehat, serta doa restu terus menerus untuk penulis sejak awal pendidikan hingga sekarang. Semoga Allah SWT senantiasa memuliakan, memberi kebahagiaan serta keselamatan di dunia dan akhirat.

Penulis ucapkan terima kasih pula kepada keluarga Bapak Slamet P (alm) Ibu Sumiarti (almh), bapak ibu mertuaku, kakak adik ipar dan keluarga : Ir.Widarso MM, Nuning Amd, Lisa, Riris, Sudjarwo SE, Sudinah, Jodi, Candra, Cahya, Ir. Radito Msi, Elfi K SH, Aya, Fikar, Tina L Ssos, Sarno SPd.SH, Ela, dan Destu, Dedi D atas perhatian , dukungan, dan doa restunya selama ini.

Keluarga besar Kyai Saleh 13, Eyang Putri Soepartimah Sardjono, Oom Ir Doko Santoso H MSc, Tante Dra.Oerip Lestari Msi, Indra Ashoka M SE, Arina Molitha SE untuk segala kebaikan, dukungan dan doa restunya. Para asisten Mba Daryati, Mba Atun, Mba Nur, Mba Parni, Pak Nano, Mas Purwadi, Mba Darsi, Mbah Rame (alm), Mbah Yah terima kasih penulis ucapkan tiada terhingga atas kesabaran, dukungan moril, materil, serta doa yang penulis rasakan sejak mulai pendidikan hingga sekarang. Semoga Allah SWT senantiasa memuliakan, memberi kebahagiaan serta keselamatan di dunia dan akhirat.

Terima kasih setulusnya kepada dr. Dawi, dr. Joseph, dr. Andrew, Kartika Dwi S, yang telah banyak memberikan perhatian, dukungan, serta doa tulus, semoga Allah SWT membalas semua amal baiknya.

Terima kasih juga penulis ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini.

Kiranya hanya Allah SWT yang dapat membalas segala kebaikan kepada penulis, Amin.

Tiada gading yang tak retak, penulis mohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan serta sumbang saran untuk dapat meningkatkan kualitas dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya, dari lubuk hati yang paling dalam penulis mohon maaf setulusnya kepada semua pihak atas segala kesalahan serta kekhilafan dalam bertutur kata maupun sikap yang kurang berkenan dalam berinteraksi selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah Arrahman dan Arrahim senantiasa melimpahkan rahmat, berkah, serta ridlo-Nya kepada kita sekalian, Amin.

Semarang, Juni 2009

**Penulis**

## ABSTRACT

### Background

Zinc (= Zn ) is a micronutrien that plays esential role in many aspect of metabolism. Sepsis is one of the most problem leading to morbidity and mortality in neonates.

### Objective

To analyze relation between zinc serum level with outcome of neonatal sepsis and also to define zinc serum level as a prognostic indicator for the outcome of neonatal sepsis.

### Methode

Design: An analytic prospective observational study. Subject: 41 sepsis neonates in level II Neonatal Ward of Dr. Kariadi Hospital Semarang, Indonesia (October 2007–January 2008). Sepsis was confirmed by clinical manifestations and laboratory. Zinc level was measured 2 times: when sepsis was diagnosed (Zinc 1) and at day 4<sup>th</sup> or before at the time of worsening sepsis (Zinc 2) by spectrophotometer AAS (*Atomic Absorption Spectrophotometer*) in GAKI Laboratory Medical Faculty UNDIP Semarang. Sepsis outcome was categorized into 2 groups : Improving Sepsis (IS) and Worsening Sepsis (WS). Data were processed with Wilcoxon Signed – Rank test, Mann-Whitney test and ROC analysis.

### Results

Subject: 41 sepsis neonates. After follow-up, 30 neonates were categorized as IS group and 11 neonates as WS group. The average of Zinc 1 in IS was  $27,40 \pm 6,42$   $\mu\text{g/dl}$ , in WS was  $28,01 \pm 5,89$   $\mu\text{g/dl}$  ( $p=0,023$ ). Zinc 2 in IS was  $15,36 \pm 4,80$   $\mu\text{g/dl}$  in WS was  $16,46 \pm 4,34$   $\mu\text{g/dl}$  ( $p=0,050$ ). Statistical analysis showed in IS, Zinc 2 was significantly higher than Zinc 1 ( $p=0.023$ ), and in WS, Zinc 2 wasn't significantly higher than Zinc 1 ( $p=0.050$ ). ROC analysis showed the AUC of Zinc was 0.93 ( $p<0,001$ ) and the cut-off point was 19,14  $\mu\text{g/dl}$ . The sensitivity was 81,8 % and specificity was 90,0 %. The relative risk of Zinc 1 < 19,14  $\mu\text{g/dl}$  to be a worsening sepsis outcome was 8,18 times ( 95 % CI = 0.85 s/d 1 ).

### Conclusion

Zinc serum can be used as a prognostic indicator for the outcome of neonatal sepsis.

**Keywords:** neonatus, sepsis, Zinc serum

## ABSTRAK

### Latar belakang

Seng ( Zinc = Zn ) merupakan mikronutrien memegang peranan esensial dalam fungsi tubuh, yaitu sebagai bagian dari berbagai aspek metabolisme dan sistem imun. Penurunan kadar seng dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor dari dalam maupun luar tubuh neonatus itu sendiri Pada neonatus respon imun belum sempurna, sehingga sangat rentan terhadap infeksi. Sepsis merupakan salah satu penyebab tersering morbiditas dan mortalitas pada neonatus.

### Tujuan

Mengetahui hubungan antara kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dengan saat keluaran sepsis serta mengetahui apakah kadar seng serum dapat sebagai indikator prognosis keluaran sepsis neonatorum.

### Metode penelitian

Disain: observasional prospektif. Subyek : 41 neonatus dengan sepsis yang dirawat di PBRT RSUP Dr. Kariadi Semarang (Oktober 2007 - Januari 2008). Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinik dan pemeriksaan laboratorium. Darah diambil pada saat diagnosis sepsis ditegakkan ( seng 1) dan setelah hari ke 4 perawatan atau sebelumnya jika terjadi perburukan klinis dan atau pemeriksaan laboratorium, atau menjadi sepsis berat (seng 2). Kadar seng diukur dengan spektrofotometer dilakukan dengan metode pemanasan basah menggunakan AAS (*Atomic Absorption Spectrophotometer*) di Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang. Keluaran sepsis dibagi menjadi 2, yaitu: kelompok perburukan (BR) dan perbaikan (BI). Analisa statistik menggunakan *Wilcoxon Signed – Rank test*, *Mann-Whitney test* dan *ROC analysis*.

### Hasil

Sampel : 41 neonatus dengan sepsis yang memenuhi kriteria penelitian, 30 neonatus dinyatakan keluaran mengalami perbaikan dan 11 neonatus mengalami dengan perburukan. Kadar seng 1 dalam kelompok BI :  $42,15 \pm 4,17 \mu\text{mol/L}$ , dalam kelompok BR :  $23,63 \pm 7,4 \mu\text{mol/L}$  ( $p=0,03$ ). Seng 2 dalam kelompok BI :  $43,08 \pm 9,07 \mu\text{mol/L}$  dalam kelompok BR :  $25,32 \pm 6,66 \mu\text{mol/L}$  ( $p=0,05$ ). Analisa statistik menunjukkan dalam kelompok BI, seng 2 meningkat bermakna ( $p=0,03$ ), dan dalam kelompok BR, seng 2 meningkat bermakna ( $p=0,05$ ). Kurva ROC menunjukkan Area Bawah Kurva seng 1 adalah 0,93 ( $p<0,001$ ) dengan *cut-off-point* :  $29,46 \mu\text{mol/L}$ . Sensitivitas 81,8%, spesifisitas 90,0%. Risiko relatif seng  $\leq 29,46 \mu\text{mol/L}$  yang menyebabkan kemungkinan mengalami keluaran dengan perburukan adalah 8,18 kali lebih besar dibanding dengan yang memiliki kadar seng 1  $> 29,46 \mu\text{mol/L}$  (95% CI=0,85 s/d 1).

### Kesimpulan

Kadar seng serum dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

**Kata kunci:** neonatus, sepsis, seng serum

## DAFTAR TABEL

1. Tabel 2.1: Manifestasi Klinik Sepsis Neonatorum.....	
12	
2. Tabel 2.2: Kriteria SIRS .....	
12	
3. Tabel 2.3: Kriteria Infeksi, Sepsis, Sepsis Berat .....	12
4. Tabel 2.4: Sistem skoring faktor risiko sepsis neonatorum .....	
17	
5. Tabel 2.5: Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonatorum .....	
18	
6. Tabel 5.1: Karakteristik sepsis neonatorum yang menjadi subyek penelitian..	
41	
7. Tabel 5.2: Kejadian Gagal Organ yang dijumpai pada sepsis neonatorum.....	
43	
8. Tabel 5.3: Rerata Kadar seng serum saat diagnosis dan keluaran	
kelompok perbaikan dan perburukan .....	44
9. Tabel 5.4 : Tabel silang kadar seng saat diagnosis ditegakkan dan	
keluaran sepsis ( $\mu\text{mol/L}$ ).....	48

## DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1 : Absorpsi seng dalam tubuh ..... 7
2. Gambar 2 : Efek seng pada perkembangan dan fungsi sel imunologi..  
Dan sitokin..... 27
3. Gambar 3 : Kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dan hari  
Kadar seng serum hari ke-4 kelompok perbaikan perburukan...  
45
4. Gambar 4 : Perubahan kadar Seng pada sepsis neonatorum..... 46
5. Gambar 5 : Kurva ROC kadar Seng serum ..... 47

## DAFTAR SINGKATAN

1. ARDS : *acute respiratory distress syndrome*
2. AGD : Analisis Gas Darah
3. BUN : *Blood Urea Nitrogen*
4. CD : *Complement*
5. CRP : *C-Reactive Protein*
6. DNA : *Dioxiribo Nucleat Acid*
7. DIC : *Disseminated Intravascular Coagulation*
8. GBS : *Group  $\beta$  Streptococcus*
9. IL : *Inter Leukin*
10. IFN : *interferron*
11. IUGR : *Intra Uterine Growth Retardation*
12. ILMA : *immunoluminometric assay*
13. Lekosit PMN : *Poly Morpho Nuclear*
14. LPS : lipopolisakarida
15. NK cell : *Natural Killer cell*
16. m RNA : *massenger ribo nucleic acid*
17. PAF : *platelet activating factor*

18. *PPT* : *partial protombin time*
19. *PTTK* :
20. Rasio I/T : Rasio Neutrofil Imatur/Total
21. Rasio I/M : Rasio Neutrofil Imatur/Matur
22. ROC : *Receiver Operating Curve*
23. RDS : *Respiratory Distress Syndrome*
24. SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*
25. SCCM : *the American Society of Critical Care Medicine*
26. SKRT : Survei Kesehatan Rumah Tangga
27. SGOT : *Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase*
28. SGPT : *Serum Glutamic Pyruvat Transaminase*
29. TF : Titer fibrinogen
30. *Th* : *T helper*
31. TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$*
32. TLR : *Toll like receptor*
33. TT : *Trombin Time*
34. Zn : zinc
35. Zn 1 : zinc saat diagnosis sepsis ditegakkan
36. Zn 2 : zinc saat keluaran sepsis

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Seng ( Zinc = Zn ) merupakan mikronutrien yang dibutuhkan oleh tubuh manusia, memegang peranan esensial dalam fungsi tubuh sebagai bagian dari berbagai aspek metabolisme, yaitu sintesis karbohidrat, protein, lipid, asam nukleat, dan vitamin A.<sup>1,2</sup> Semua aspek itu sangat berpengaruh pada masa pertumbuhan. Seng juga berperan dalam fungsi kekebalan tubuh, pembentukan kulit, penyembuhan luka, dan pengembangan fungsi reproduksi laki-laki.<sup>3,4</sup>

Seng berperan dalam sistem imun, dari barrier kulit hingga pengaturan dalam limfosit.<sup>4</sup> Seng dibutuhkan untuk perkembangan normal fungsi imunitas non spesifik yang diperantarai sel seperti netrofil, sel pembunuh alami (*Natural Killer Cell= NK cell*) serta perkembangan imunitas spesifik yaitu pertumbuhan dan perkembangan fungsi limfosit T.<sup>4,5</sup> Penurunan kadar seng dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor dari dalam maupun luar tubuh neonatus serta diasumsikan berdampak pada kerentanan terhadap infeksi dan perburukan pada keluaran sepsis.<sup>6,7</sup> Kadar seng serum menurun pada saat awal demam atau mulai bereaksinya endotoksin bakteri yang dikenal dengan respon fase akut (2-4 hari).<sup>3</sup>

Berbagai penelitian telah dilakukan, mengenai kadar seng pada neonatus sepsis dilakukan oleh Gunay Saner dan kawan-kawan, mendapatkan bahwa

penurunan kadar seng serum didapati pada neonatus sepsis, kadar ini semakin menurun pada sepsis yang lebih berat.<sup>8</sup>

Sepsis didefinisikan sebagai respons inflamasi sistemik (SIRS) yang disertai manifestasi klinis infeksi. Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis yang disertai komplikasi disfungsi organ dan hipotensi.<sup>9,10</sup>

Pada neonatus respon imun masih belum sempurna, sehingga sangat rentan terhadap infeksi, hal ini dibuktikan dengan masih tingginya angka kejadian sepsis pada neonatus.<sup>11,12,13</sup> Insiden sepsis neonatus di negara berkembang 10-12 / 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 20-30%, sedangkan di negara maju 1-10 / 1000 kelahiran hidup, dengan angka kematian sebesar 13 %.<sup>14,15</sup> Penyakit infeksi merupakan penyebab utama kematian neonatus di negara berkembang. Di Indonesia di RSCM Jakarta (2005) kejadian sepsis 13,68% kelahiran hidup dengan kematian 14,18%<sup>9</sup>, sedang di RS Dr. Kariadi Semarang (2004) sebesar 33,1% dengan kematian 20,3%.<sup>16</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas yaitu penurunan kadar seng serum diasumsikan berdampak pada neonatus mudah menderita infeksi, demikian juga pada penurunan kadar seng akan menyebabkan bertambah beratnya infeksi / sepsis pada bayi. Penelusuran pustaka mengenai kadar seng serum hubungannya dengan neonatus sepsis sulit dijumpai khususnya di Indonesia. peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kadar seng serum pada neonatus sepsis apakah dapat menjadi indikator prognosis keluaran sepsis pada neonatus. Keluaran sepsis dimaksud pada saat perawatan hari ke-4

yaitu saat akhir respon fase akut dan adanya hasil kultur darah untuk menyesuaikan antibiotik / pengganti terapi empirik yang resisten.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan umum : menganalisis hubungan antara kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dengan keluaran sepsis serta membuktikan bahwa kadar seng serum dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis pada neonatus.

Tujuan khusus :

1. Menganalisis rerata kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan .
2. Menganalisis rerata kadar seng serum setelah 4 hari perawatan ( keluaran sepsis ) .
3. Menganalisis hubungan antara kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan kelompok perbaikan dengan kelompok perburukan.
4. Menganalisis hubungan antara kadar seng keluaran sepsis kelompok perbaikan dengan kelompok perburukan.

5. Menganalisis perbedaan antara kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dengan kadar seng serum keluaran sepsis kelompok sepsis perbaikan.
6. Menganalisis perbedaan antara kadar seng saat diagnosis sepsis ditegakkan dengan kadar seng serum keluaran sepsis kelompok perburukan.
7. Menganalisis apakah kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis.
8. Mengukur nilai batas (*cut off point*) kadar seng saat diagnosis sepsis ditegakkan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis .
9. Menganalisis nilai sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

- a. Segi pendidikan
  - Menambah khasanah pustaka tentang kadar seng pada sepsis neonatorum serta hubungannya dengan keluaran sepsis neonatorum.
- b. Segi penelitian
  - Sebagai bahan rujukan penelitian lebih lanjut
  - Sebagai dasar bagi penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor-faktor perancu.
- c. Segi pelayanan kesehatan

Dengan diketahuinya kadar seng serum dalam hubungannya dengan

morbiditas dan prognosis sepsis neonatorum, maka :

- diharapkan akan dapat mengantisipasi terhadap beratnya sepsis yang berpengaruh terhadap penatalaksanaan sepsis neonatorum
- akan menambah keyakinan terhadap suplementasi seng sebagai antioksidan untuk mencegah terjadi dan memberatnya sepsis neonatorum.

