

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sepsis Neonatorum**

Sepsis neonatorum adalah sindroma klinis yang terjadi pada 28 hari awal kehidupan, dengan manifestasi infeksi sistemik dan atau isolasi bakteri patogen dalam aliran darah.<sup>14</sup> Secara umum sepsis neonatorum diklasifikasikan berdasarkan waktu terjadinya menjadi sepsis neonatorum awitan dini (*early-onset neonatal sepsis*) dan sepsis neonatorum awitan lambat (*late-onset neonatal sepsis*). Angka mortalitas sepsis neonatorum awitan lambat lebih rendah 10-20% dibanding dengan sepsis neonatorum awitan dini.<sup>15</sup>

Sepsis neonatorum awitan dini terjadi pada 48-72 jam setelah lahir dan merupakan penyebab terpenting dalam morbiditas dan mortalitas pada neonatus.<sup>16</sup> Angka kejadian sepsis neonatorum awitan dini sebanyak 3,5 kasus per 1000 kelahiran hidup dengan angka mortalitas 15-50%.<sup>17</sup>

##### **2.1.1 Etiologi**

Berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, parasit atau jamur dapat menyebabkan sepsis.<sup>17</sup> Sepsis neonatorum awitan dini sering dikaitkan dengan adanya infeksi bakteri yang didapat dari ibu, biasanya diperoleh saat proses persalinan atau in utero.<sup>6</sup> Pola bakteri penyebab sepsis dapat berbeda-beda antar negara dan selalu berubah dari waktu ke waktu.

Di negara maju, bakteri yang sering ditemukan pada sepsis neonatorum awitan dini adalah *Streptococcus* grup B, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* dan *Listeria monocytogenes*. Sedangkan di Indonesia yang termasuk negara berkembang, penyebab terbanyak sepsis neonatorum awitan dini adalah bakteri batang gram negatif.<sup>17</sup> *Escherichia coli* merupakan kuman patogen utama penyebab sepsis pada bayi prematur.<sup>17</sup> Data dari RS Dr. Cipto Mangunkusumo selama tahun 2002 kuman yang ditemukan pada sepsis neonatorum awitan dini berturut-turut adalah *Enterobacter sp*, *Acinetobacter sp* dan *Coli sp*. Di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) RS Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2002 diketahui *Enterobacter aerogenes* (47,63%), *Pseudomonas aeruginosa* (28,75%) dan *Staphylococcus epidermidis* (4,76%).<sup>12</sup>

### **2.1.2 Patofisiologi**

Sepsis terjadi karena adanya gangguan keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, komponen koagulan dan antikoagulan serta antara integritas endotel dan sel yang beredar. Gangguan keseimbangan tersebut disebabkan oleh infeksi bakteri patogen.<sup>19</sup> Bakteri mencapai aliran darah melalui aspirasi janin atau tertelan melalui kontaminasi cairan amnion, menyebabkan bakteremia.<sup>20</sup>

Proses molekuler dan seluler yang memicu respon sepsis berbeda tergantung dari mikroorganisme penyebab. Respon sepsis karena bakteri gram negatif dimulai saat pelepasan dari lipopolisakarida (LPS) yang merupakan endotoksin dari dalam dinding sel bakteri. Lipopolisakarida berikatan secara

spesifik di dalam plasma dengan *lipoprotein binding protein* (LPB). Kemudian kompleks LPS-LPB akan berikatan dengan CD14. CD14 merupakan reseptor pada membran makrofag. CD14 mempresentasikan LPS pada *Toll-like receptor 4* (TLR4) yang merupakan transduksi sinyal untuk aktivasi makrofag.