### 1.5. Originalitas penelitian

Penelusuran pustaka mengenai kadar seng serum hubungannya dengan neonatus sepsis sulit dijumpai di Indonesia.

Beberapa penelitian tentang kadar seng terhadap beberapa penyakit pada neonatus dan anak yang ada

Peneliti/ Jurnal	Subyek	Sampel	Desain penelitian	Hasil
Gunay Saner, Serpil Ugur, Baysal, Emin Unuvar, and Tulin Ozden Serum zinc, copper levels, and copper/zinc ratios in infants with sepsis syndrome. The Journal of trace elements in experimental medicine. (2000)	Neonatus sehat, neonatus sepsis, dan neonatus dengan infeksi pernapasan atas dan infeksi saluran kemih	22	<i>Cross sectional</i> (Belah lintang)	Kadar seng menurun sesuai dengan derajat sepsis.
Marjoleine A, Frank TW (2001)	Ibu hamil sampai melahirkan, Ibu menyusui & bayinya	229	<i>Cross sectional</i> (Belah lintang)	Suplementasi Seng, Vitamin A dan besi penting bagi ibu hamil dan bayi

Peneliti/ Jurnal	Subyek	Sampel	Desain penelitian	Hasil
Chitra U, Sandhya M, Peeyush A, Praveen S (2004)	usia 6 bln  Ibu hamil dan bayinya	80	Randomised Controlled Trial	Kadar seng, besi dan tembaga ibu berpengaruh kepada kadar seng, besi dan tembaga bayinya
Duggan C, Macleod WB, Krebs NF, Westcott JL, Fawzi WW, Premji ZG, et al Plasma zinc concentration are depressed during the acute phase response in children with falciparum malaria.2005.J Nutr;135:802-807	Anak usia 6- 60 bulan	689	<i>Eksperimental</i>	Kadar seng rendah pada anak malaria falciparum berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit

Pada penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu, yaitu: desain merupakan penelitian analitik observasional prospektif, dilakukan pemeriksaan seng serum pada 41 neonatus sepsis kemudian dilakukan observasi kadar seng serum pada keluaran sepsis pada hari ke-4 yang digolongkan kelompok perbaikan dan kelompok perburukan .

Saat ini angka kelahiran bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa/tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant mortality rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup.<sup>21</sup> Kejadian infeksi pada bayi baru lahir di negara maju berkisar antara 1-10/1000 kelahiran hidup, dengan angka kematian sebesar 13%,<sup>21</sup> sedang di negara berkembang 10-12/1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 20-30%.<sup>22</sup>

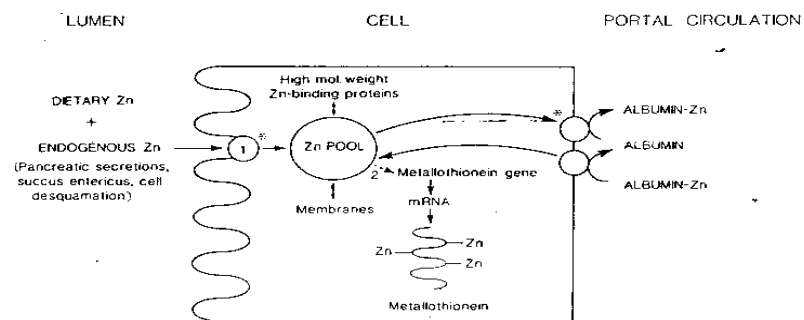
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Seng

##### Metabolisme Seng

Mekanisme seng memasuki sel-sel mukosa belum jelas benar. Konsensus secara umum mengatakan bahwa absorpsi seng memasuki sel-sel mukosa melibatkan dua proses kinetik, yaitu suatu komponen pembawa (*a carrier-mediated component*) dan secara difusi (*nonmediated component*).<sup>5,17</sup> Peningkatan efisiensi absorpsi seng yang terjadi saat asupan seng rendah lebih disebabkan karena peningkatan kecepatan transfer seng oleh *carrier* yang melewati membran mukosa dibandingkan dengan perubahan afinitas *carrier* terhadap seng.<sup>18</sup> Hal ini kemungkinan disebabkan adanya sejumlah reseptor. Seng secara cepat dibawa dan terkonsentrasi di hati setelah berpindah dari intestinal ke sirkulasi portal.<sup>19</sup>



Gambar 1. Absorpsi seng dalam tubuh.<sup>5</sup>

\* Tempat transpor aktif

1. *Uptake* meningkat pada kekurangan
2. Gen metalotionin diaktifkan bila jumlah seng cukup dan kelebihan seng disimpan di sitosol.

Sebagai bagian dari banyak metabolisme enzim, seng sangat dibutuhkan dalam hampir semua aspek metabolisme seluler.<sup>19,20</sup> Penelitian AH Shankar, AS Prasad, dan Hambidge M, menunjukkan bahwa seng bersifat esensial pada sintesis DNA sel-sel mamalia. Thimidinkinase, RNA polimerase, DNA polimerase, ribonuklease dan *reverse* transkriptase adalah beberapa enzim *zinc-dependent* yang merupakan katalisator penting dalam replikasi dan transkripsi DNA selama dalam pembelahan sel.<sup>4,21</sup> Komponen plasma lainnya yang mengandung seng adalah  $\alpha$ 2-makroglobulin, transferin dan asam amino, khususnya sistein dan histidin. Seng terikat dengan albumin dan asam amino, fraksi ini bertanggung jawab pada transport seng dari hati ke jaringan.<sup>20</sup> Semua seng yang diabsorpsi diangkut dari plasma ke jaringan, pertukaran seng dari plasma ke dalam jaringan sangat cepat untuk memelihara konsentrasi plasma seng relatif konstan.<sup>4</sup>

Sebagian besar seng dalam tubuh berada dalam hati, pankreas, ginjal, otot, dan tulang. Jaringan yang banyak mengandung seng adalah mata, kelenjar prostat, spermatozoa, kulit, rambut, dan kuku.<sup>22</sup> Seng dikeluarkan tubuh melalui urin, feses, jaringan kulit, rambut, sel-sel mukosa sel dinding usus, cairan haid, dan mani. Jalur utama ekskresi seng adalah melalui tinja (lebih dari 90%). Sementara itu sekitar 0,5 sampai 0,8 mg/hari seng dikeluarkan melalui urin. Kehilangan seng melalui permukaan kulit, keringat dan rambut sekitar 1-5 mg / hari.<sup>21</sup>

Pada metabolisme tingkat seluler, diduga ada empat *transporter* seng yaitu ZnT-1, ZnT-2, ZnT-3 dan ZnT-4. ZnT-1 diekspresikan di berbagai jaringan, termasuk usus, ginjal dan hati.<sup>17,23</sup> Ekspresi ZnT-1 di usus banyak dijumpai di permukaan basolateral *villi duodenum* dan *jejunum*. ZnT-2 terutama dijumpai di usus, ginjal dan testis, sedangkan ZnT-3 terbatas pada otak dan testis. ZnT-4 banyak terdapat pada kelenjar payudara dan kemungkinan berhubungan dengan sekresi seng dalam air susu. Percobaan pemberian suplementasi seng berhasil menaikkan tingkat mRNA ZnT-1 dan mRNA ZnT-2 di usus halus dan ginjal.<sup>17,23</sup> Absorpsi seng tidak hanya pada kandungan seng dalam diit, tapi juga tergantung pada bioavailabilitas seng. Seng dari produk hewani merupakan seng yang mudah diserap daripada produk nabati.<sup>24</sup> Bioavailabilitas seng dari produk nabati sangat menurun bila diberikan bersama fitat, yang membentuk kompleks tidak larut dengan kation bivalen seperti seng. Seng dalam air susu ibu (ASI) diabsorpsi dengan baik di dalam usus halus bayi. Bayi dapat menyerap kira-kira 80% seng yang terdapat dalam ASI, walaupun seng dalam ASI lebih rendah dibandingkan susu formula.<sup>25</sup> Pengaturan homeostatis seng dilakukan dalam saluran pencernaan, mekanisme yang terlibat adalah absorpsi seng dan sekresi *endogenous*. Jumlah seng di saluran pencernaan merupakan kombinasi dari masukan seng dan kandungan seng dari sekresi *endogenous* yang turut serta membantu dalam proses pencernaan. Jika konsumsi seng tinggi, dalam sel dinding saluran cerna sebagian diubah menjadi *metlothionein* sebagai simpanan, sehingga absorpsi berkurang. Simpanan ini akan dibuang bersama sel-sel dinding usus halus pada hari ke-2-5. Distribusi

seng antara cairan ekstraseluler, jaringan dan organ dipengaruhi oleh keseimbangan hormon dan situasi stres.<sup>26</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Dijkhuizen MA, Wieringa FT (2001) didapatkan rerata kadar seng serum neonatus sehat 11,5 – 15,0  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>27</sup> Sedangkan menurut Suryani (2005) defisiensi kadar seng serum jika kadar seng serum  $< 65 \mu\text{g/dl}$ .<sup>22</sup>

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penurunan kadar seng serum adalah :

1. masukan dan penyerapan yang tidak adekuat, disebabkan adanya malnutrisi, diet sintetis / terapeutik (nutrisi enteral dan parenteral, diet untuk kelainan metabolisme neonatus) interaksi nutrisi dengan obat, infeksi intestinal ( bakteri, virus )
2. maldigesti dan malabsorpsi, misalnya mekanisme malabsorpsi yang imatur, acrodermatitis enteropathic
3. peningkatan ekskresi, misal status katabolik
4. peningkatan penggunaan
5. sistemik, misal stres metabolik, kegagalan organ, kerusakan jaringan

Penurunan kadar seng dapat terjadi secara cepat akibat respon fase akut saat demam, sebagai respon metabolik terhadap infeksi yang berhubungan dengan penurunan kadar besi dalam darah, peningkatan kadar tembaga dalam darah, dan peningkatan protein plasma selektif, dimediasi oleh sitokin yang merupakan sekresi monosit dan makrofag reaktivasi akibat respon infeksi.<sup>29</sup> Kadar seng plasma juga dipengaruhi oleh derajat berat dan tahapan proses terjadinya sepsis, jumlah dan virulensi organisme patogen, serta kadar

endotoksin. Pada fase mekanisme prodromal infeksi bakteri atau virus kadar seng serum sudah mulai menurun walaupun klinis belum didapatkan demam. Rata-rata seng serum pada anak dengan gejala klinis infeksi tidak berbeda dengan anak tanpa gejala infeksi.<sup>30</sup>

Penelitian Brown K (1998), didapatkan rata-rata kadar seng serum pada anak dengan disertai gejala klinis infeksi ( $6,9 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$ ) berbeda dengan anak tanpa

gejala penderita infeksi ( $7,5 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$ ) tetapi perbedaan itu tidak bermakna.<sup>30</sup> Di lain pihak kadar seng serum pada anak terinfeksi dengan hasil laboratorium positif ( peningkatan CRP atau leukositosis ) secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan penderita dengan hasil laboratorium negatif ( $p < 0,05$ ).<sup>30</sup>

Metabolisme seng pada neonatus dipengaruhi oleh umur dan kematangan organ pencernaan. Pada neonatus aterm kadar seng lebih tinggi dibandingkan neonatus preterm.<sup>31</sup>

Faktor-faktor penghambat ketersediaan seng dalam tubuh adalah serat, tembaga, besi, dan fitat, sedangkan protein histidin membantu absorpsi. Albumin dalam plasma merupakan penentu utama absorpsi seng karena dalam plasma 67 % seng berikatan dengan albumin, jadi jika ada gangguan pada keduanya akan mempengaruhi terjadinya kekurangan seng.<sup>31</sup>

## **2.2. Sepsis Pada Neonatus**

Sepsis adalah respons inflamasi sistemik yang disertai manifestasi klinis infeksi. Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis yang disertai komplikasi disfungsi organ dan hipotensi<sup>32</sup> Insiden sepsis neonatus di negara berkembang 10-12 / 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 20-30%, sedangkan di negara maju 1-10 / 1000 kelahiran hidup, dengan angka kematian sebesar 13%.<sup>14,15</sup> Penyakit infeksi merupakan penyebab utama kematian neonatus di negara berkembang. Di Indonesia di RSCM Jakarta (2005) kejadian sepsis 13,68% kelahiran hidup dengan kematian 14,18%<sup>9</sup>, sedang di RS Dr. Kariadi Semarang (2004) sebesar 33,1% dengan kematian 20,3%.<sup>16</sup>

**Tabel 2.1 . Manifestasi klinik sepsis neonatorum<sup>32</sup>**

Susunan saraf pusat	letargi, refleks hisap buruk, kejang, iritabel.
Kardiovaskuler	pucat, sianosis, dingin,
Respiratorik	takipnu, apnu, merintih, retraksi.
Saluran pencernaan	muntah, diare, distensi abdomen.
Hematologik	perdarahan, <i>jaundice</i> ,
Kulit	ruam, purpura

Pada *International Concensus on Pediatric Sepsis* di San Antonio Texas USA tahun 2002 dicapai kesepakatan mengenai definisi *systemic inflammatory respons syndrome (SIRS)*, *Multi Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*, Sepsis, Sepsis Berat, dan Syok Sepsis. (Tabel 2.1, 2.2)<sup>9,32</sup>

**Tabel 2.2. Kriteria SIRS<sup>32,33</sup>**

Usia Neoatus	Suhu	Laju Nadi Permenit	Laju Nafas Permenit	Jumlah leukosit X 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Usia 0 – 7 hari	> 38,5 <sup>0</sup> C atau < 36 <sup>0</sup> C	> 180 / < 100	> 50	> 34
Usia 7 – 30 hari	> 38,5 <sup>0</sup> C atau < 36 <sup>0</sup> C	> 180 / < 100	> 40	> 19,5 atau < 5

**Catatan : definisi SIRS pada neonatus ditegakkan bila ditemukan 2 dari 4 kriteria dalam tabel (salah satu di antaranya adanya kelainan suhu atau leukosit)**

**Tabel 2.3. Kriteria infeksi, sepsis, sepsis berat, syok sepsis<sup>32,33</sup>**

<b>Infeksi</b>	Terbukti infeksi ( <i>proven infection</i> ) bila ditemukan kuman penyebab atau Tersangka infeksi ( <i>suspected infection</i> ) bila terdapat sindrom klinis (gejala klinis dan penunjang lain)
<b>Sepsis</b>	SIRS disertai infeksi yang terbukti atau tersangka
<b>Sepsis Berat</b>	Sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan nafas akut atau adanya gangguan 2 organ lain (seperti : gangguan neurologi, hematologi, urogenetal, dan hepatologi)
<b>Syok Sepsis</b>	Sepsis dengan hipotensi (tekanan darah sistolik < 65 mmHg pada bayi usia < 7 hari dan < 75 mmHg pada bayi 7 – 30 hari)

### **Patofisiologi**

Patofisiologi sepsis bayi baru lahir merupakan interaksi respons kompleks antara mikroorganisme patogen dan pejamu. Keadaan hiperinflamasi yang terjadi pada sepsis melibatkan beberapa komponen, yaitu : bakteri, sitokin, komplemen, sel netrofil, sel endotel, dan mediator lipid. Faktor inflamasi, koagulasi dan gangguan fibrinolisis memegang peran penting dalam patofisiologis sepsis.<sup>34</sup> Meskipun manifestasi klinisnya sama, proses molekular dan seluler untuk menimbulkan respons sepsis tergantung mikroorganisme

penyebab, sedangkan tahapan-tahapan pada respons sepsis sama dan tidak tergantung penyebab.<sup>35</sup> Respons inflamasi terhadap bakteri gram negatif dimulai dengan pelepasan *lipopolisakarida* (LPS), suatu endotoksin dari dinding sel yang dilepaskan pada saat lisis, yang kemudian mengaktifasi sel imun non spesifik (*innate immunity*) yang didominasi oleh sel fagosit mononuklear. LPS terikat pada protein pengikat LPS saat di sirkulasi.<sup>36</sup> Kompleks ini mengikat reseptor CD4 makrofag dan monosit yang bersirkulasi. Kompleks lipopolisakarida berinteraksi dengan kelompok molekul yang disebut *toll like receptor* (TLR). Reseptor TLR menterjemahkan sinyal ke dalam sel dan terjadi aktivasi regulasi protein (*nuclear factor kappa  $\beta$*  /NF $\kappa$ B).<sup>37</sup> Organisme gram positif, jamur dan virus memulai respons inflamasi dengan pelepasan eksotoksin / superantigen dan komponen antigen sel. Eksotoksin bakteri gram positif juga dapat merangsang proses yang sama. Molekul TLR<sub>2</sub> leukosit berperan terhadap pengenalan bakteri gram positif dan TLR<sub>4</sub> untuk pengenalan endotoksin bakteri gram negatif.<sup>36,37</sup> Sitokin proinflamasi primer yang diproduksi adalah *tumour necrosis factor* (TNF) $\alpha$ , *interleukin* (IL)1, 6, 8, 12 dan *interferon* (IFN) $\gamma$ . Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak 2 jam setelah masuknya endotoksin. Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, tromboksan, leukotrien, *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin), dan komplemen. Mediator proinflamasi ini mengaktifasi berbagai tipe sel, memulai kaskade sepsis dan menghasilkan kerusakan endotel<sup>38</sup>

Imunoglobulin pertama yang dibentuk fetus sebagai respons infeksi bakteri intrauterin adalah Ig M dan Ig A. Ig M dibentuk pada usia kehamilan 10 minggu yang kadarnya rendah saat lahir dan meningkat saat terpapar infeksi selama kehamilan. Peningkatan kadar IgM merupakan indikasi adanya infeksi fetal.<sup>39</sup>

Ada 3 mekanisme terjadinya infeksi neonatus yaitu saat bayi dalam kandungan / pranatal, saat persalinan / intranatal, atau setelah lahir / pascanatal.<sup>39</sup> Paparan infeksi pranatal terjadi secara hematogen dari ibu yang menderita penyakit tertentu, antara lain infeksi virus atau parasit seperti *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes* (infeksi TORCH), ditransmisikan secara hematogen melewati plasenta ke fetus. Infeksi transplasenta dapat terjadi setiap waktu selama kehamilan. Infeksi dapat menyebabkan abortus spontan lahir mati, penyakit akut selama masa neonatal atau infeksi persisten dengan sekuele.<sup>40</sup> Infeksi bakteri lebih sering didapat saat intranatal atau pascanatal. Selama dalam kandungan janin terlindung dari bakteri ibu karena adanya cairan dan lapisan amnion. Bila terjadi kerusakan lapisan amnion, janin berisiko menderita infeksi melalui amnionitis.<sup>14</sup>

Neonatus terinfeksi saat persalinan dapat disebabkan oleh aspirasi cairan amnion yang mengandung leukosit maternal dan debris seluler mikroorganisme, berakibat pneumonia. Paparan bayi terhadap bakteri terjadi pertama kali saat ketuban pecah atau dapat pula saat bayi melalui jalan lahir. Pada saat ketuban pecah, bakteri dari vagina akan menjalar ke atas sehingga kemungkinan infeksi dapat terjadi pada janin (infeksi transmisi vertikal).<sup>42</sup>

Paparan infeksi yang terjadi saat kehamilan, proses persalinan dimasukkan ke dalam kelompok infeksi paparan dini (*early onset of neonatal sepsis*) dengan gejala klinis sepsis, terlihat dalam 3-7 hari pertama setelah lahir.

43

Infeksi yang terjadi setelah proses kelahiran biasanya berasal dari lingkungan sekitarnya. Bakteri masuk ke dalam tubuh melalui udara pernapasan, saluran cerna, atau melalui kulit yang terinfeksi. Bentuk sepsis semacam ini dikenal dengan sepsis paparan lambat (*late onset of neonatal sepsis*).<sup>43</sup> Selain perbedaan dalam waktu paparan kuman, kedua bentuk infeksi ini (*early onset* dan *late onset*) sering berbeda dalam jenis kuman penyebab infeksi. Walaupun demikian patogenesis, gejala klinik, dan tata laksana dari kedua bentuk sepsis tersebut tidak banyak berbeda.<sup>35</sup>

Faktor risiko terjadinya sepsis pada neonatus dapat berasal dari faktor ibu, bayi dan faktor lain<sup>44,45</sup>.

**Faktor risiko ibu :**

1. Ketuban pecah dini<sup>i</sup> dan ketuban pecah lebih dari 18 jam. Bila ketuban pecah lebih dari 24 jam maka kejadian sepsis pada bayi meningkat sekitar 1% dan bila disertai korioamnionitis maka kejadian sepsis meningkat menjadi 4 kali.
2. Infeksi dan demam ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) pada masa peripartum akibat korioamnionitis, infeksi saluran kemih, kolonisasi vagina oleh Streptokokus grup B (group B streptococi = GBS), kolonisasi perineal oleh E. Coli, dan komplikasi obstetrik lainnya.
3. Cairan ketuban hijau keruh dan berbau

4. Kehamilan multipel.

#### **Faktor risiko pada bayi**<sup>45</sup>

1. Prematuritas dan berat lahir rendah.
2. Resusitasi pada saat kelahiran misal pada bayi yang mengalami *fetal distress*, dan trauma pada proses persalinan.
3. Prosedur invasif seperti intubasi endotrakeal, kateter, infus, pembedahan.
4. Bayi dengan galaktosemia (predisposisi untuk sepsis oleh E.coli), defek imun atau asplenia.
5. Asfiksia neonatorum
6. Cacat bawaan.
7. Tanpa rawat gabung.
8. Pemberian nutrisi parenteral.
9. Perawatan di bangsal intensif bayi baru lahir yang terlalu lama.

#### **Faktor risiko lain**

Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa sepsis neonatorum lebih sering terjadi pada bayi laki-laki daripada bayi perempuan, lebih sering pada bayi kulit hitam daripada bayi kulit putih, lebih sering pada bayi dengan status sosial ekonomi yang rendah, dan sering terjadi akibat prosedur cuci tangan yang tidak benar pada tenaga kesehatan maupun anggota keluarga pasien.<sup>46</sup>

Sistem skor dibuat oleh beberapa peneliti untuk mempermudah menegakkan diagnosis sepsis neonatus, diantaranya Gupte (2003), membuat skor sepsis neonatorum berdasar faktor risiko, yang menilai apakah bayi memerlukan skrining sepsis atau pemberian terapi medikamentosa. Skrining sepsis jika skor 3-5, namun jika skor lebih 5 dipertimbangkan pemberian terapi.(Tabel 2.3)<sup>11</sup>

**Tabel 2.4. Sistem skoring faktor risiko sepsis neonatorum<sup>11</sup>**

<b>Faktor</b>	<b>Skor</b>
1. Prematuritas	3
2. Cairan amnion yang berbau busuk	2
3. Ibu demam	2
4. Asfiksia (nilai Apgar menit 1 < 6)	2
5. Partus lama	1
6. Pemeriksaan vagina yang tidak bersih	2
7. Ketuban pecah dini	1

### **Diagnosis Sepsis**

Diagnosis sepsis pada neonatus ditegakkan berdasarkan gejala klinik dan hasil laboratorium yaitu (1) *Possible/suspected sepsis* : bila terdapat 3 gejala klinik dari 6 kelompok gejala klinik , (2) *Probable sepsis* : terdapat 3 gejala klinik dan adanya kelainan laboratorium (3) *Proven sepsis* : terdapat 3 gejala klinik dan kultur darah yang positif.<sup>47,48</sup>

Manifestasi klinik infeksi tergantung pada virulensi mikroorganisme yang menginfeksi dan respon inflamasi tubuh terhadap mikroorganisme tersebut.

### **Laboratorium**

#### **Darah rutin**

Darah rutin yaitu jumlah leukosit PMN, jumlah trombosit, dan preparat darah hapus. Pada preparat darah hapus yang perlu diperhatikan adalah jumlah

leukosit imatur (neutropenia < 1800/ul) sehingga dapat diperhitungkan rasio netrofil imatur dengan netrofil total. Dimana dikatakan terinfeksi apabila I:T rasio > 0,2. Preparat darah hapus menunjukkan gambaran hemolisis, hipergranulasi, hipersegmentasi, toksik granulasi. Pemeriksaan darah yang dilakukan untuk mendukung diagnosis neonatus sepsis menurut sistem skor yang dibuat Sales-santos M & Bunye MO (1995).<sup>11</sup>

**Tabel 2.5. Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonaturum<sup>11</sup>**

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan / peningkatan jumlah PMN total	1
I : M $\geq$ 0,3	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Peningkatan/penurunan jumlah lekosit total sesuai umur Bayi baru lahir $\geq$ 25.000/mm <sup>3</sup> atau $\leq$ 5.000/mm <sup>3</sup> Umur 12-24 jam $\geq$ 30.000/mm <sup>3</sup> Umur > 2 hr $\geq$ 21.000/mm <sup>3</sup>	1
Perubahan PMN $\geq$ 3 vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies	1
Trombosit < 150.000/mm <sup>3</sup>	1

Jika jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis.

### ***C-Reactive Protein (CRP)***

Pada proses inflamasi sintesis CRP meningkat dalam waktu 4-6 jam dengan puncaknya 36-50 jam. Kadar CRP cepat menurun setelah sumber infeksi tereliminasi. Kadar normal CRP bayi cukup bulan dan prematur 2-5 mg/L, kadar >10 mg/L berhubungan dengan infeksi-sepsis. Karena protein ini meningkat pada berbagai kerusakan jaringan tubuh maka pemeriksaan ini tidak

dapat dipakai sebagai indikator tunggal dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatal. Nilainya bermakna apabila dilakukan pemeriksaan serial karena dapat mengevaluasi respon antibiotik, menentukan lamanya pengobatan dan kekambuhan.<sup>51</sup>

### **Kultur**

Untuk membuktikan adanya sepsis bakterial, organisme harus diisolasi dari kultur darah atau cairan tubuh steril seperti cairan cerebrospinal, cairan sendi, cairan peritoneal dan pleura. Kultur darah merupakan *gold standard* dalam diagnosis sepsis. Cairan lumbal diperiksa pada neonatus sakit kritis dengan kultur darah positif, gambaran klinik septikemia, sebab meningitis ditemukan pada 1 dari 4 sepsis neonatorum. Hasil kultur positif merupakan tanda definitif terdapatnya bakteri patogen, hasil biakan baru diperoleh minimal 3-5 hari. Kultur dapat negatif disebabkan oleh bakteremia transien, spesimen darah kurang, proses spesimen yang tidak optimal dan antibiotik diberikan intrapartum<sup>52</sup>

### **Prokalsitonin**

Prokalsitonin dikatakan lebih superior daripada protein fase akut lainnya termasuk CRP, dengan sensitivitas dan spesifisitas berkisar dari 87-100%.

Selain itu prokalsitonoin juga berguna untuk mengindikasikan keparahan infeksi, memantau kemajuan pengobatan dan memperkirakan hasil keluaran. Pengukuran kuantitatif dilakukan dengan menggunakan *immunoluminometric assay* (ILMA) dengan 2 antibodi monoklonal.<sup>53</sup>

### **Interleukin**

Interleukin -6 (IL-6) adalah sitokin *pleiotropic* yang terlibat dalam berbagai aspek dari sistem imunitas. IL-6 disintesis oleh berbagai macam sel seperti monosit, sel endotel, dan fibroblas, setelah stimulasi TNF dan IL-1. Petanda ini menginduksi sintesis protein fase akut hepatic termasuk CRP dan fibrinogen. Pada sebagian besar kasus sepsis neonatorum, interleukin-6 meningkat secara cepat. Peningkatan terjadi beberapa jam sebelum peningkatan konsentrasi CRP dan akan menurun sampai kadar tidak terdeteksi dalam 24 jam.<sup>54</sup>

### **Gangguan fungsi organ**

Adanya proses inflamasi sistemik akan mengakibatkan gangguan fungsi organ yang selanjutnya menimbulkan gangguan koagulasi, hipotensi, gangguan perfusi jaringan, dan akhirnya kegagalan fungsi organ serta kematian. Manifestasi klinis gangguan fungsi paru berupa takipnu, hipoksemia, dan alkalosis respiratorik. Jika keadaan berat terjadi ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Pemeriksaan untuk mengetahui fungsi paru adalah Analisis Gas Darah (AGD).<sup>55</sup>

Adanya kerusakan hati dapat diketahui dengan peningkatan *Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase* (SGOT), *Serum Glutamic Pyruvat Transaminase* (SGPT) bilirubin serum, amonia, dan alkali fosfatase.<sup>56</sup>

Gangguan fungsi ginjal terjadi karena adanya hipovolemia dan vasodilatasi yang menyebabkan hipoperfusi renal, sehingga menimbulkan akut tubular nekrosis, uropati obstruktif, nefritis interstisial rabdomiolisis dan glomerulonefritis. Gagal ginjal akut terjadi pada 50% penderita sepsis.<sup>56</sup>

Keterlibatan sistem hematologi ditandai dengan adanya anemia, leukopenia dan trombositopenia. *Diseminated Inntravascular Coagulopathy* (DIC) menyebabkan terjadinya konsumsi trombosit yang berlebihan. Akibat adanya pembentukan formasi trombus mikrovaskular dan inhibisi dari fibrinolisis menyebabkan semakin banyaknya pelepasan sitokin, molekul adhesi dari sel proinflamasi dari kaskade sepsis. Petanda yang dapat dijumpai adalah kenaikan *Prothrombin Time*, *Partial Thromboplastine Time*, *D-Dimer* dan produk-produk pemecahan fibrinogen.<sup>56,57</sup>

### **2.3. Hubungan Seng dengan Sepsis**

Seng merupakan *trace element* penting yang terlibat dalam fungsi lebih dari 300 enzim dan protein dalam tubuh manusia.<sup>1,2,39</sup> Seng berperan dalam fungsi metabolik luas, antara lain transkripsi DNA, sintesis protein, enzim katalitik, reseptor hormon, dan stabilisasi membran sel. Peran biologik seng selalu dalam bentuk kation bivalen, tidak mengalami reduksi dan oksidasi dalam kondisi fisiologis, sehingga seng merupakan komponen stabil dari

kompleks protein.<sup>58</sup> Di dalam tubuh tidak ada organ khusus yang menyimpan seng, tapi seng terdapat pada semua sel dan jaringan.<sup>58</sup> Seng berperan pada perkembangan dan fungsi normal yang memperantarai imunitas nonspesifik seperti netrofil dan *Natural Killer Cell* (sel NK). Defisiensi seng juga mempengaruhi perkembangan imunitas didapat, mulai dari pertumbuhan dan fungsi tertentu limfosit T seperti aktivasi, produksi sitokin oleh Th-1 dan 2, perkembangan limfosit B serta produksi antibodi, khususnya IgG. Makrofag, sel penting dalam banyak fungsi imunologis, sangat dipengaruhi oleh defisiensi seng, dimana dapat menyebabkan ketidakaturan komponen dalam intra sel, produksi sitokin, dan fagositosis.<sup>59</sup>

Sistem imun terdiri atas imun non spesifik dan spesifik. Imunitas non spesifik membentuk mekanisme pertahanan yang tidak spesifik terhadap suatu agen invasif tertentu. Mekanisme terdiri atas integritas permukaan epitel dan fungsi barrier mukosa.<sup>34</sup> Komponen humoral imunitas non spesifik terdiri atas opsonin, aktivasi komplemen, dan respons fase akut. Imunitas *cell mediated* non spesifik dibentuk oleh makrofag dan sel fagosit lain.<sup>34</sup> Kekurangan seng pada komponen non spesifik menyebabkan kerusakan epidermis, kerusakan epitel, dan mengganggu fungsi lekosit polimorfonuklear, *natural killer cell* (sel NK), dan aktivasi komplemen.<sup>61</sup>

Sel NK merupakan limfosit yang ada dalam darah dan jaringan limfoid terutama limfa. Kekurangan seng akan menghambat fungsi sel NK baik untuk penghancuran sel target maupun untuk menghasilkan INF- $\gamma$  yang akan memicu aktifitas makrofag.<sup>62</sup> Dari studi *in vitro* diketahui bahwa dengan adanya seng

akan meningkatkan respon proliferasi limfosit T terhadap berbagai rangsangan.<sup>1,34</sup> Pemberian seng meningkatkan aktivitas dan fungsi molekul permukaan limfosit T, sehingga memperbaiki interaksi antar sel dan kemampuannya menangkap langsung antigen. Terhambatnya proliferasi limfosit pada kekurangan seng disebabkan seng sangat dibutuhkan dalam berbagai tahap siklus sel (G1-S, G2-M). Seng mempromosi produksi *thymidinekinase* yang menggerakkan tahap awal ke tahap akhir G1, seng juga berperan pada pergeseran ke tahap S (sintesa DNA) dan transisi ke G2 dan M (mitosis). Kekurangan seng akan berpengaruh pada mitosis ditandai adanya hambatan pada polimerisasi.<sup>1,62</sup> Seng mempengaruhi berbagai macam enzim yang berperan dalam replikasi dan transkripsi DNA seperti DNA *polymerase*, DNA *dependent RNA polymerase*, *deoxyribonucleotidyl transferase* dan *aminoacyl transfer RNA syntetase* serta regulator transkripsi yang dikenal sebagai *thymidine kinase* sangat sensitif pada kekurangan seng. Pada kenyataannya, seng dibutuhkan untuk ekspresi berbagai gen yang mengatur mitosis sehingga kekurangan seng akan menghambat proliferasi sel yang berdampak pada berkurangnya jumlah limfosit.<sup>62</sup> Seng juga berperan pada proses aktivasi limfosit dan transduksi signal yang muncul akibat adanya rangsangan antigen yang tertangkap oleh reseptor limfosit T. Seng terlibat dalam interaksi antara CD4 (sel T-helper) atau CD8 (sel T-supressor) dengan *tyrosinekinase p56lck*. Suatu protein esensial pada tahap awal aktivasi limfosit T, karena menstimulasi autofosforilasi *tyrosinekinase* oleh *p56lck* dan fosforilasi *T cell receptor complex* yang melibatkan CD45. Selanjutnya, seng berperan dalam fosforilasi

protein yang dimediasi oleh protein kinase C, perubahan selanjutnya akibat fosforilasi protein ini akan mengatur aktivasi dan proliferasi limfosit T .<sup>63,64</sup>