Bakteri gram positif dapat menyebabkan sepsis dengan dua mekanisme yaitu dengan menghasilkan eksotoksin yang bekerja sebagai superantigen yang mengaktifkan sebagian besar sel T untuk melepaskan sitokin proinflamasi dalam jumlah yang sangat banyak dan dengan melepaskan fragmen dinding sel yang dapat merangsang sel imun non spesifik melalui mekanisme yang sama dengan bakteri gram negatif. Kedua kelompok bakteri tersebut akan memicu kaskade sepsis yang dimulai dengan pelepasan mediator inflamasi sepsis. Mediator inflamasi primer dilepaskan oleh sel-sel yang teraktivasi makrofag. Pelepasan mediator akan mengaktifasi sistem koagulasi dan komplemen.<sup>17, 21</sup>

Sistem komplemen merupakan komponen yang sangat penting dari sistem imun bawaan yang memfasilitasi pembunuhan bakteri melalui opsonisasi dan aktivitas bakterisidal secara langsung. Komponen komplemen juga memiliki aktivitas kemotaktik atau anafilaktik yang akan meningkatkan agregasi leukosit dan permeabilitas vaskuler di tempat yang terinfeksi. Selain itu, komponen komplemen juga saling mengaktifkan sejumlah proses penting lainnya seperti koagulasi, produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi leukosit. Disregulasi dari aktivasi komplemen dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan seperti pada neonatus dengan sepsis berat atau syok septik. Pada neonatus prematur terjadi penurunan kadar protein komplemen dan fungsi dari kedua jalur sistem imun. Opsonisasi yang

dimediasi oleh komplemen juga sangat rendah pada neonatus prematur dan terbatas pada neonatus cukup bulan.<sup>22</sup>

### 2.1.3 Diagnosis

Masalah yang ada pada sepsis neonatorum diantaranya penegakkan diagnosis yang sulit karena tanda dan gejala awal pada sepsis neonatorum yang sering tidak spesifik.<sup>6</sup> Identifikasi penyebab sepsis harus segera dilaksanakan untuk memberikan terapi yang efektif. Idealnya, ibu harus dievaluasi dan dilakukan pemeriksaan spesimen jika sudah diketahui memiliki infeksi saat hamil. Penegakkan diagnosis sepsis neonatorum berdasarkan dari gejala klinik, pemeriksaan laboratorium darah, pemeriksaan penunjang dan kultur darah sebagai *gold standard*.<sup>12</sup>

Manifestasi klinis yang terlihat sangat berhubungan dengan karakteristik bakteri penyebab dan respon tubuh terhadap paparan. Janin yang terinfeksi akan mengalami takikardi, lahir dengan asfiksia dan dengan skor apgar yang rendah. Saat lahir, bayi akan tampak lemah dengan gambaran klinis sepsis seperti pucat, hipotermia atau hipertermia, hipoglikemia atau kadang hiperglikemia. Selain itu, akan tampak kelainan susunan saraf pusat seperti letargi, iritabel, menangis lemah kadang terdengar *high pitch cry* dan dapat disertai dengan kejang. Kelainan kardiovaskuler berupa hipotensi, takikardi, sianosis, dingin dan *clummy skin*. Gejala respirasi yang timbul diantaranya takipneu, apneu, merintih dan terdapat retraksi dinding dada. Bayi juga dapat memperlihatkan kelainan hematologi dan

gastrointestinal (perdarahan, ikterus, muntah, diare, distensi abdomen dan intoleransi untuk minum).<sup>3, 12, 17</sup>

Hingga saat ini belum ada pemeriksaan laboratorium tunggal yang mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang cukup baik, sehingga hasil laboratorium harus digunakan bersama faktor risiko dan gejala klinis. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan antara lain:

1. Pemeriksaan darah rutin yaitu jumlah leukosit PMN, jumlah trombosit dan preparat darah hapus. Hasil positif apabila didapatkan jumlah leukosit total  $\geq 25.000/\text{mm}^3$  atau  $\leq 5000/\text{mm}^3$  dan jumlah trombosit  $< 150.000/\text{mm}^3$ .<sup>23</sup>
2. Dengan preparat darah hapus yang perlu diperhatikan adalah jumlah leukosit imatur (neutropenia  $< 1800/\mu\text{l}$ ) sehingga dapat diperhitungkan rasio neutrofil imatur dengan neutrofil total. Dikatakan terinfeksi apabila rasio I:T  $> 0,2$ . Preparat darah hapus menunjukkan gambaran hasil berupa hemolisis, hipergranulasi, hipersegmentasi dan toksik granulasi. Sales – santos M, Bunye MO membuat sistim skor hematologis untuk memprediksi sepsis neonatorum, sebagai berikut:<sup>24</sup>

**Tabel 2. Sistem skor hematologis untuk prediksi neonatal sepsis**

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan/ peningkatan jumlah PMN total	1
I:M $\geq$ 0,2	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Jumlah leukosit sesuai umur	1
Bayi baru lahir $\geq$ 25.000/mm <sup>3</sup> atau $\leq$ 5.000/mm <sup>3</sup>	
Umur 12-24 jam $\geq$ 31.000/mm <sup>3</sup>	
Umur > 2 hari $\geq$ 21.000/mm <sup>3</sup>	
Perubahan PMN	1
$\geq$ 3 vakuolisasi, toksik granuler, <i>dohle bodies</i>	
Trombosit < 150.000/mm <sup>3</sup>	1

Bila jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar adalah sepsis. Penggunaan skor tersebut harus disesuaikan dengan klinis.

3. Kultur darah hingga saat ini merupakan *gold standard* dalam menentukan diagnosis sepsis. Hasil kultur darah positif merupakan tanda definitif terdapatnya bakteri patogen. Namun mempunyai kelemahan yaitu hasil biakan bakteri baru dapat diperoleh minimal 3-5 hari.<sup>25</sup> Insidensi hasil

positif dari kultur sepsis neonatorum awitan dini sekitar 0.9 per 1000 kelahiran.<sup>16</sup>

## **2.2 Bayi Prematur**

Bayi prematur adalah bayi yang dilahirkan sebelum usia gestasi 37 minggu (aterm 37-42 minggu). Bayi yang dilahirkan prematur kemungkinan mempunyai masalah dalam kesehatan karena organ yang belum berkembang sempurna.<sup>14</sup> Selain itu, karena respon imun bayi dimulai sejak usia kehamilan 24 minggu dan berkembang sampai usia kehamilan aterm, bayi prematur tidak mempunyai sistem imun yang lengkap sehingga memudahkan bayi untuk mengalami infeksi invasif.<sup>26</sup> Pada tahun 2013, 35% kematian bayi di dunia disebabkan karena komplikasi dari kelahiran prematur.<sup>5</sup> Sepsis neonatorum awitan dini merupakan penyebab yang paling sering menimbulkan morbiditas dan mortalitas pada bayi prematur.<sup>20</sup>

Bayi prematur mempunyai sistem imun yang belum matang, dengan imunitas bawaan dan didapat yang rendah. Sistem imun pada bayi prematur dibandingkan bayi cukup bulan hanya mempunyai kadar monosit dan neutrofil yang rendah, tidak mampu untuk membunuh patogen dan produksi sitokin yang rendah terbatas pada aktivasi sel T serta penurunan kemampuan untuk melawan bakteri dan mendeteksi virus dalam sel. Inflamasi intrauterin merupakan penyebab utama kelahiran prematur yang mengakibatkan aktivasi sistem imun prematur dan produksi sitokin. Hal ini dapat menyebabkan toleransi kekebalan yang mengarah pada penurunan fungsi kekebalan tubuh bayi yang baru lahir. Inflamasi intrauterin berhubungan dengan peningkatan kejadian sepsis neonatorum awitan dini dan

memiliki konsekuensi jangka panjang yang merugikan sistem imun.<sup>27</sup> Bayi prematur 30-50% dilaporkan menderita sepsis neonatorum awitan dini.<sup>8</sup>