Sitokin merupakan mediator yang dihasilkan oleh sel dalam reaksi radang atau imunologik yang berfungsi sebagai isyarat antar sel untuk mengatur respons terhadap rangsang. Sitokin mempengaruhi peradangan dan imunitas melalui pengaturan pertumbuhan, mobilitas dan diferensiasi leukosit dan sel-sel jenis lain. Sitokin dikenal juga sebagai interleukin merupakan pembawa pesan dari sel-sel imunologis yang mengatur berbagai aspek biologi leukosit. Sitokin yang bertanggung jawab terhadap induksi respons fase akut, seperti interleukin-1 (IL-1), mengatur pelepasan metalotionin mRNA. Pada defisiensi seng terjadi peningkatan uroguanilin, atau *guanylate cyclase-activating peptide II*. Uroguanilin merupakan aktivator guanilat siklase C, yang menyebabkan sintesis cGMP, selanjutnya menyebabkan infeksi. Pada penelitian eksperimental, defisiensi seng terbukti mengganggu fungsi imun selular dan humoral. Gangguan fungsi imun ini menyebabkan rentan terhadap infeksi .<sup>63,64</sup>

Sel-sel T *helper* dibedakan menjadi 2, yaitu sel Th-1 dan Th-2 berdasarkan fungsinya dalam *cell mediated immunity* = imunitas seluler (Th-1) dan *antibody mediated immunity* = imunitas humoral (Th-2). Sitokin yang berhubungan dengan sel Th-1 diketahui memacu aktivasi makrofag dan produksi isotip-isotip imunoglobulin G yang sitofilik. Sitokin yang berhubungan dengan sel Th-2 cenderung menekan fungsi makrofag dan imunitas yang diperantarai oleh sel (*cell mediated immunity*), disamping memacu produksi isotip-isotip Ig C non sitofilik dan IgE. Playfair (1996) dalam Armin zat gizi mikro zink, dari aspek

molekuler sampai pada program kesehatan masyarakat. 2005, pada penelitiannya menunjukkan bahwa penurunan kadar seng meskipun ringan dapat disertai dengan ketidakseimbangan fungsi sel Th-1 dan Th-2 yang berakibat disregulasi resistensi terhadap infeksi.<sup>1,65</sup>

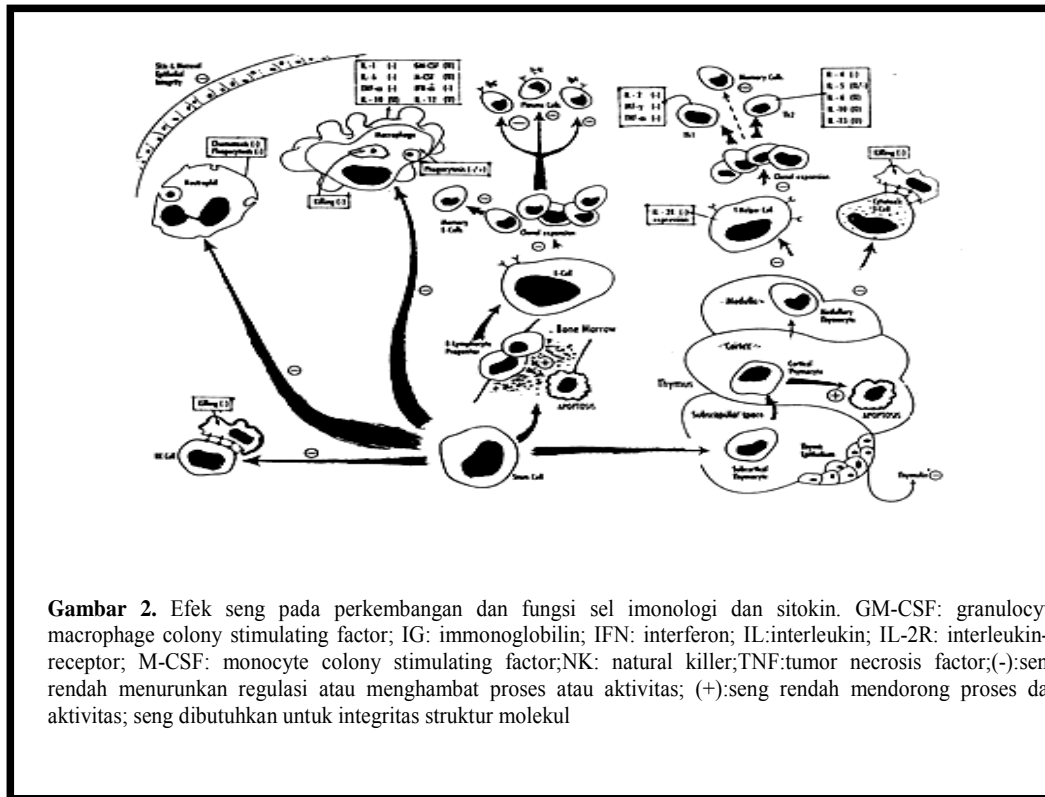
Kekurangan seng pada sistem imun spesifik menyebabkan penurunan jumlah dan fungsi limfosit, penurunan jumlah dan fungsi makrofag, penurunan respon antibodi limfosit B, dan penurunan sitokin (IL-1,IL-2,IL-3) dan IFN-  $\gamma$ . Kekurangan seng pada kehamilan menyebabkan efek kerusakan terhadap keturunannya, yaitu ukuran organ limfoid dan konsentrasi gamma globulin. Kekurangan seng prenatal menyebabkan hipogammaglobulinemia, penurunan mitogenesis limfosit darah perifer dan penurunan fungsi netrofil.<sup>66</sup>

Observasi mengenai kekurangan seng prenatal menyebabkan supresi konsentrasi IgM, IgA, IgG jangka panjang menunjukkan bahwa suatu *transient prenatal window* dapat terjadi guna perkembangan sel-sel yang memproduksi antibodi ini.<sup>67</sup> Selama ontogeni imunologis kelompok-kelompok limfosit B tertentu dalam rentetan gelombang di mana setiap gelombang secara idiotipik berbeda. Kebanyakan sel-sel ini memproduksi antibodi IgM dan IgA yang mengenali kapsul polisakarida bakteri dan patogen lainnya. Hal ini disebut antibodi alamiah yang dipercaya memberi kemampuan imunologis awal bagi neonatus untuk melawan patogen yang masuk. IgM merupakan antibodi yang pertama terbentuk jika bayi terinfeksi sehingga peningkatan IgM (lebih dari 20 mg/dl darah tali pusat) pada bayi baru lahir merupakan bukti infeksi intrauterin.<sup>68</sup> Antibodi alamiah juga mempengaruhi perkembangan deretan antibodi

sistem imun. Saat postnatal, sumsum tulang mengalami pematangan perkembangan dan kehilangan potensi menggerakkan sel-sel untuk mensekresi antibodi ini. Oleh karena itu bila didapati kekurangan seng pada kehamilan mempengaruhi perkembangan sel-sel yang memproduksi antibodi, maka deretan antibodi terhadap antigen bakteri akan berubah pada manusia dewasa yang pernah mengalami defisiensi seng gestasional. Penelitian menunjukkan kekurangan seng sementara dalam uterus secara permanen merubah respon terhadap antigen bakteri tertentu.<sup>69</sup>

Menurut Brown,1998 dalam *effect of infection on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low income countries* kadar seng serum menurun pada saat awal demam atau mulai bereaksinya endotoksin bakteri yang dikenal dengan respon fase akut (2-4 hari).<sup>3</sup> Respon metabolik terhadap *injury* dan sepsis terjadi sejak awal dan tidak spesifik. Respon fase akut diperantarai oleh pengeluaran sitokin dari aktivasi makrofag, seperti interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 yang dikeluarkan pertama kali oleh monosit. Makrofag teraktivasi untuk memecah senyawa seng di hati yang dibutuhkan untuk sintesis protein pada fase akut, berdampak penurunan kadar seng dalam darah, yang terjadi saat infeksi cukup berat untuk memproduksi respon sitokin, akhirnya dapat terdeteksi sebagai gejala klinis, yang juga bervariasi tergantung respon imun masing-masing neonatus.<sup>3,75</sup> Respon individu terhadap kejadian sepsis ditentukan oleh banyak faktor, termasuk virulensi bakteri, jumlah bakteri dalam darah, kelainan penyerta, umur, dan polimorfisme gen sitokin.<sup>30,40,70</sup>

Status sengkawa juga dapat mempengaruhi transport antibodi transplasenta dari ibu kepada fetus selama trimester akhir kehamilan. Bertolak belakang dengan antibodi alamiah, antibodi maternal ini mengenali lebih luas keberagaman antigen dengan spesifisitas tinggi, tetapi antibodi ini tidak ada lagi setelah kelahiran dan secara bertahap berkurang sampai nilai yang rendah pada usia 6 bulan. Guna memberikan proteksi lebih awal, antibodi maternal juga mempengaruhi kualitas munculnya sistem imun pada anak. Sengkawa penting untuk perkembangan plasenta. <sup>71,72</sup>



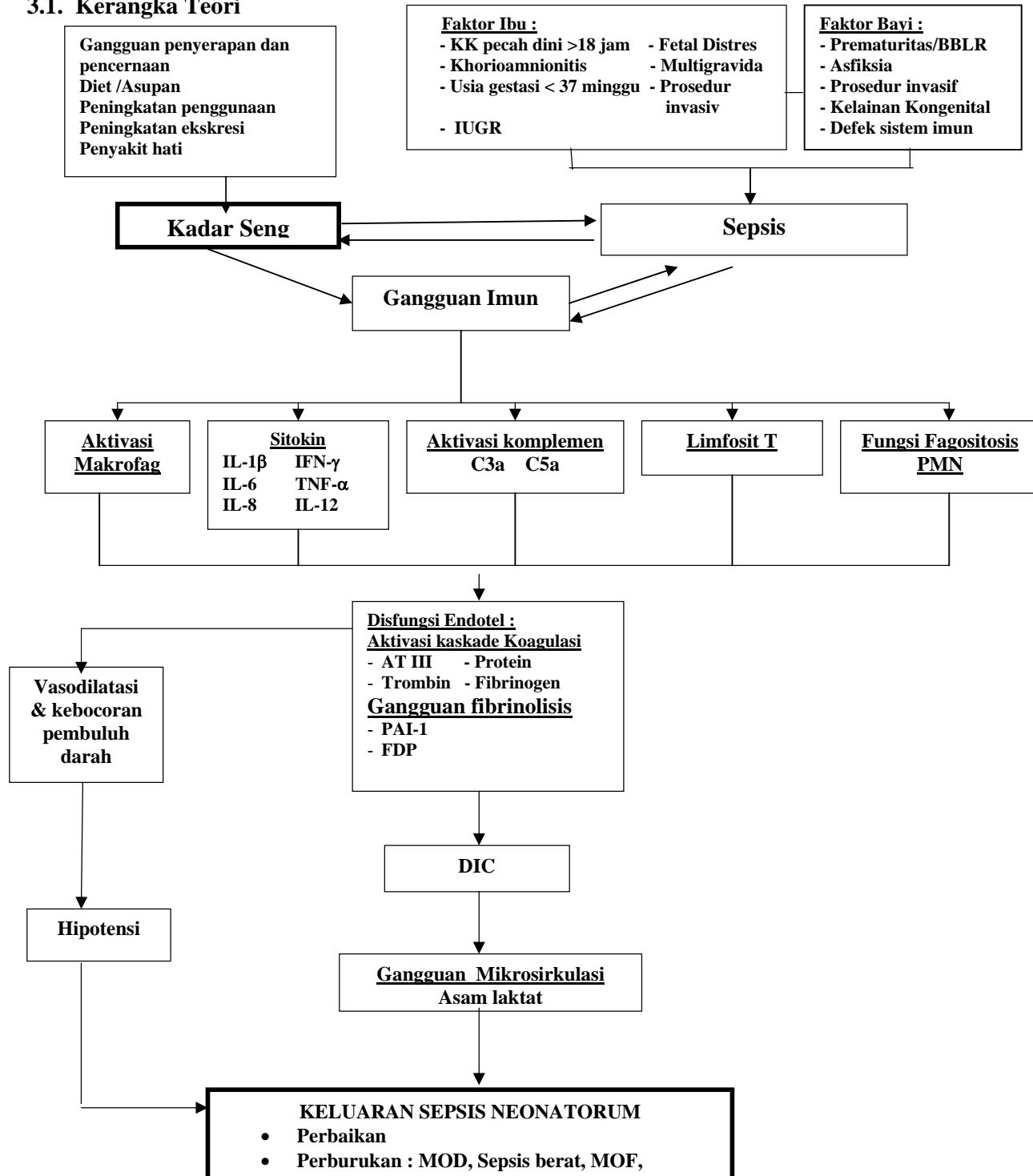
#### 2.4. Pengukuran Kadar Seng

Kadar seng dalam serum dapat berguna sebagai petunjuk status seng dari sebuah populasi dan untuk menghindari kesalahan interpretasi harus memperhatikan dari segi teknik pengambilan sampel maupun proses pemeriksaan spesimen.<sup>72</sup> Kadar seng serum sangat bervariasi, tergantung waktu pengambilan, asupan makanan, adanya stres metabolik dan aktivitas fisik. Kondisi tersebut sebaiknya dilakukan standarisasi untuk mendapatkan hasil akurat.<sup>73</sup> Pada waktu pengambilan sampel darah, serum sebaiknya harus segera dipisahkan secepat mungkin untuk mencegah kontaminasi seng yang berasal dari sel yang mengalami lisis. Pada suatu penelitian dijumpai adanya perbedaan kadar seng yang diukur pada subyek yang sama dimana sampel darah yang tidak segera dipisahkan dari serum mempunyai kadar seng lebih tinggi secara bermakna dibanding kadar seng yang segera diproses dari saat pengambilan. Hal ini dapat menghasilkan hasil yang tidak dapat dipercaya akibat adanya seng yang keluar dari sel darah. Selain hal-hal di atas kontaminasi seng dari luar terhadap sampel darah juga dapat berasal dari jarum, *syringe*, pipet transfer, tabung yang terkontaminasi, antikoagulan dan reagen tercemar.<sup>72,74</sup>

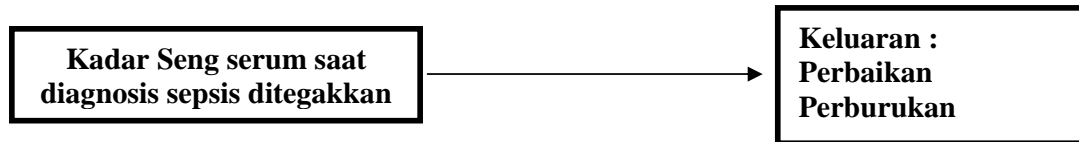
## BAB 3

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP dan HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori



### 3.2. Kerangka Konsep



### 3.3. Hipotesis

1. Kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan berbeda pada kelompok perbaikan dan kelompok perburukan
2. Kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat digunakan sebagai indikator keluaran sepsis neonatorum dengan luas area dibawah kurva  $\geq 0,7$ .

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup penelitian ini adalah Ilmu Kesehatan Anak khususnya perinatologi.

#### **4.2. Tempat dan Waktu penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Ruang Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RS Dr Kariadi Semarang.