Selain imunitas, bayi yang lahir prematur juga memiliki sistem organ yang belum matang yang sering membutuhkan dukungan tambahan untuk bertahan hidup. Tingkat kematangan merupakan penentu utama mortalitas dan morbiditas (komplikasi jangka pendek dan jangka panjang) kelahiran prematur. Lahir terlalu cepat, bayi prematur menjadi lebih rentan terhadap cedera organ, kematian, penyakit kronis dan gangguan perkembangan saraf. Komplikasi dari kelahiran prematur timbul dari organ yang belum matang untuk mendukung kehidupan di lingkungan ektrauterin. Banyak dari komplikasi tersebut memiliki konsekuensi seumur hidup bagi kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan bayi yang lahir prematur.<sup>28</sup>

### **2.2.1 Faktor yang berhubungan dengan sepsis neonatorum awitan dini**

#### **2.3.1 Faktor Ibu**

##### **2.2.1.1 Ketuban Pecah Dini**

Pada saat ketuban pecah, paparan bakteri yang berasal dari vagina akan lebih berperan dalam infeksi janin. Pada keadaan ini bakteri dari saluran genitourinaria masuk ke dalam rongga uterus dan bayi dapat terkontaminasi melalui saluran pernafasan maupun saluran cerna.<sup>20</sup> Kejadian kontaminasi bakteri pada bayi yang belum lahir akan meningkat apabila ketuban telah pecah lebih dari 18-24 jam.<sup>17</sup> Kepustakaan di luar negeri memberikan batasan waktu untuk ketuban pecah dini adalah 18 jam.<sup>29</sup> Sedangkan di RSUP Dr. Kariadi Semarang batasan waktu



untuk menentukan ketuban pecah dini sesuai protap pelayanan perinatologi dan obstetri ginekologi tahun 2000 yaitu >6 jam.<sup>30</sup>

### **2.2.1.2 Infeksi Saat Hamil**

Terdapat 3 mekanisme terjadinya infeksi pada neonatus yaitu saat neonatus dalam kandungan (pranatal), saat persalinan (intranatal) dan setelah lahir (pasca natal). Paparan infeksi pranatal terjadi secara hematogen dari ibu yang menderita penyakit tertentu, seperti infeksi virus atau infeksi parasit *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes* (TORCH) dimana transmisi secara hematogen melalui plasenta ke janin. Infeksi tersebut dapat menyebabkan aborsi spontan dini, malformasi kongenital, pertumbuhan terhambat intrauterin, bayi lahir prematur, penyakit akut selama masa neonatal atau infeksi persisten dengan sekuele.<sup>31</sup> Selama dalam kandungan janin terlindungi dari paparan bakteri ibu oleh adanya cairan dan lapisan amnion. Namun bila terjadi kerusakan lapisan *amnion*, janin berisiko menderita infeksi melalui amnionitis.<sup>23</sup> Ig M dan Ig A merupakan imunoglobulin pertama yang dibentuk fetus sebagai respon dari infeksi bakteri gram negatif intrauterine. Ig M dibentuk pada usia kehamilan 10 minggu dimana kadarnya rendah saat lahir dan meningkat saat terjadi paparan infeksi selama kehamilan.<sup>32</sup>

Bakteri penyebab sepsis neonatorum yang terdapat pada jalan lahir saat ketuban pecah dini juga akan mengakibatkan infeksi chorioamnionitis. Umumnya diagnosis klinis untuk infeksi bakteri saat ibu hamil atau chorioamnionitis adalah demam pada ibu >38°C dan terdapat dua tanda dari: leukositosis (>15000sel/mm<sup>3</sup>),

takikardi ( $>100x/menit$ ), takikardi janin ( $>160x/menit$ ), nyeri pada uterus dan atau terdapat cairan *amnion* berbau busuk.<sup>33</sup>