#### **4.3. Jenis dan Rancangan penelitian**

Jenis dan rancangan penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan studi prospektif untuk menilai kadar seng serum sebagai indikator prognosis keluaran sepsis neonatorum

#### **4.4. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.4.1. Populasi target**

Populasi target adalah neonatus infeksi/ sepsis

##### **4.4.2. Populasi terjangkau**

Populasi terjangkau adalah neonatus infeksi/ sepsis yang dirawat di PBRT RS Dr. Kariadi Semarang

##### **4.4.2. Sampel penelitian :**

Populasi terjangkau dengan kriteria sebagai berikut:

Kriteria Inklusi:

- a. Neonatus sepsis

- b. Dirawat di PBRT RSDK
- c. Orang tua menyetujui ikut dalam penelitian ini

Kriteria Eksklusi:

- a. Neonatus preterm
- b. Neonatus sepsis dengan disfungsi organ
- c. Neonatus dengan gangguan pencernaan
- d. Kelainan kongenital berat

#### 4.4.3. Besar sampel

Besar sampel akan dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel berdasarkan rumus besar sampel untuk hubungan dan rumus besar sampel berdasarkan besarnya luas area dibawah kurva (*Area Under the Curve* = AUC) *receiver operating characteristics* (ROC).

Besar sampel berdasarkan besar luas area dibawah kurva (*Area Under the Curve* = AUC) ROC

AUC yang diharapkan untuk kadar seng serum sebagai prediktor keluaran sepsis adalah 0,8 ( $AUC_1$ ), dan nilai minimal digunakan sebagai indikator adalah 0,65 ( $AUC_0$ ). Nilai  $\alpha=0,05$  dan  $\beta=0,2$ , sehingga  $Z\alpha=1,96$  dan  $Z\beta=0,842$ . Varians  $D=0,048$  dan varians  $\bar{D}=0,045$ . ( $D$  adalah kasus keluaran sepsis dengan perburukan,  $\bar{D}$  adalah keluaran sepsis dengan perbaikan). Perhitungan varians didasarkan perhitungan yang diperoleh dari kepustakaan (Pepe MS. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and*

Prediction. New York: Oxford University Press, 2003).  $\Phi^{-1}(1-\alpha)=Z\alpha=1,96$ ,  $\Phi^{-1}(1-\beta)=Z\beta=0,842$ , maka besar sampel adalah:

$\Phi^{-1}(1-\beta)=Z\beta=0,842$ , maka besar sampel adalah:

$$n = (\kappa \text{ var}_D + \text{var}_D) \left\{ \frac{(\Phi^{-1}(1-\alpha) + \Phi^{-1}(1-\beta))}{(AUC_1 - AUC_0)} \right\}^2$$

$$n = (0,0480,046) \frac{(1,96 + 0,842)^2}{(0,80 - 0,65)^2} = 37$$

Mempertimbangkan kemungkinan adanya *drop out* yang ditetapkan sebesar

10% maka besar sampel adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1 - do)} = \frac{37}{(1 - 0,1)} = \frac{37}{0,9} = 41$$

Berdasarkan perhitungan diatas, maka besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 41 neonatus sepsis.

#### 4.4.4. Cara sampling

Pengambilan sampel sebagai subyek penelitian dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, setiap neonatus yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu sampai jumlah sampel minimal terpenuhi

#### 4.5. Variabel penelitian

- a. Variabel bebas : kadar seng serum.
- b. Variabel tergantung : keluaran sepsis.
  1. Perbaikan

2. Perburukan

**4.6. Definisi Operasional**

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	KATEGORI	SKALA
Sepsis Neonatorum	<p><b>Sepsis</b> : SIRS yang disertai manifestasi klinis infeksi.</p> <p>Diagnosis : berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan laboratorium dan kultur darah.</p> <p><b>1. Suspected sepsis</b>: terdapat gejala klinis, kelainan laboratorium, kultur darah (-)</p> <p><b>2. Proven sepsis</b> : terdapat gejala klinis, laboratorium dan kultur darah (+).</p> <p>Skoring Hematologis menurut Sales-santos M &amp; Burkinye MO 1995 Kultur Darah dengan menggunakan tabung BD Bactec 40 cc, buatan Becton, dickson and Company.</p>	Sepsis (+) Sepsis (-)	Nominal
Kadar Seng Serum	<p>Kadar seng diukur dari sampel darah vena, pengambilan dilakukan 2 kali yaitu:</p> <p>1. Pada saat diagnosa sepsis ditegakkan Pada hari ke-4 perawatan atau sebelumnya bila terjadi perburukan (keluaran sepsis). Alasan pengambilan hari ke-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kondisi pasien pada akhir respon fase akut,</li> <li>• respon terhadap terapi empirik</li> <li>• adanya hasil kultur darah untuk penyesuaian antibiotik</li> </ul> <p>Kadar seng diukur dengan spektrofotometer metode pemanasan basah menggunakan AAS (Atomic Absorption Spectrophotometer) di Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang. Normal : 10,7-16,9 <math>\mu\text{mol/L}</math></p>	Menurun (+) Menurun (-)	Nominal

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	KATEGORI	SKALA
Keluaran	<p>Keluaran sepsis dibedakan menjadi perbaikan dan perburukan / meninggal berdasarkan manifestasi klinis dan laboratorium.</p> <p><b>Perbaikan</b> : bila sampai hari ke-4 didapati klinis dan laboratorium membaik.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinis membaik yaitu: sadar, tangis cukup kuat, bugar, kulit kemerahan, tidak sianosis, tidak pucat, suhu normal ( 36,5 - 37,6<sup>0</sup>C ), tonus otot normal, pernapasan teratur (40-50x/menit), <i>heart rate (HR)</i> 130-160 x/menit, nadi isi dan tegangan cukup, tidak muntah, tidak kembung.</li> <li>▪ Laboratorium baik bila : preparat darah tepi tidak ada hemolisis. Gambaran eitropoitik, granulopoitik dan trombopoitik normal. Nilai I :T rasio &lt; 0,2, PMN total normal, jumlah lekosit <math>\geq 5.000 - \leq 30.000 /\text{mm}^3</math>, trombosit 150.000-360.000 /<math>\text{mm}^3</math></li> </ul> <p><b>Perburukan</b> bila hari ke-4 atau sebelumnya dijumpai perburukan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinis : letargi, tangis merintih, kulit sianosis, pucat, kuning, sklerema, edema, suhu tak stabil, hipotoni, kejang, pernapasan tak teratur / apnea (&lt;40 atau &gt;60x/menit), takikardi (<i>HR</i>: &gt;160x/menit), muntah, kembung, splenomegali, perdarahan, syok</li> <li>• Laboratorium : preparat darah tepi terdapat hemolisis. Nilai I :T rasio &gt; 0,2, jumlah PMN total meningkat/menurun, jumlah lekosit <math>\leq 5.000</math> atau <math>\geq 30.000 /\text{mm}^3</math>, trombosit &lt; 150.000 /<math>\text{mm}^3</math> atau menjadi sepsis berat atau meninggal.</li> </ul> <p><b>Sepsis berat</b> : sepsis disertai disfungsi organ kardiovaskuler/gangguan nafas akut /adanya gangguan 2 organ lain :</p> <p>SSP : penurunan kesadaran, kejang.  Hematologi : pemanjangan PPT, PTTK, TT, penurunan TF  Ginjal : oliguri,  Hepar : peningkatan SGOT, SGPT, bilirubin  Pemeriksaan: Analisis Gas Darah, Hb, lekosit, trombosit, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, darah apus.  Pemeriksaan dilakukan di laboratorium</p>	Perbaikan +  Perbaikan -	Nominal

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	KATEGORI	SKALA
	Patologi Klinik RS Dr Kariadi Semarang		

#### 4.7. Cara Pengumpulan Data

- a. Neonatus dirawat di bangsal PBRT digunakan sebagai subyek penelitian. Apabila memenuhi kriteria penelitian diminta persetujuan keluarga dengan *informed consent* tertulis dari keluarga keluarga dan selanjutnya disertakan dalam penelitian
- b. Data riwayat persalinan, umur, jenis kelamin, dan sebagainya dicatat dalam khusus penelitian
- c. Sampel darah vena diambil pada saat masuk untuk pemeriksaan laboratoris sesuai protap pengelolaan sepsis neonatus di RS Dr. Kariadi, kultur darah dan untuk pemeriksaan kadar seng plasma dilakukan di Laboratorium GAKI FK Universitas Diponegoro RS Dr Kariadi Semarang.

##### 4.7.1. Jenis Data dan Instrumen serta peralatan

###### 1. Neonatus Sepsis

- a. **Manifestasi / gejala klinik** adalah salah satu gejala ini:

**Keadaan Umum :** Malas minum, tidak bugar, hipotermi/hipertermi, sklerema, edema

**Sistem Susunan Saraf Pusat :** Hipotoni, iritabel, kejang, letargi, tremor, ubun-ubun, cembung, *high pitch cry*

**Sistem Saluran Nafas** : Pernafasan tidak teratur, apnea, takipnea (>60x/mnt),  
sesak nafas, sianosis

**Sistem Kardiovaskular** : Takikardi (>160x/mnt), akral dingin, syok

**Sistem Saluran Pencernaan:** Mencret, muntah, perut kembung

**Sistem Hematologi:** Kuning, pucat, splenomegali, ptekie, purpura, perdarahan

b.Pemeriksaan laboratorium darah dibawah ini:

**Tabel Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonaturum**

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan / peningkatan jumlah PMN total	1
$I : M \geq 0,3$	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Peningkatan/penurunan jumlah lekosit total sesuai umur Bayi baru lahir $\geq 25.000/mm^3$ atau $\leq 5.000/mm^3$ Umur 12-24 jam $\geq 30.000/mm^3$ Umur > 2 hr $\geq 21.000/mm^3$	1
Perubahan PMN $\geq 3$ vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies	1
Trombosit < $150.000/mm^3$	1

Jika jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis.

Sampel untuk kultur darah diambil dengan cara menanamkan sebanyak 1 cc darah penderita ke dalam media transport yaitu : tabung BD Bactec 40 cc, buatan Becton, Dickinson and Company, yang diproduksi di Shanon Country Clare, Irlandia. Dengan atau tanpa manifestasi klinis dan preparat darah hapus  
Skala pengukuran : nominal, kultur (+) dan kultur (-)

## 2. Kadar seng serum

Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium GAKI FK Universitas Diponegoro Semarang. Dengan metode pemanasan basah (menggunakan AAS / Atomic Absorption Spectrophotometer). Alat-alat : tabung elenmeyer 50 cc, labu ukur 10 cc, corong, penjepit / crustang, pipet automatic 1 cc, pipet pasteur, botol penampung 15 cc, kompor listrik, AAS / Atomic Absorption Spectrophotometer

**Cara kerja :**

1. Serum 1cc dituangkan ke dalam tabung elenmeyer, + 1cc HNO<sub>3</sub> pekat / asam nitrat pekat , lalu dipanaskan dengan kompor listrik sampai cairan berwarna seperti air the, didinginkan + 1cc HClO<sub>3</sub> pekat / perklorit kemudian dipanaskan hingga cairan jernih sampai warna kuning hilang , lalu didinginkan
2. Setelah dingin, dituangkan ke dalam labu ukur di tambahkan sampai 10cc lalu dipindahkan ke botol penampung dan dimasukkan ke alat pembaca / AAS dengan panjang gelombang 213,9 nm

**3. Keluaran**

Keluaran sepsis dibedakan menjadi 2, yaitu perbaikan dan perburukan.

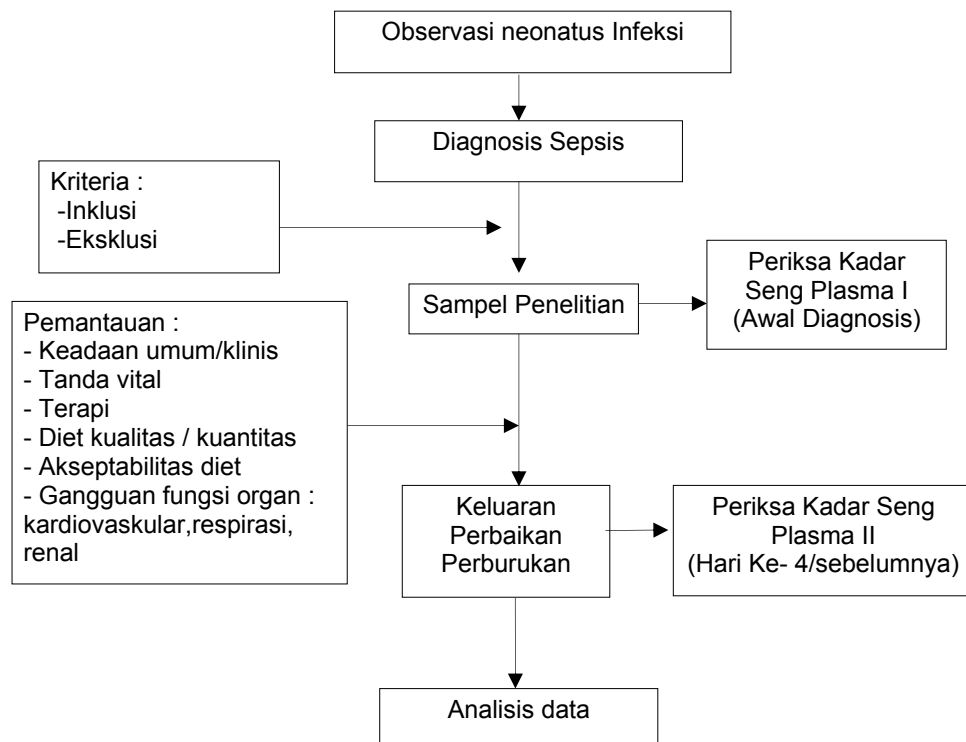
Kriteria perbaikan dan perburukan dinilai dengan :

- a. Pemeriksaan fisik ( keadaan umum, tanda vital dan gejala klinis)
- b. Laboratorium

Dikatakan perbaikan apabila terjadi perubahan ke arah membaik dari kedua parameter tersebut di atas, dan dikatakan perburukan apabila sampel meninggal atau berlanjut menjadi sepsis berat dengan ditandai disfungsi organ.

Sepsis berat : sepsis disertai disfungsi organ kardiovaskuler / gangguan nafas akut / adanya gangguan 2 organ lain, yaitu gangguan neurologi, hematologi, gangguan fungsi ginjal, atau gangguan hepatologi .

#### 4.8. Alur Penelitian



#### 4.9. Analisis Data

Pada data yang terkumpul akan diperiksa kelengkapan data, kemudian dilakukan koding, tabulasi dan data *entry* ke dalam komputer. Variabel berskala kategorial seperti jenis kelamin, diagnosis penyakit akan dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persen.

Hubungan kadar seng plasma saat ditegakkan, kadar seng II dan  $\Delta$  kadar seng dengan keluaran sepsis akan dianalisis dengan uji korelasi biserial. Uji korelasi biserial dipilih karena variabel terikat yaitu keluaran sepsis berskala kategorial sedangkan variabel bebas kadar seng plasma saat ditegakkan, kadar seng plasma II dan  $\Delta$  kadar seng berskala kontinyu.

Untuk mengetahui apakah kadar seng plasma dapat digunakan sebagai prediktor keluaran sepsis dengan menggunakan kurva ROC. Apabila luas area bawah kurva  $> 0,7$  maka kadar seng plasma dapat digunakan sebagai prediktor keluaran sepsis. Batas derajat kemaknaan adalah apabila  $p \leq 0,05$ . Uji statistik dilakukan dengan program SPSS for Windows v. 15,0 (SPSS Inc, USA).

#### **4.10. Etika Penelitian**

1. Prosedur penelitian akan telah mendapat ijin Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang No.55/EC/FK/RSDK/2007
2. Persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian akan dimintakan dari orang tua/wali bayi dalam bentuk *informed consent* tertulis.
3. Orang/wali bayi berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian dengan alasan apapun serta berhak untuk keluar dari penelitian setiap saat.
4. Data identitas yang diperoleh dari hasil penelitian akan dirahasiakan.

5. Semua biaya yang keluar sebagai akibat ikut serta penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

**BAB 5**  
**HASIL PENELITIAN**

**5.1. Karakteristik neonatus sepsis**

Pada periode penelitian, diteliti 41 neonatus sepsis yang memenuhi kriteria penelitian. Dari jumlah tersebut diatas 30 (73,2%) neonatus mengalami perbaikan dan 11 (26,8%) neonatus mengalami perburukan. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 1.