### **2.2.1.3 Status Sosial Ekonomi**

Pola gaya hidup ibu, gizi dan tingkat pendapatan tampaknya penting untuk menentukan bayi berisiko terinfeksi.<sup>19</sup> Faktor sosial ekonomi merupakan predisposisi terjadinya sepsis neonatorum, angka kejadian meningkat pada bayi dengan sepsis yang dilahirkan dari ibu yang hanya mengenyam pendidikan primer atau tanpa pendidikan formal, keduanya dimasukkan dalam kategori status sosial ekonomi rendah. Hubungan kejadian sepsis neonatorum dengan status sosial ekonomi yang rendah juga telah dibuktikan dalam penelitian lain. Rendahnya perawatan yang baik serta ibu yang tidak mampu memeriksakan kehamilannya pada *Antenatal Care Clinic*.<sup>34</sup>

Kurang dari satu seperempat ibu tidak mencari perawatan antenatal apapun untuk kehamilannya dan bayi yang baru lahir tetap berisiko tinggi mengalami sepsis dan hipotermia pada wilayah pemukiman dengan sosial ekonomi rendah.<sup>35</sup>

## **2.2.2 Faktor Bayi**

### **2.2.2.1 Gawat Janin**

Gawat janin merupakan keadaan dimana janin tidak dapat memperoleh pasokan oksigen yang memadai. Adanya gawat janin ditandai dengan frekuensi denyut jantung janin  $<120$  kali per menit atau  $>160$  kali per menit, berkurangnya gerakan janin dan air ketuban yang bercampur mekonium dan berwarna kehijauan.<sup>9</sup>

### 2.2.2.2 Berat Lahir Bayi

Sepsis neonatorum awitan dini merupakan masalah serius pada bayi dengan berat lahir sangat rendah (<1500gr), risiko mortalitas meningkat 3 kali lipat. Angka kejadian 15-19 per 1000 kelahiran hidup pada BBLSR dengan sepsis neonatorum awitan dini.<sup>36</sup> Dari survei yang dilakukan oleh *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Network Survey* tahun 1998-2000 terhadap 5447 pasien BBLR dengan sepsis neonatorum awitan dini didapatkan hasil bakteremia sebanyak 1,5%.<sup>17</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Raden NS, di RSUD Dr. Moewardi selama bulan Oktober – Desember 2007 untuk mengetahui hubungan berat badan lahir rendah dengan sepsis neonatorum dilakukan uji statistik dengan uji *Chi Square* dan uji Koefisien Kontingensi. Hasil penelitian dengan metode *Chi Square* didapatkan ada hubungan antara bayi berat badan lahir rendah dengan sepsis neonatorum. Sedangkan dari perhitungan uji korelasi dengan Koefisien Kontingensi didapatkan antara bayi berat badan lahir rendah dengan sepsis neonatorum mempunyai hubungan yang kurang erat.<sup>37</sup>

### 2.2.2.3 Skor Apgar

Skor apgar digunakan untuk menilai respon resusitasi tetapi bukan untuk menentukan apakah bayi memerlukan resusitasi. Skor apgar yang dinilai pada resusitasi tidak sama dengan nilai apgar pada bayi baru lahir yang bernapas spontan. Nilai normal dari skor apgar adalah >7. Bayi dengan sepsis neonatorum

karena bakteri *Streptococcus* grup B pada 6 jam setelah lahir 45% memiliki skor apgar <5.<sup>37</sup>

**Tabel 3. Skor Apgar**

<b>Tanda</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Frekuensi jantung</b>	Tidak ada	<100	>100
<b>Upaya pernapasan</b>	Tidak ada	Lambat, tidak teratur	Baik, menangis
<b>Tonus otot</b>	Lemah	Flexi tungkai	Gerakan aktif
<b>Respon</b>	Tidak ada	Menangis lemah	Menangis kuat, batuk atau bersin
<b>Warna</b>	Biru (sianosis), pucat	Normal, kecuali tungkai	Seluruhnya merah (normal)