**Tabel 5.1** Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Keluaran sepsis		p*
	Perbaikan	Perburukan	
Jenis Kelamin			
– Laki-laki	19 (76%)	6 (24%)	0,6
– Perempuan	11 (68,75%)	5 (31,25%)	
Maturitas			
– Aterm	29 (74,35%)	10 (25,65%)	0,7
– Postterm	1 (50%)	1 (50%)	
Berat Lahir (gram)			
– 2500 – 4000	28 (71,79%)	11 (28,21%)	0,4
– < 2499	2 (100%)	0 (0%)	
Usia Saat Dirawat (Hari)			
– 0-7	25 (69,44%)	11 (30,56%)	0,6
– 8-15	1 (100%)	0 (0%)	
– 16-23	1 (100%)	0 (0%)	
– 24-30	3 (100%)	0 (0%)	

\*Uji  $\chi^2$

Tehadap kasus dilakukan pemeriksaan kadar seng sebanyak dua kali, yaitu pada saat diagnosis sepsis ditegakkan dan pada saat keluaran sepsis. Tabel 5.1 menunjukkan bahwa sebagian besar sampel penelitian adalah laki-laki. Berdasarkan masa gestasi sebagian besar kasus termasuk kategori aterm. Sebagian besar kasus memiliki berat lahir normal ( 2500-4000 gram ).Berdasarkan usia saat dirawat sebagian besar neonatus berusia kurang 7 hari .

## 5.2. Keluaran sepsis

Pada saat masuk untuk dirawat, semua kasus tidak menderita disfungsi organ. Sedangkan sampai perawatan hari keempat, dari 41 neonatus dijumpai 9 (21,95 %) neonatus mengalami disfungsi organ, dimana 7 (26,83%) neonatus mengalami perburukan. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pada neonatus sepsis dengan disfungsi organ didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,001$ ) antara kelompok perbaikan dengan kelompok perburukan.

**Tabel 5.2.** Kejadian disfungsi organ pada sepsis neonatorum

Variabel	Keluaran sepsis		P
	Perbaikan	Perburukan	
Disfungsi organ			
– Tidak ada	28 (87,5%)	4 (12,5%)	< 0,001
– Ada	2 (22,22%)	7 (77,78%)	

\*Uji  $\chi^2$

## 5.3. Kadar seng serum

Kadar seng diukur sebanyak 2 kali, yaitu seng saat diagnosis ditegakkan dan saat keluaran sepsis. Kadar seng serum ditampilkan pada tabel 5.3.

**Tabel 5.3.** Rerata kadar seng saat diagnosis dan saat keluaran sepsis, pada kelompok perbaikan dan perburukan

Keluaran sepsis	Kadar seng ( $\mu\text{mol/L}$ )		P*
	Saat diagnosis	Keluaran	
	Rerata (SD)	Rerata (SD)	
– Perbaikan (n=30)	42,15 (4,17)	43,08 (9,07)	0,03
– Perburukan (n=11)	23,63 (7,4)	25,32 (6,66)	0,05
	$p < 0,001^{\S}$	$P < 0,001^{\S}$	

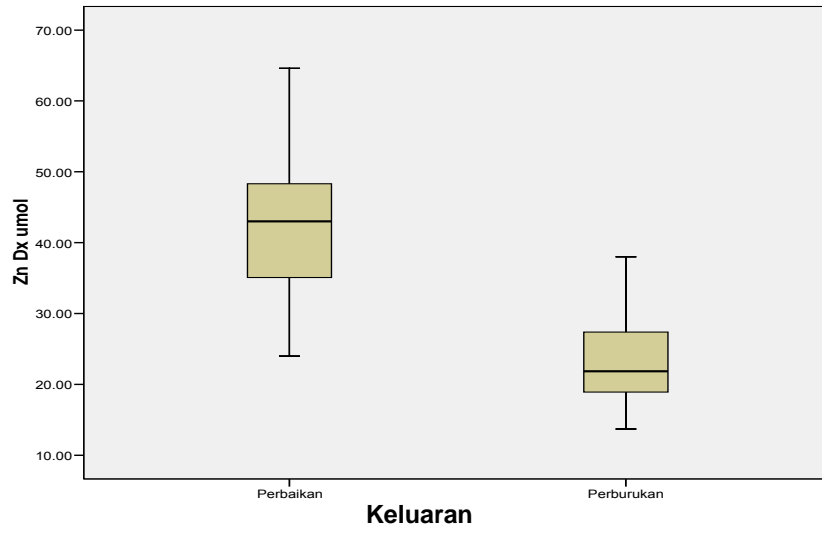
$\S$  Uji Mann-Whitney

\* Uji Wilcoxon

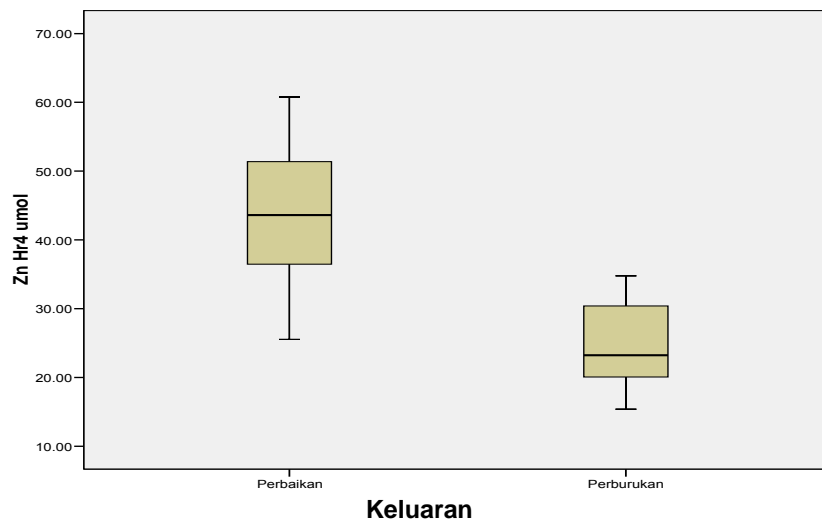
Data pada tabel 5.3 menunjukkan bahwa rerata kadar seng saat diagnosis kelompok perbaikan dan kelompok perburukan masih dalam batas normal. Data tersebut juga menunjukkan bahwa rerata kadar seng saat diagnosis kelompok perbaikan lebih tinggi dibanding kelompok perburukan. Perbedaan tersebut bermakna ( $p < 0,001$ ). Rerata kadar seng saat keluaran kelompok perbaikan lebih tinggi bermakna dibanding kelompok perburukan ( $p < 0,001$ ). Pada kelompok perbaikan pada keluaran sepsis rerata kadar seng serum tampak meningkat, perbedaan tersebut bermakna ( $p = 0,03$ ), pada kelompok perburukan sedikit meningkat, hasil analisis statistik bermakna ( $p = 0,05$ ). Distribusi kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dan pada keluaran sepsis ditampilkan pada gambar 3.

Data pada gambar 3 menunjukkan bahwa rerata kadar seng saat diagnosis dan saat keluaran kelompok perbaikan lebih tinggi dibanding rerata kadar seng saat diagnosis dan saat keluaran kelompok perburukan. Perubahan kadar seng saat diagnosis sampai dengan keluaran sepsis ditampilkan pada gambar 4.

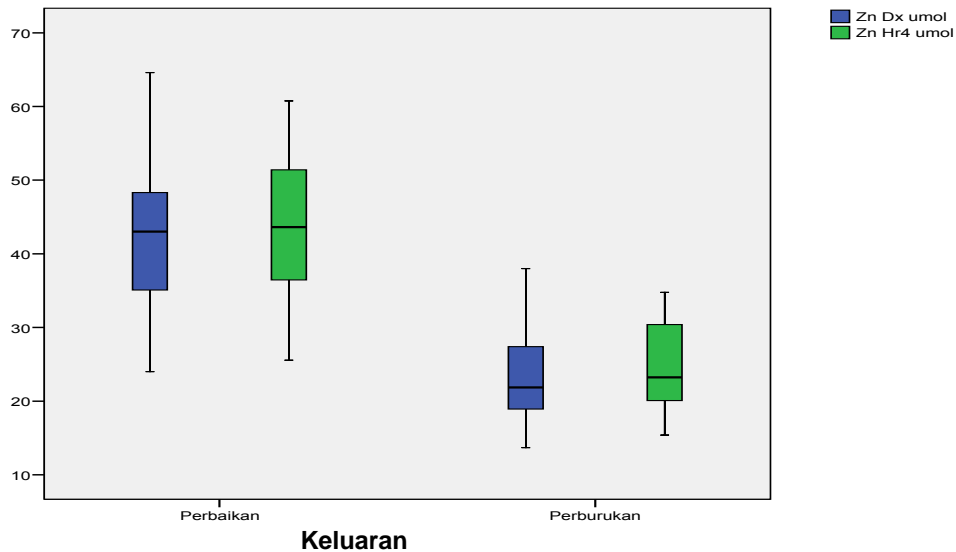
### Zinc saat diagnosis



### Zinc hari ke-4



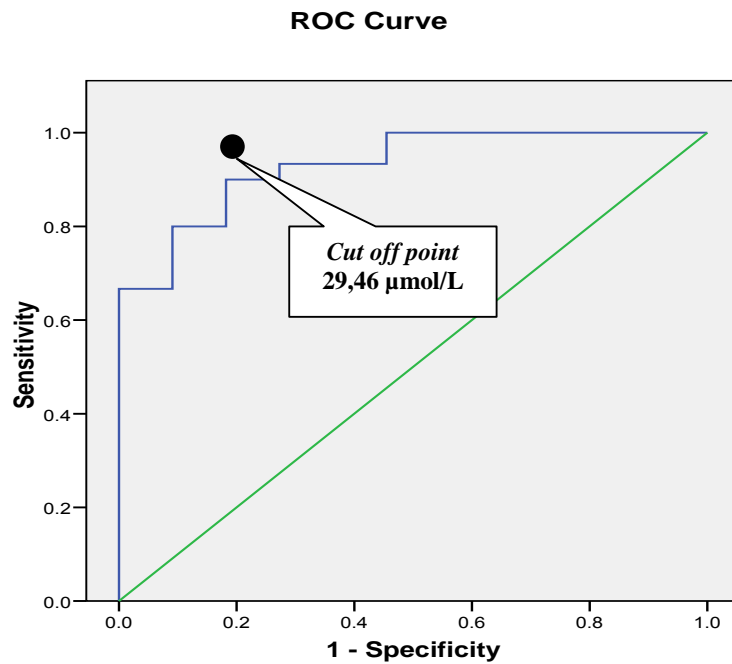
**Gambar 3** . Kadar seng serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dan hari ke 4 pada kelompok perbaikan (n=30) dan perburukan (n=11)



**Gambar 4** . Perubahan kadar seng dari saat diagnosis sepsis ditegakkan sampai dengan keluran pada kelompok perbaikan (n=30) dan perburukan (n=11).

#### 5.4. Kadar seng serum sebagai indikator keluaran sepsis pada neonatus

Penilaian kadar seng serum dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis neonatorum ditunjukkan dengan uji ROC. Hasil analisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC) kadar seng serum saat ditegakkan didapatkan luas area di bawah kurva ROC yaitu 0,93 ( 95% CI = 0,85 s/d 1,0  $p < 0,001$  ). Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa kadar seng dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis neonatorum oleh karena luas area di bawah kurva ROC  $> 0,7$ .<sup>79</sup>



**Gambar 5 .** Kurva ROC. Luas area di bawah kurva ROC 0,93 ( 95% CI=0,85 s/d 1,0 p<0,001 ).

Hasil analisis ROC juga menunjukkan bahwa nilai *cut-off-point* kadar seng serum adalah 29,46 μmol/L. Analisis tabel 2 berdasarkan nilai *cut-of-point* tersebut ditampilkan pada tabel 5.4

*Cut off point*  
29,46 μmol/L

**Tabel 5.4** Tabel silang kadar seng saat diagnosis ditegakkan dan saat keluaran sepsis

Kategori Zinc saat diagnosis ( $\mu\text{mol/L}$ )	Keluaran sepsis		Total N(%)
	Perbaikan n(%)	Perburukan n(%)	
< 29,46	3 (25%)	9(75%)	12 (100%)
$\geq$ 29,46	27(93,1 %)	2(6,9%)	29 (100%)
$\chi^2= 20,05$		Df=1	p<0,001

Relative Risk= 8,18

Sensitivitas = 81,8% ( 95% CI = 59,02 s/d 100 % )

Spesifisitas = 90,0 % ( 95% CI = 79,26 s/d 100 % )

Nilai Duga Positif = 75 % ( 95% CI = 50,5 s/d 99,5 % )

Nilai Duga Negatif = 93,1 % ( 95% CI = 83,88 s/d 100 % )

Data pada tabel 5.4 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kategori kadar seng pada saat diagnosis sepsis ditegakkan dengan keluaran sepsis ( $p < 0,001$ ). Besarnya risiko relatif menunjukkan bahwa kasus dengan kadar Zn < 29,46  $\mu\text{mol/L}$  mempunyai risiko 8,18 kali untuk mengalami perburukan dibanding yang kadar Zn  $\geq$  29,46  $\mu\text{mol/L}$ . Besarnya nilai sensitivitas dan spesifitas menunjukkan bahwa penggunaan kadar seng merupakan prediktor yang sangat spesifik dan cukup sensitif dengan nilai sensitivitas sebesar 81,8 % dan spesifitas 90,0 %. Nilai duga negatif cukup tinggi yaitu sebesar 93,1 % , dan nilai duga positif 75 %. Hal tersebut diatas dapat disebabkan oleh karena perubahan seng serum tidak hanya dipengaruhi oleh kondisi sepsis tetapi juga oleh faktor-faktor lain yang tidak diteliti pada penelitian ini, dilain pihak banyak faktor yang juga dapat berpengaruh pada keluaran sepsis



## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Pada penelitian diteliti 41 neonatus sepsis, 30 neonatus mengalami perbaikan dan 11 neonatus mengalami perburukan.

Karakteristik neonatus sepsis pada penelitian ini terdiri dari 25 bayi ( 60,9 %) berjenis kelamin laki-laki, 16 bayi ( 38,1 %) perempuan, 39 bayi ( 95,1 %) aterm, 2 bayi ( 4,9 %) post term dengan berat lahir 2500- 4000 gram pada 39 bayi ( 95,1 % ), dan < 2499 gram pada 2 bayi ( 4,9 %) sedang usia saat dirawat 0-7 hari 36 bayi ( 87,8 % ), usia 8-5 hari 1 bayi ( 2,5 % ), 16-23 hari 1 bayi ( 2,5 % ), dan 3 bayi ( 7,3 % ) 24-30 hari.

Adanya disfungsi organ merupakan dasar diagnosis pada kejadian sepsis berat. Pada penelitian ini secara keseluruhan dari 41 neonatus sepsis, 32 kasus ( 78 % ) tidak mengalami disfungsi organ dimana 28 diantaranya mengalami perbaikan, 4 sisanya mengalami perburukan sedangkan 9 neonatus ( 22 % ) mengalami disfungsi organ yang masuk ke dalam kriteria sepsis berat, dimana 7 ( 77,78 % ) diantaranya mengalami perburukan dan hanya 2 ( 22,22 % ) yang mengalami perbaikan. Pada penelitian ini membuktikan bahwa kejadian disfungsi organ pada sepsis mempengaruhi keluaran sepsis ke arah perburukan dengan uji statistik bermakna ( $p < 0.001$ ). Penelitian lain (Brown) memperoleh hasil kadar seng makin rendah seiring dengan bertambah beratnya sepsis.<sup>3</sup>

Respon inflamasi sistemik dapat ditimbulkan oleh berbagai penyebab diantaranya produksi sitokin pro inflamasi terutama TNF- $\alpha$  dan IL-1 dan selanjutnya

terjadi stimulasi produksi IL-6,IL-8, IL-10 yang menyebabkan destruksi jaringan. Sitokin antiinflamasi yang berfungsi menekan infeksi pada bayi produksinya belum sempurna, dan bila terjadi overstimulasi IL-6, IL-8 dan IL-10 yang berlebih yakni pada sepsis berat akhirnya dapat menimbulkan disfungsi organ dan kematian.<sup>30</sup>

Pada penelitian ini kadar seng serum saat diagnosis ( Zn 1 ) pada kelompok perbaikan  $42,15 \pm 4,17 \mu\text{mol/L}$  lebih tinggi dibandingkan kelompok perburukan  $23,63 \pm 7,4 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.001$ ). Hal ini didukung oleh penelitian terdahulu (Gunay Saner, 2000) didapatkan kadar rerata seng serum saat diagnosis pada kelompok neonatus sepsis perbaikan lebih tinggi yakni sebesar  $10.2 \pm 3.24 \mu\text{mol/L}$ , pada kelompok perburukan lebih rendah yaitu sebesar  $8,7 \pm 3,7 \mu\text{mol/L}$ , dimana rerata kadar seng serum pada neonatus sehat sebesar  $12,25 \pm 2,82 \mu\text{mol/L}$ . Kadar seng serum yang didapat pada masing-masing penelitian dapat berbeda satu sama lain dipengaruhi oleh status gizi, populasi ataupun teknik pengambilan dan pengolahan sampel darah. <sup>8</sup>

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar seng serum mempunyai hubungan dengan stadium dan proses infeksi yang sedang berlangsung. Menurut Brown, kadar seng serum menurun pada saat awal demam atau saat bekerjanya endotoksin bakteri yang dikenal dengan respon fase akut (2-4 hari).<sup>70,72</sup> Respon metabolik terhadap *injury* dan sepsis terjadi sejak awal dan tidak spesifik. Respon fase akut diperantarai oleh pengeluaran sitokin dari aktivasi makrofag, seperti interleukin-1 (IL-1) dan IL - 6 yang dikeluarkan pertama kali oleh monosit. Makrofag teraktivasi untuk memecah senyawa seng di hati yang dibutuhkan untuk sintesis protein pada fase akut yang berakibat penurunan kadar seng dalam darah. <sup>3,70,75</sup> Penurunan kadar seng serum

disini hanya terjadi saat infeksi cukup berat untuk memproduksi respon sitokin yang akhirnya dapat terdeteksi dalam gejala klinis, dan juga bervariasi tergantung respon imun masing-masing individu neonatus. Respon individu terhadap kejadian sepsis ditentukan oleh banyak faktor, termasuk virulensi bakteri, jumlah bakteri di dalam darah, kelainan penyerta, umur, dan polimorfisme gen sitokin.<sup>40,77</sup> Penurunan kadar seng akibat manifestasi bakteri berhubungan dengan jumlah dan lamanya keberadaan bakteri dalam darah. Tingkat penekanan terhadap penurunan kadar seng serum juga berhubungan dengan jumlah endotoksin bakteri. Beberapa penelitian tentang kadar endotoksin dalam proses infeksi menunjukkan bahwa jumlah endotoksin dalam jumlah besar menghasilkan kadar sitokin yang beredar secara eksponensial lebih tinggi.<sup>22</sup>

Kadar seng serum pada neonatus sepsis saat diagnosis (Zn-1) pada kelompok perbaikan 42,15  $\mu\text{mol/L}$  meningkat dan saat keluaran sepsis menjadi 43,08  $\mu\text{mol/L}$ , perbedaan ini secara statistik bermakna  $p=0,033$  sedangkan kadar seng Zn-1 kelompok perburukan 23,63  $\mu\text{mol/L}$  meningkat dan saat keluaran sepsis (Zn-2) menjadi 25,32  $\mu\text{mol/L}$ , perbandingan ini secara statistik bermakna  $p=0,05$ . Dari hal ini diasumsikan bahwa pengenalan sepsis secara dini begitu penting dan merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan. Peran manajemen pengelolaan sepsis secara tepat dan segera baik meliputi suportif maupun kausatif, pengelolaan diet yang adekuat, dapat memperbaiki keluaran dan mencegah komplikasi yang muncul.<sup>12,14</sup>

Hasil uji statistik ROC pada penelitian ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis apabila luas area dibawah kurva (AUC)  $\geq 0,7$ .<sup>77,79</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan kadar seng serum saat diagnosis dapat

dipergunakan untuk memprediksi prognosis keluaran neonatus sepsis dengan AUC sebesar 0,93 ( $p < 0.001$ ). Berdasarkan analisis ROC diketahui cut-off point kadar seng serum untuk memprediksi keluaran sepsis adalah pada kadar 29,46  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>79</sup>

Hasil analisis juga menunjukkan neonatus sepsis dengan kadar seng serum  $< 29,46 \mu\text{mol/L}$  mempunyai faktor resiko untuk terjadinya keluaran perburukan sebesar 8,18 kali lebih besar dibanding dengan yang memiliki kadar seng serum  $\geq 29,46 \mu\text{mol/L}$ .

Besarnya nilai sensitivitas dan spesifisitas pada penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kadar seng serum merupakan prediktor yang cukup sensitif dan sangat spesifik dengan nilai sensitivitas sebesar 81,8 % dan spesifisitas 90,0 %. Ini menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar seng serum  $< 29,46 \mu\text{mol/L}$  cukup sensitif dipercaya sebagai indikator prognosis keluaran sepsis perburukan sedangkan bila pemeriksaan kadar seng serum  $\geq 29,46 \mu\text{mol/L}$  sangat spesifik sebagai indikator prognosis keluaran sepsis perbaikan.

Adanya positif palsu (18,2%) pasien diduga akan mempunyai keluaran buruk tetapi sebenarnya tidak akan mengalami keluaran buruk dapat menyebabkan pasien memperoleh pemeriksaan ataupun pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan. Disatu sisi hal tersebut akan menguntungkan pasien oleh karena kondisi pasien akan terpantau lebih baik, akan tetapi disisi lain ada akan menambah biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien. Sebaliknya, adanya negatif palsu dapat menyebabkan pasien yang tidak diprediksi mempunyai keluaran buruk tetapi ternyata mengalami keluaran buruk. Walaupun demikian secara klinis hal ini tidak akan terjadi menimbang pengelolaan pasien sepsis tergantung pada kondisi pasien dan

protap yang harus dilakukan. Sensitivitas kadar seng saat sepsis ditegakkan untuk menentukan keluaran sepsis, pada dapat dilakukan pemeriksaan lain yang berhubungan dengan keluaran sepsis khususnya pemeriksaan fungsi organ. Pemeriksaan dapat dilakukan secara bersamaan (paralel) dengan pemeriksaan seng sehingga sensitivitas pemeriksaan dapat meningkat. Spesifisitas dapat ditingkatkan dengan melakukan pemeriksaan lanjutan (serial) khususnya pada pasien yang berdasarkan pemeriksaan seng diprediksi akan mempunyai keluaran sepsis yang buruk.

Dalam penelitian ini juga didapatkan nilai prediksi positif sebesar 75 % yang berarti bila pada saat pemeriksaan kadar seng serum  $< 29,46 \mu\text{mol/L}$ , maka dapat diprediksi akan terjadi perburukan sebesar 75 %. Nilai prediksi negatif didapatkan sebesar 93,1 %, ini berarti bila kadar seng serum  $\geq 29,46 \mu\text{mol/L}$  maka dapat diprediksi akan terjadi keluaran sepsis perbaikan sebesar 93,1 %.

Keterbatasan - keterbatasan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan sampel berupa serum darah yang telah dibekukan, tidak langsung dilakukan pada serum darah segar, mengingat untuk efisiensi pemeriksaan kadar seng dilakukan secara kolektif setelah seluruh sampel terkumpul. Hal ini dapat mempengaruhi hasil kadar seng serum yang diperoleh. Pada penelitian ini sejumlah 4 sampel mengalami kerusakan sehingga terpaksa tidak dapat digunakan.
2. Hasil pemeriksaan kadar seng diperoleh dalam satuan ppm (*part per million*), yang kemudian dihitung konversinya dalam satuan

internasional  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . Hal ini sangat mungkin terdapat perbedaan dalam penghitungan dan pembulatan angka dengan penelitian ini.

3. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan sampel darah untuk pembandingan (kontrol) .

## BAB 7

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Simpulan

1. Rerata kadar seng serum saat diagnosis kelompok perbaikan sebesar  $42,15 \pm 4,17 \mu\text{mol/L}$  lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok perburukan sebesar  $23,63 \pm 7,4 \mu\text{mol/L}$ .
2. Rerata kadar seng serum keluaran sepsis kelompok perbaikan sebesar  $43,08 \pm 9,07 \mu\text{mol/L}$  lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok perburukan sebesar  $25,32 \pm 6,66 \mu\text{mol/L}$ .
3. Rerata kadar seng keluaran kelompok perbaikan meningkat dan bermakna. Rerata kadar seng keluaran sepsis kelompok perburukan meningkat dan bermakna.
4. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar seng saat diagnosis dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis pada neonatus dengan nilai batas (*cut off point*) sebesar  $29,46 \mu\text{mol/L}$ .

#### 7.2. Saran

Untuk menyempurnakan hasil penelitian ini diharapkan dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan mengikutsertakan variabel prediktor lain sehingga prediksi keluaran buruk sepsis dapat lebih akurat. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui suplementasi seng terhadap keluaran sepsis pada neonatus.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Armin SA. Zat gizi mikro zink, dari aspek molekuler sampai pada program kesehatan masyarakat. Jakarta 2005; 26:h. 29-33.
2. Almatsier S. Zink mineral. Dalam Prinsip dasar ilmu gizi. PT Gramedia Pustaka Utama Jakarta 2001;h.247-250
3. Brown KH. Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low-income countries. Am J Clin Nutr 1998; 68 : 425S-429S
4. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68: 447s-463s
5. Prasad AS. Zinc in Human Health : Effect of Zinc on Immune Cells. Mol Med. 2008;14:353-357
6. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, Northrop-Clewes CA, Muhilal. Estimation of the Effect of the Acute Phase Response on Indicators of Micronutrient Status in Indonesian Infants. J Nutr. 2002;132:3061-3066.
7. Kirksey A et all. Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. Am J Clin Nutr 1994; 60 : 782 – 792
8. Saner G, Baysal SU, Unuvar E, Ozden T. Serum zinc, copper levels, and copper/zinc ratios in infants with sepsis syndrome. The Journal of trace elements in experimental medicine. 2000; 13:265-270

9. Rohsiswatmo R. Kontroversi Diagnosis Sepsis Neonatorum. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta; 2005. h.32-34.
10. Jain N, Jain VB. Neonatal Sepsis. In: The Neonate. A Practical Manual of Common Newborn Problems. New Delhi: Aditya Med Publ; 2003. p. 80-84.
11. Naglie R. Neonatal Sepsis. In: Gomella TL, editor. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 14<sup>th</sup> Ed. New York : Lange Medical Book; 1999.p.408-440.
12. Gupte S, Chowdhry J, Neonatal Septicemia: current concept. In: Gupte S (Ed). Recent Advances in Pediatrics. Neonatal Emergencies. 1<sup>st</sup> Ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2003.p. 261-272.
13. Aminullah A. Masalah Terkini Sepsis Neonatorum. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta; 2005. h.1-13.
14. Gerdes JS. Diagnosis and Management of Bacterial Infections in the Neonate. *Pediatr Clin North Amerika* 2004; 51: 939-959.
15. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2002:8-10 (Tidak dipublikasi)
16. Rumah Sakit Umum Dr.Kariadi. Data penderita Bangsal Bayi Risiko Tinggi PBRT RSUP Dr. Kariadi Semarang. (Tidak dipublikasi)

17. Santoso HA, editor. Harper's Biochemistry. 26th ed. Jakarta: EGC; 2005.  
h.472-475
18. Gibson RS, Hotz C, Temple L, Yeudall F, Mtitimuni B, Ferguson E.  
Dietary strategies to combat deficiencies of iron, zinc, and vitamin A in  
developing countries : Development, implementation, monitoring, and  
evaluation. The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin  
2000; 21 (2): 219 -231
19. Berdanier CD. Advanced Nutrition Micronutrients. New York : CRC  
Press, 1998: p183-203
20. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human  
metabolisme. 2005. Fourt edition. Australia : Thomson ; 2005.p 436-445.
21. Hambidge M. Human zinc deficiency. Am J Clin Nutr 2000;45:1344S-  
1349S
22. Suryani. Zink pada program kesehatan masyarakat..2005;.26.h.29-34
23. Liuzzi JP, Blanchard RK, Cousins RJ. Differential regulation of zinc  
transporter 1,2,dan 4 mRNA expression by dietary zinc in rats. J Nutr  
2001; 131 (supp.nutr.): 46-52
24. Riyadi H. Seng (Zn) sebagai zat gizi esensial bagi pertumbuhan. Media  
Gizi dan Keluarga. 1992; XVI (1) : 18-28
25. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. J  
Nutr 2000; 130: 1360S-1366S
26. Kumar SP. Zinc deficiency in neonates. Ind J Paed. 2001 ;54:465-466

27. Dijkhuizen MA, Wieringa FT. Vitamin A, Iron and zinc deficiency in Indonesia. Wageningen, Netherlands: 2001.
28. Dorea JG. Zinc deficiency in nursing infants. *Am J Clin Nutr.* 2002;21:84-87.
29. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1334S-1343S.
30. Costello AM, Osrin D. Micronutrient Status During Pregnancy and Outcome for Newborn Infants in Developing Countries. American Society for Nutrition Sciences. 2003.p 1757S-1765S.
31. Upadhyaya C, Sharma P, Ajmera P, Mishra S. Serum iron, copper and zinc status in maternal and cord blood. *Indian J Clin Biochemistry*;2004;19:2; 48-52
32. Rundjan L, Amir I. Patofisiologi Sepsis Neonatorum : *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta;2005.h.17-24.
33. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam: Yu VYH, Monintja HE, editor. Beberapa masalah perawatan intensif neonatus. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1997.h.545-549.
34. Camcioglu Y, Aytac E. Immunopathogenesis of sepsis. *Turk J Immunol* 2003;8:27-38

35. Stoll BJ. Infections of Neonatal Infant. In: Behrman RF, Kleigman RM, Jenson HB. Editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004.p. 623-640.
36. Speer ME. Bacterial infection in the neonate: an overview. Dalam: Rao MN, Ernani Miura, Renato S, Cristina et all. A Randomized, Double-Masked, Placebo Controlled Trial of Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor Administration to Preterm Infants with the Clinical Diagnosis of Early-onset Sepsis. Pediatrics, January 2001. Available from [URL]: <http://www.pediatrics>
37. Jain N, Jain VB. Neonatal Sepsis. In: The Neonate. A Practical Manual of Common Newborn Problems. New Delhi: Aditya Med Publ; 2003.p.80-84.
38. Stoll BJ. Infections of Neonatal Infant. In: Behrman RF, Kleigman RM, Jenson HB. Editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004.p. 623-640.
39. Fraker PJ, King LE, Laako T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J Nutr 2000; 130: 1399S-1406S
40. Ng Professor. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F229-235
41. Merenstein GB, Adams K, Weisman LE. Infection in the Neonate. Dalam : Handbook of Neonatal Intensive Care 4<sup>th</sup> Ed. USA: Mosby; 1998. h.423-9.

42. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Patogenesis Infeksi Bakteri. Dalam :  
Jawetz, Menick, & Adelberg's Mikrobiologi Kedokteran. 22<sup>nd</sup>  
Ed. Terjemahan Bonang G. Jakarta: EGC; 2005. h. 205-222
43. Sagar DV, Fernandez A, penyunting. Recent advances in neonatology.  
Edisi ke-11. New Delhi: Jaypee Brothers medical publishers 2003. h. 24-  
29.
44. Gotoff SP. Infectious of the Neonatal Infant. Dalam : Nelson Textbook of  
Pediatrics 16<sup>th</sup> Ed. USA: W.B. Saunders Company; 2000. h. 538-552.
45. Jain N, Jain VM. Neonatal Sepsis. Dalam: The Neonate A Practical  
Manual of Common Newborn Problems. New Delhi : Aditya Medical  
Publishers; 2003. h. 78-84
46. Anonymous. Protap Pelayanan Perinatologi RSDK. Unpublished
47. Kosim MS. Manajemen masalah neonatus di rumah sakit rujukan dasar.  
Dalam: Sari Pediatri 2004; 6:h 86.
48. Kosim MS. Manajemen Sepsis Neonatal. Dalam: Hot Topics in  
Pediatrics. PKB IKA. Banjarmasin: IKA FK Unlam/RSUD Ulin, 2003.
49. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in The Newborn. Dalam : Infectious  
Diseases of Children 11<sup>th</sup> Ed. USA: Mosby; 2004. h. 545-559.
50. Aggarwal R. Sepsis in the newborn. Indian J Pediatr 2001; 68: 1143-1147
51. Deorari AK. Neonatal sepsis. Dalam: NNF teaching aids on newborn  
care. New Delhi: Win-Medicare; 1998. h. 37-44.

52. AAP Policy. Revised Guidelines for Prevention of Early-onset Group B Streptococcal (GBS) Infection. Available from: [URL] <http://www.Pediatrics.org/neonatal sepsis.html>.
53. Bayley JE, Goldfarb J. Neonatal Infection. Dalam : Care of the High-Risk Neonate 5<sup>th</sup> Ed. USA: W.B. Saunders Company; 2001. h. 363-379.
54. Harianto A, Indarso F, Etika R, Damanik SM. Manifestasi klinis dan penanganan sepsis neonaturum. Dalam : Permono B, Soeparto P, Kaspan F, Soegiyanto S, Soejoso DA, Narendra MB, Noer MS, editor. Kapita Selekta Ilmu Kesehatan Anak. Continuing education Ilmu Kesehatan Anak; 2002. h.121-128
55. Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. Dalam: Prosiding Simposium Nasional PGD VI: Pendekatan Mutakhir Tata Laksana Sepsis Pediatrik; 2003. Medan. h.28-35.
56. Proulx F, Fayon M, Farell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome In Children. Chest. 1996 ;109:1033-1037
57. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Members of the International Consensus Conference on Neonatal Sepsis. Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8
58. Tomkins A. Assessing micronutrient status in the presence of inflammation. *Am J Clin Nutr* 2003;133:1649s-1655s
59. Lukaski HC. Zinc. Dalam : Wolinsky I & DRiskell JA. Sports Nutrition, Vitamin and Trace Elements. Boca Raton : CRC Press , 1997 :157-173

60. Abbas AK, Lichman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. United States of America : WB Saunders 1997.
61. Zhang S, Wang BPG, Wang J, Youngman L, Campbell TC, Chen J. Assessment of zinc nutritional status in rural china. Asia pasific J of Clin Nutr.1996;5:3; p 191-195
62. Cousins RJ, Hempe JM. Zinc. Dalam : Present Knowledge in Nutrition. 6<sup>th</sup> Ed. Washington: ILSI Press., 2001:190:251-260
63. Bray TM, Bettger WJ,. The physiological role of zinc as an antioxidant. Free radical biology and medicine 2000;8: p281-291
64. Brody RJ. Nutritional Biochemistry. California : Academic Press, 1994:527-544
65. Czajka-Narins DM. Minerals. Dalam : Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 118-128
66. Osendarp SJM, West CE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries. American Society nutrition sciences. 2003; p 817S-827S.
67. Bahl L, Chauduri LS, Pashak RM. Study of Serum Zinc in Neonates and Their Mother in Shilma Hills (Himachal Pradesh). Indian J Pediatr ; 1994;61: 571-575.
68. Aydemir F, Cavdar AO, Soylemez F, Cengiz B. Plasma Zinc Levels During Pregnancy and Its Relationship to Maternal and Neonatal Characteristics. Biological Trace Element Research. Humana Press.Inc.2003:91: p 193-202

69. Neggers Y H et al. A positive association between maternal serum zinc concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:p 678 – 684
70. Susanto JC. Penilaian Status Gizi Pada Anak Sakit Berat. Dalam *Simposium Nasional Pediatrik Gawat Darurat (PGD) V*. Surakarta :1999; 7-9.
71. Srivastava S, Mehrotra PK, Srivastava SP, Siddiqui MKJ. Some essential element in maternal and cord blood in relation to birth weight and gastrointestinal age of the baby. *Biological trace element research*. India.2002 ; 86: p. 97-104.
72. WHO. *Trace Element in Human Nutrition and Health*. Geneva: Macmillan/Ceuterick, 1996: p. 72-101, 123-139.
73. *Methods of assessment of zinc in humans* *Am J Clin Nutr* 2009
74. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. *Am J Clin Nutr* .1998;68(suppl): p. 495S-498S.
75. Lonnerdal B. Iron-zinc-copper interactions. Dalam : *Micronutrient interactions : impact on child health and nutrition*. Washington : ILSI Press, 1998 . p. 3-10.
76. Kohlmeier M. *Nutrient Metabolism*. San Diego.Elsevier Ltd.2003. p.685-691.
77. Black MM. Zinc Deficiency and Child Development. *Am J Clin Nutr* !998;68: 464S-469S.
78. Sastroasmoro S. *Dasar- Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi Ke-2. Jakarta. Sagung Seto. 2002

79. Dahlan MS. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 1. Jakarta  
Arkans. 2004.

80. Dahlan MS. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 3. Jakarta  
Salemba Medika. 2008

### **DAFTAR PUSTAKA**

81. Armin SA. Zat gizi mikro zink, dari aspek molekuler sampai pada  
program kesehatan masyarakat. Jakarta 2005; 26:h. 29-33.

82. Almatsier S. Zink mineral. Dalam Prinsip dasar ilmu gizi. PT Gramedia  
Pustaka Utama Jakarta 2001;h.247-250

83. Brown KH. Effect of infections on plasma zinc concentration and  
implications for zinc status assessment in low-income countries. Am J Clin  
Nutr 1998; 68 : 425s-429s

84. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis  
of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68: 447s-63s

85. Prasad A. Discovery of human zinc deficiency and studies in an  
experimental human models. Am J Clin Nutr . 1991; 53: 403 – 12

86. Krebs F N. Overview of zinc absorption and excretion in the human  
gastrointestinal tract. Am J Nutr. 130:1374s-7s

87. Kirksey A et all. Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy  
outcome and infant development in an Egyptian village. Am J Clin Nutr  
1994; 60 : 782 – 92

88. Saner G, Baysal SU, Unuvar E, Ozden T. Serum zinc, copper levels, and copper/zinc ratios in infants with sepsis syndrome. *The Journal of trace elements in experimental medicine*. 2000; 13:265-70
89. Jain N, Jain VB. Neonatal Sepsis. In: *The Neonate. A Practical Manual of Common Newborn Problems*. New Delhi: Aditya Med Publ; 2003. p. 80-4.
90. Stoll BJ. Infections of Neonatal Infant. In: Behrman RF, Kleigman RM, Jenson HB. Editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004.p. 623-40.
91. Gupte S, Chowdhry J, Neonatal Septicemia: current concept. In: Gupte S (Ed). *Recent Advances in Pediatrics. Neonatal Emergencies*. 1<sup>st</sup> Ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2003.p. 261-72.
92. Gerdes JS. Diagnosis and Management of Bacterial Infections in the Neonate. *Pediatr Clin North Amer* 2004; 51: 939-59.
93. Djaja S, Soemantri S. Penyakit penyebab kematian bayi baru lahir dan sistim pelayanan kesehatan yang berkaitan di Indonesia. Dalam: *Analisis data survei kesehatan rumah tangga (SKRT 2001)*. Jakarta: Depkes RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2002
94. Rohsiswatmo R. Kontroversi Diagnosis Sepsis Neonatorum. Dalam: *Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII*. Jakarta; 2005. h.32-4.
95. Data Sekunder Multisenter Neonatal untuk Penyusunan Renstra Nasional Neonatal RSDK Semarang, tahun 2003.

96. Departemen Kesehatan & Kesejahteraan Sosial RI. Sensus Kesehatan Rumah Tangga (SKRT). 2002.
97. Santoso HA, editor. Harper's Biochemistry. 26th ed. Jakarta: EGC; 2005. h.472-5
98. Gibson RS, Hotz C, Temple L, Yeudall F, Mtitimuni B, Ferguson E. Dietary strategies to combat deficiencies of iron, zinc, and vitamin A in developing countries : Development, implementation, monitoring, and evaluation. The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin 2000; 21 (2): 219 - 31
99. Berdanier CD. Advanced Nutrition Micronutrients. New York : CRC Press, 1998: p183-203
100. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. 2005. Fourth edition. Australia : Thomson ; 2005.p 436-45.
101. Hambidge M. Human zinc deficiency. Am J Clin Nutr 2000;45: p.1344S-9S
102. Suryani. Zink pada program kesehatan masyarakat..2005;.26.h.29-34
103. Liuzzi JP, Blanchard RK, Cousins RJ. Differential regulation of zinc transporter 1,2,dan 4 mRNA expression by dietary zinc in rats. J Nutr 2001; 131 (supp.nutr.): 46-52
104. Riyadi H. Seng (Zn) sebagai zat gizi esensial bagi pertumbuhan. Media Gizi dan Keluarga. 1992; XVI (1) : 18-28
105. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. J Nutr 2000; 130: 1360s-6s

106. Kumar SP. Zinc deficiency in neonates. *Ind J Paed.* 2001 ;54:465-6
107. Dijkhuizen MA, Wieringa FT. Vitamin A, Iron and zinc deficiency in Indonesia. Wageningen, Netherlands: 2001.
108. Dorea JG. Zinc deficiency in nursing infants. *Am J Clin Nutr.* 2002;21:84-87.
109. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1334S-1343S.
110. Costello AM, Osrin D. Micronutrient Status During Pregnancy and Outcome for Newborn Infants in Developing Countries. American Society for Nutrition Sciences. 2003.p 1757S-1765S.
  
111. Upadhyaya C, Sharma P, Ajmera P, Mishra S. Serum iron, copper and zinc status in maternal and cord blood. *Indian J Clin Biochemistry*;2004;19:2; 48-52
112. Rundjan L, Amir I. Patofisiologi Sepsis Neonatorum : *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta;2005.h.17-24.
113. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam: Yu VYH, Monintja HE, editor. Beberapa masalah perawatan intensif neonatus. Jakarta:Balai Penerbit FKUI; 1997.h.545-9.
114. Camcioglu Y, Aytac E. Immunopathogenesis of sepsis. *Turk J Immunol* 2003;8:27-38

115. Naglie R. Neonatal Sepsis. In: Gomella TL, editor. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 14<sup>th</sup> Ed. New York : Lange Medical Book; 1999.p.408-40.
116. Speer ME. Bacterial infection in the neonate: an overview. Dalam: Rao MN, Ernani Miura, Renato S, Cristina et all. A Randomized, Double-Masked, Placebo Controlled Trial of Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor Administration to Preterm Infants with the Clinical Diagnosis of Early-onset Sepsis. Pediatrics, January 2001. Available from [URL]: <http://www.pediatrics>
117. Jain N, Jain VB. Neonatal Sepsis. In: The Neonate. A Practical Manual of Common Newborn Problems. New Delhi: Aditya Med Publ; 2003. p. 80-4.
118. Stoll BJ. Infections of Neonatal Infant. In: Behrman RF, Kleigman RM, Jenson HB. Editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004.p. 623-40.
119. Fraker PJ, King LE, Laako T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J Nutr 2000; 130: 1399S-1406S
120. Ng Professor. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F229-35
121. Merenstein GB, Adams K, Weisman LE. Infection in the Neonate. Dalam : Handbook of Neonatal Intensive Care 4<sup>th</sup> Ed. USA: Mosby; 1998. h.423-9.

122. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Patogenesis Infeksi Bakteri. Dalam : Jawetz, Menick, & Adelberg's Mikrobiologi Kedokteran. 22<sup>nd</sup> Ed. Terjemahan Bonang G. Jakarta: EGC; 2005. h. 205-22
123. Sagar DV, Fernandez A, penyunting. Recent advances in neonatology. Edisi ke-11. New Delhi: Jaypee Brothers medical publishers 2003. h. 24-9.
124. Gotoff SP. Infectious of the Neonatal Infant. Dalam : Nelson Textbook of Pediatrics 16<sup>th</sup> Ed. USA: W.B. Saunders Company; 2000. h. 538-52.
125. Jain N, Jain VM. Neonatal Sepsis. Dalam: The Neonate A Practical Manual of Common Newborn Problems. New Delhi : Aditya Medical Publishers; 2003. h. 78-84
126. Anonymous. Protap Pelayanan Perinatologi RSDK. Unpublished
127. Kosim MS. Manajemen masalah neonatus di rumah sakit rujukan dasar. Dalam: Sari Pediatri 2004; 6:h 86.
128. Kosim MS. Manajemen Sepsis Neonatal. Dalam: Hot Topics in Pediatrics. PKB IKA. Banjarmasin: IKA FK Unlam/RSUD Ulin, 2003.
129. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in The Newborn. Dalam : Infectious Diseases of Children 11<sup>th</sup> Ed. USA: Mosby; 2004. h. 545-59.
130. Aggarwal R. Sepsis in the newborn. Indian J Pediatr 2001; 68: 1143-7
131. Deorari AK. Neonatal sepsis. Dalam: NNF teaching aids on newborn care. New Delhi: Win-Medicare; 1998. h. 37-44.

132. AAP Policy. Revised Guidelines for Prevention of Early-onset Group B Streptococcal (GBS) Infection. Available from: [URL] <http://www.Pediatrics.org/neonatal sepsis.html>.
133. Bayley JE, Goldfarb J. Neonatal Infection. Dalam : Care of the High-Risk Neonate 5<sup>th</sup> Ed. USA: W.B. Saunders Company; 2001. h. 363-79.
134. Harianto A, Indarso F, Etika R, Damanik SM. Manifestasi klinis dan penanganan sepsis neonaturum. Dalam : Permono B, Soeparto P, Kaspan F, Soegiyanto S, Soejoso DA, Narendra MB, Noer MS, editor. Kapita Selekta Ilmu Kesehatan Anak. Continuing education Ilmu Kesehatan Anak; 2002. h.121-8
135. Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. Dalam: Prosiding Simposium Nasional PGD VI: Pendekatan Mutakhir Tata Laksana Sepsis Pediatrik; 2003. Medan. h.28-35.
136. Proulx F, Fayon M, Farell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome In Children. Chest. 1996 ;109:1033-7
137. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Members of the International Consensus Conference on Neonatal Sepsis. Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8
138. Tomkins A. Assessing micronutrient status in the presence of inflammation. *Am J Clin Nutr* 2003;133:1649s-55s

139. Lukaski HC. Zinc. Dalam : Wolinsky I & DRiskell JA. Sports Nutrition, Vitamin and Trace Elements. Boca Raton : CRC Press , 1997 :157-73
140. Abbas AK, Lichman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. United States of America : WB Saunders 1997.
141. Zhang S, Wang BPG, Wang J, Youngman L, Campbell TC, Chen J. Assessment of zinc nutritional status in rural china. Asia pasific journal of clinical nutrition.1996;5:3; p 191-5
142. Cousins RJ, Hempe JM. Zinc. Dalam : Present Knowledge in Nutrition. 6<sup>th</sup> Ed. Washingon: ILSI Press., 2001:190:251-60
143. Bray TM, Bettger WJ,. The physiological role of zinc as an antioxidant. Free radical biology and medicine 2000;8: p281-91
144. Brody RJ. Nutritional Biochemistry. California : Academic Press, 1994:527-44
145. Czajka-Narins DM. Minerals. Dalam : Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 118-28
146. Osendarp SJM, West CE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries. American Society ntrition sciences. 2003; p 817S-27S.
147. Bahl L, Chauduri LS, Pashak RM. Study of Serum Zinc in Neonates and Their Mother in Shilma Hills (himachal Pradesh). Indian J Pediatr ; 1994:61: 571-75.

148. Aydemir F, Cavdar AO, Soylemez F, Cengiz B. Plasma Zinc Levels During Pregnancy and Its Relationship to Maternal and Neonatal Characteristics. Biological Trace Element Research. Humana Press.Inc.2003:91: p 193-202
149. Neggers Y H et all. A positive association between maternal serum zinc concentration and birth weight. Am J Clin Nutr 1990; 51:p 678 – 84
150. Susanto JC. Penilaian Status Gizi Pada Anak Sakit Berat. Dalam Simposium Nasional Pediatrik Gawat Darurat (PGD) V. Surakarta :1999; 7-9.
151. Srivastava S, Mehrotra PK, Srivastava SP, Siddiqui MKJ. Some essential element in maternal and cord blood in relation to birth weight and gastrointestinal age of the baby. Biological trace element research. India.2002 ; 86: p. 97-104.
152. WHO. Trace Element in Human Nutrition and Health. Geneva: Macmillan/Ceuterick, 1996: p. 72-101, 123-39.
153. Lonnerdal B. Iron-zinc-copper interactions. Dalam : Micronutrient interactions : impact on child health and nutrition. Washington : ILSI Press, 1998 . p. 3-10.
154. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. Am J Clin Nutr .1998;68(suppl): p. 495S-8S.
155. Kohlmeier M. Nutrient Metabolism. San Diego.Elsevier Ltd.2003. p.685-91.

156. Black MM. Zinc Deficiency and Child Development. Am J Clin Nutr  
1998;68: 464S-9S.
157. Soedigdo. Metodologi Penelitian.
158. Dahlan MS. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi  
1. Jakarta Arkans. 2004
159. Dahlan MS. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi  
3. Jakarta Salemba Medika. 2008



